

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

TAYNARA OLIVEIRA ESTEVAM

**AVALIAÇÃO DO MÉTODO DE COACERVAÇÃO PARA PRODUÇÃO DE
SISTEMAS MICRO/NANOESTRUTURADOS A BASE DE DERIVADOS
CELULÓSICOS**

UBERLÂNDIA

2022

TAYNARA OLIVEIRA ESTEVAM

**AVALIAÇÃO DO MÉTODO DE COACERVAÇÃO PARA PRODUÇÃO DE
SISTEMAS MICRO/NANOESTRUTURADOS A BASE DE DERIVADOS
CELULÓSICOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Harumi Otaguro

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Rosana Maria Nascimento de Assunção

Área de Concentração: Química Teórica e Físico-Química de Macromoléculas e Coloides

UBERLÂNDIA

2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

E79 2022	<p>Estevam, Taynara Oliveira, 1990- Avaliação do método de coacervação para a produção de sistemas micro/nanoestruturados a base de derivados celulósicos [recurso eletrônico] / Taynara Oliveira Estevam. - 2022.</p> <p>Orientadora: Harumi Otaguro. Coorientadora: Rosana Maria Nascimento de Assunção. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Química. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.81 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Química. I. Otaguro, Harumi, 1966-, (Orient.). II. Assunção, Rosana Maria Nascimento de, 1968-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Química. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 54</p>
-------------	---

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química
Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 5I - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP
38400-902
Telefone: (34) 3239-4385 - www.cpgquimica.iq.ufu.br - cpgquimica@ufu.br



ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 337, PPGQUI				
Data:	Trinta e um de janeiro de dois mil e vinte e dois	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:15
Matrícula do Discente:	11922QMI009				
Nome do Discente:	Taynara Oliveira Estevam				
Título do Trabalho:	Avaliação do método de coacervação para a produção de sistemas micro/nanoestruturados a base de derivados celulósicos				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Teórica e Físico-Química de Macromoléculas e Coloides				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Estudo e caracterização de matrizes e/ou blendas poliméricas oriundas de polímeros de fonte renovável e não renovável e suas aplicações				

Reuniu-se por meio de webconferência, Plataforma Microsoft Teams, link <https://teams.microsoft.com/l/meetup-join/19:8d85f4bd910c412b9354d7b6256f2d6f@thread.tacv2/1643648065752?context=%7B%22Tid%22:%22cd5e6d23-cb99-4189-88ab-1a9021a0c451%22,%22Oid%22:%220fd9e598-07a7-4748-aa99-43e852128c1e%22%7D>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: Guilherme Sippel Machado, da Universidade Federal do Paraná - CPP-CEM; Vivian Consuelo Reolon Schmidt, da Universidade Federal de Uberlândia e Harumi Otaguro, orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Harumi Otaguro, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Harumi Otaguro, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/01/2022, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vivian Consuelo Reolon Schmidt, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/01/2022, às 16:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Sippel Machado, Usuário Externo**, em 31/01/2022, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3322700** e o código CRC **C2174168**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me proteger, me abençoar e me guiar em todos os momentos da minha vida, principalmente nos de dificuldade.

À minha família, especialmente aos meus pais, Regina e Sérgio, que sempre estiveram ao meu lado e torcendo por mim, por todo amor, apoio, confiança para que eu pudesse realizar meus sonhos.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Harumi Otaguro, pela oportunidade concedida, pela confiança em mim depositada, sempre muito solícita, presente, atenciosa e extremamente competente e inteligente. Não tenho palavras para agradecer toda aprendizagem, acolhimento, auxílio, paciência e força para execução deste trabalho.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Rosana Maria Nascimento de Assunção, agradeço por toda contribuição e ensinamentos, pela paciência e apoio nos momentos confusos e por toda dedicação nesse trabalho sempre com muita boa vontade e inteligência.

Aos professores participantes da banca examinadora, pela disponibilidade de participar e pelas contribuições deixadas na leitura desse trabalho.

Aos técnicos que me auxiliaram na condução das análises, Roni Marcos, Flaysner Magayver e Rafael Heilbuth dos Laboratórios Multiusuários da UFU.

A todos os colegas do LABREPOL, em especial ao Prof. Dr. Daniel Pasquini e aos amigos, Anderson, Arthur, Barbara, Gabriela, Mateus, Thiago, que participaram dessa jornada comigo. Só tenho de agradecer pelas risadas, pela paciência, pelas palavras de conforto e principalmente pela aprendizagem compartilhada.

A todos os colegas do LEMUP, Marcos e Poliana, pela ajuda e aprendizado compartilhados.

Aos meus amigos, em especial a Barbara, Gabriela, Poliana, Marcus e Fernando, que me acompanham desde a graduação e tornaram esta jornada mais leve. Agradeço cada risada, cada momento de desabafo, todo o companheirismo, as brincadeiras e todo o crescimento que tivemos durante todos estes anos.

Aos professores do Instituto de Química - UFU pelos ensinamentos e pela enorme contribuição na minha formação.

A todos os funcionários do IQ-UFU, obrigada por toda paciência e prontidão.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho ou participaram da minha vida, e que, porventura, eu tenha me esquecido de agradecer.

“Nada é absoluto. Tudo muda, tudo se move,
tudo gira, tudo voa e desaparece.”

Frida Kahlo

RESUMO

O processo de microencapsulação baseado no método de coacervação complexa continua a ser amplamente estudado, uma vez que pode ser utilizado na produção de micro e nanocápsula de interesse para uma vasta gama de aplicações desde indústrias farmacêuticas, de alimentos e até na agricultura. No entanto, vários aspectos do fenômeno de coacervação afetam o procedimento de encapsulamento e formação do núcleo. A melhor compreensão de como a estrutura do polímero afeta a formação de coacervados complexos deve ser constantemente melhorada e aperfeiçoada para produzir cápsulas com propriedades aceitáveis. Neste sentido o presente trabalho visa avaliar a obtenção de micro/nanocápsulas a partir de derivados celulósicos como a Carboximetilcelulose (CMC) de diferentes massas molares (dois fornecedores distintos) e a Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como matrizes, a Tylose (Hidroxietilcelulose-HEC), como emulsificante e o óleo de macaúba como material de núcleo pelo método de coacervação complexa. As matrizes foram caracterizadas quanto a presença dos grupos funcionais (FTIR), comportamento térmico (TGA) e determinação da massa molar viscosimétrica. Foram preparadas várias formulações com esses materiais em diferentes proporções. As massas molares viscosimétricas obtidas foram de $2,3156 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ e $4,1157 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ para a CMC AMTEX e EMFAL, e de $3,2078 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ para a HPMC, respectivamente. Os melhores resultados foram observados para a formulação I, preparada com 72% de HPMC, 10% de CMC AMTEX e 18% de óleo de macaúba, em que as microcápsulas apresentaram dimensões de aproximadamente 197,1 nm, observado por microscopia eletrônica de varredura e capacidade de encapsulação de óleo de 72,0%. Os resultados mostraram que há uma boa associação entre CMC AMTEX de menor massa molar e a HPMC, e, a escolha da Tylose como emulsificante não teve tanta influência na formação e encapsulação do óleo de macaúba nas nanocápsulas.

Palavras – chave: carboximetilcelulose; hidroxipropilmetilcelulose; óleo de macaúba; coacervação complexa; microencapsulação.

ABSTRACT

The microencapsulation process based on the complex coacervation method continues to be widely studied, it's can be used in the production of micro and nanocapsules of interest for a wide range of applications likes pharmaceutical, food until agricultural industries. However, several aspects of the coacervation phenomenon affect the procedure of encapsulation and núcleos formation. A better understanding of how polymer structure affects the complex coacervates formation must be constantly improved and refined to produce capsules with adequate properties. In this sense, the aims of present work is to evaluate the obtainment of micro/nanocapsules from cellulosic derivatives such as Carboxymethylcellulose (CMC) from different molar mass (two distinct suppliers) and Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as matrices, Tylose (Hydroxyethylcellulose-HEC) as an emulsifier and macauba oil as material core by the complex coacervation method. The matrices were characterized by the presence of functional groups (FTIR), thermal behavior (TGA) and viscosimetric molar mass determination. It were prepared many formulations in the different concentrations with theses materials. The viscosimetric molar masses obtained were $2.3156 \times 10^5 \text{ g.mol}^{-1}$ and $4.1157 \times 10^5 \text{ g.mol}^{-1}$ for CMC AMTEX and EMFAL, and $3.2078 \times 10^5 \text{ g.mol}^{-1}$ for HPMC, respectively. The best results were observed for formulation I, prepared with 72% HPMC, 10% CMC AMTEX and 18% macaúba oil, in which the microcapsules had dimensions around 197.1 nm, observed by electron microscopy and with 72.0% of oil encapsulation capacity. The results showed that the CMC-AMTEX/HPMC par had a good interaction due to the lower molar mass of CMC-AMTEX then CMC-EMFAL. On the other hand, the emulsifier choosed (Tylose) didn't influence on the formation and encapsulation of macaúba oil in the nanocapsules.

Keywords: carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, macauba oil, complex coacervation, microencapsulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da reação de eterificação da celulose para a formação da carboximetilcelulose	15
Figura 2 - Etapas do processo de microencapsulação pela técnica de coacervação	20
Figura 3 - Modelo esquemático de microencapsulação por coacervação complexa	24
Figura 4 - Representação da estrutura da celulose.....	24
Figura 5 - Diagrama apresentando a celulose e alguns dos seus derivados	25
Figura 6 - Representação da estrutura da carboximetilcelulose na forma sódica (NaCMC) ...	26
Figura 7 - Representação da estrutura da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	27
Figura 8 - Representação da estrutura da hidroxietilcelulose (HEC)	28
Figura 9 - Imagens da palmeira de macaúba (a) dos cachos contendo suas pinas (b) e o fruto da macaúba com sua amêndoa (c)	33
Figura 10 - Esquema representativo do modelo de duas placas paralelas	35
Figura 11 – Materiais utilizados: a) matriz de CMC em pó da EMFAL, b) matriz de HPMC em pó, c) Tylose, d) Óleo de Macaúba (amêndoa claro)	41
Figura 12 - Banho Viscosímetro Cinemático da ETHIK.....	42
Figura 13 - Imagem ilustrativa do viscosímetro Cannon-Fenske.....	42
Figura 14 - Esquema com as etapas para preparação das emulsões para teste primário	46
Figura 15 - Solução antes da emulsificação e emulsão após a etapa de emulsificação	46
Figura 16 - Emulsões em tubos Falcon no primeiro dia do teste de estabilidade.....	47
Figura 17 - Esquema com as etapas para preparação das emulsões para teste secundário	48
Figura 18 - Espectro na região do infravermelho para as amostras de CMC.....	53
Figura 19 - Espectros na região do infravermelho para a HPMC	55
Figura 20 - Viscosidades reduzidas para a CMC AMTEX em função da concentração da solução.....	56
Figura 21 - Viscosidades reduzidas para a CMC EMFAL em função da concentração da solução.....	56
Figura 22 - Viscosidades reduzidas para a HPMC em função da concentração da solução	57
Figura 23 - Termograma de TGA (a) e curva DTG (b) para amostra de CMC AMTEX.....	59
Figura 24- Termograma de TGA (a) e curva DTG (b) para a amostra de CMC EMFAL.....	59
Figura 25 - Termograma de TGA (a) e curva DTG (b) para a amostra de HPMC.	60
Figura 26 - Emulsão 1 no primeiro dia (a), após 60 dias (b) e após 120 dias (c)	62
Figura 27 - Emulsão 3 no primeiro dia (a), após 60 dias (b) e após 120 dias (c)	62

Figura 28 - Emulsão 7 no primeiro dia (a), após 60 dias (b) e após 120 dias (c)	63
Figura 29 – Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 1	64
Figura 30 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 2	65
Figura 31 – Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 3	66
Figura 32 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 4	66
Figura 33 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 5	67
Figura 34 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 6	68
Figura 35 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 7	68
Figura 36 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação D.....	69
Figura 37 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação F	70
Figura 38 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação A.....	70
Figura 39 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação C.....	71
Figura 40 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação G.....	72
Figura 41 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação H.....	72
Figura 42 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação I.....	73
Figura 43 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação J.....	73
Figura 44 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação I com foco nas microcápsulas	74
Figura 45 – Imagem de microscopia óptica da formulação I com foco nas microcápsulas	76
Figura 46 – Teste de pH para as amostras das formulações I após 20 dias	77
Figura 47 - Teste de pH para as amostras das formulações J após 20 dias	78
Figura 48 - Teste de pH para as amostras das formulações A após 20 dias.....	78
Figura 49 - Teste de pH para as amostras das formulações E após 20 dias	79
Figura 50 – Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação A em função dos pH testados. Aumento de 100x	80
Figura 51 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação B em função dos pH testados. Aumento de 100x	81
Figura 52 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação C em função dos pH testados. Aumento de 100x	81
Figura 53 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação D em função dos pH testados. Aumento de 100x	82
Figura 54 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação E em função dos pH testados. Aumento de 100x	83

Figura 55 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação F em função dos pH testados. Aumento de 100x	83
Figura 56 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação G em função dos pH testados. Aumento de 100x	84
Figura 57 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação H em função dos pH testados. Aumento de 100x	85
Figura 58 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação I em função dos pH testados. Aumento de 100x	86
Figura 59 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação J em função dos pH testados. Aumento de 100x	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Métodos utilizados para encapsulação e tamanhos das cápsulas	18
Tabela 2 - Teor de óleo por fruto na base seca	34
Tabela 3 - Composição em ácidos graxos (%) para o fruto da Macaúba.....	34
Tabela 4 - Expoente de Mark-Houwink-Sakurada	37
Tabela 5 - Concentração dos constituintes utilizados nas formulações do teste primário das emulsões	45
Tabela 6 – Condições de preparo das emulsões para teste secundário	48
Tabela 7 - Concentração dos constituintes utilizados nas formulações do teste secundário das emulsões	49
Tabela 8 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para a CMC	53
Tabela 9 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para a HPMC.....	54
Tabela 10 – Temperaturas das etapas de degradação e valores de perda de massa obtidas por TGA para as amostras de CMC AMTEX, CMC EMFAL e HPMC	58
Tabela 11 - Índices de cremosidade para emulsões após 60 dias e após 120 dias	61
Tabela 12 - Valores de óleo teórico O (%) obtidos para as amostras após secagem.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

CLA - Ácido linoleico conjugado
CMC - Carboximetilcelulose
CN - Caseinato de sódio
DSS - Dioctilsulfosuccinato de sódio
EC - Etilcelulose
FTIR - Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
G - Gelatina
GA - Gelatina reticulada de glutaraldeído
H - Índice de cremosidade
H_e - Altura total da emulsão
H_s - Altura do soro
HEC - Hidroxietilcelulose
HEWL - Lisozima de ovo de galinha
HPMC - Hidroxipropilcelulose
I - Força iônica
KBr - Brometo de potássio
KCl - Cloreto de potássio
IM - Infectacina
MC - Metilcelulose
MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura
MH - Hidrocloreto de metronidazol
NaBr - Brometo de sódio
NaCl - Cloreto de sódio
NaCMC - Carboximetilcelulose de sódio
NaOH - Hidróxido de sódio
NOS - Óleo de sementes
OH - Hidroxila
OVA - Ovabutamina
PM - Perda de massa
Pr - Proteína
Os - Polissacarídeo
PSiSC - Carboxilato de sódio polisiloxano

R - Constante dos gases
SDS - Dodecilsulfato de sódio
SLS - Lauril sulfato de sódio
SPI - Isolado de proteína de soja
T - Temperatura
 T_{onset} - Temperatura de degradação
TGA - Análise Termogravimétrica
TTO - Óleo da árvore de chá
WPI - Isolado de proteína do soro
 ΔG_m - Mudança na energia livre da mistura
 μ_1 - Potencial químico do solvente
 μ_1^0 - Potencial químico da solução
 ϕ_2 - Volume da fração do soluto
 χ - Parâmetro de interação Flory-Huggins
 τ - Tensão de cisalhamento, geralmente em N/m^2 ou Pa
 γ - Taxa de cisalhamento
 η - Viscosidade do fluido
 $\overrightarrow{(\mathbf{F})}$ - Vetor de aplicação de força
A - Área exposta ao cisalhamento
 ∂v - Variação da velocidade entre as moléculas ou partículas do fluido
 ∂y - Distância entre as moléculas ou partículas
 $\partial \gamma / \partial t$ - Variação da deformação em função do tempo
 $[\eta]$ - Viscosidade intrínseca
 η_r - Viscosidade relativa ou razão de viscosidade
 η_{sp} - Viscosidade específica
 η_{red} - Viscosidade reduzida ou número de viscosidade
 K_H - Coeficiente de Huggins
 K_k - Coeficiente de Kremer
 K_{sb} - Coeficiente de Schulz-Blaschke
k - Constante viscosimétrica de Mark-Houwink
 M_v - Massa molar viscosimétrica média
 α - Expoente de Mark-Houwink-Sakurada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	Microencapsulação	17
2.2	Coacervação	19
2.2.1	<i>Coacervação simples</i>	20
2.2.2	<i>Coacervação complexa</i>	21
2.3	Derivados Celulósicos	24
2.3.1	<i>Carboximetilcelulose</i>	25
2.3.2	<i>Hidroxipropilmetilcelulose</i>	27
2.3.3	<i>Emulsificante - Hidroxietilcelulose</i>	28
2.3.4	<i>Aplicações da microencapsulação utilizando derivados celulósicos pelo método de coacervação complexa</i>	29
2.4	Material de núcleo - Óleo de macaúba	32
2.5	Viscosidade de materiais poliméricos	35
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo geral	39
3.2	Objetivos específicos	39
4	PARTE EXPERIMENTAL	40
4.1	Matrizes e reagentes	40
4.2	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	41
4.3	Ensaio de viscosimetria para estimativa da massa molar viscosimétrica média (M_v)	41
4.4	Análise Termogravimétrica (TGA)	43
4.5	Preparo das soluções estoque das matrizes	43
4.6	Preparo das emulsões para teste primário	44
4.7	Teste de estabilidade	47
4.8	Preparação das emulsões para teste secundário	47
4.9	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	50
4.10	Eficiência da encapsulação do óleo	50
4.11	Testes com variação de pH	50
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52

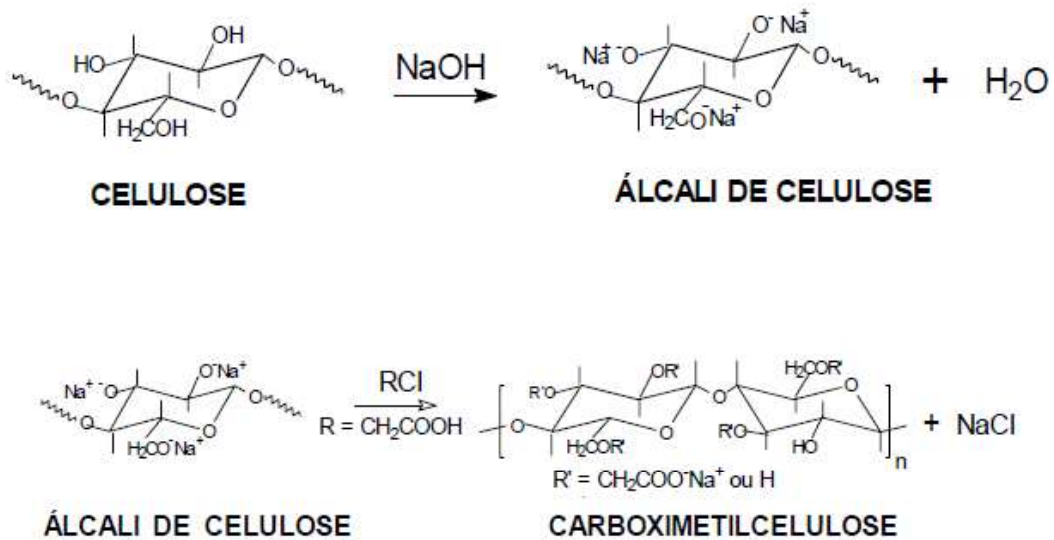
5.1	Escolha do sistema HPMC/Tylose/CMC.....	52
5.2	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	52
5.2.1	<i>Espectroscopia no Infravermelho para CMC AMTEX e CMC EMFAL.....</i>	52
5.2.2	<i>Espectroscopia no Infravermelho para HPMC.....</i>	54
5.3	Estimativa da massa molar viscosimétrica média (M_v)	55
5.4	Análise Termogravimétrica (TGA)	57
5.5	Teste de estabilidade	61
5.6	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	63
5.7	Eficiência de encapsulamento do óleo	74
5.8	Efeito da modificação do pH	77
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
7	TRABALHOS FUTUROS.....	90
	REFERÊNCIAS.....	91

1 INTRODUÇÃO

A celulose é um dos polímeros mais abundantes da natureza, sendo principal constituinte da parede celular da maioria das plantas. Devido à presença de vários grupos funcionais em sua estrutura química, lhe confere propriedades que são interessantes, e por isso é bastante utilizada, principalmente, na indústria de papel. (MORGADO, 2009). É um polímero versátil e um interessante material funcionalizável resultando em diversos derivados, principalmente os éteres, os quais são utilizados nas indústrias alimentícia, farmacêutica, tecnológica (nanotecnologia), devido as suas características, como solubilidade em meio aquoso, baixa cristalinidade, estabilidade química e fotoquímica, capacidade de ligação de hidrogênio, elevadas temperaturas de transição vítrea em relação aos outros polímeros naturais e baixa toxicidade. (MORGADO, 2009; ZUGENMAIER, 2008). Para a melhoria de suas propriedades visando aumentar sua faixa de aplicação, a celulose e seus derivados tornaram-se materiais de importante estudo em ciência dos polímeros, com um elevado número de pesquisas de interesse científico e tecnológico destes materiais (ARCA *et al.*, 2018; FARIA, 2014).

Os éteres de celulose podem ser obtidos por meio da reação de eterificação, onde os grupos hidroxila da celulose são substituídos por outros grupos, como metil, carboximetil, hidroxipropil, hidroxietil, entre outros. Esses grupos conferem aos éteres de celulose uma maior solubilidade em água, quando comparado com a celulose, por conta da redução no número de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, que facilitam o processo de hidratação (GAIOTTO, 2016). A reação de eterificação ocorre geralmente em meio alcalino, onde, as regiões cristalinas da celulose são menos acessíveis para os reagentes do que as regiões amorfas, e o agente alcalinizante mais comum neste tipo de reação é o hidróxido de sódio (MACHADO, 2000). Na Figura 1 é apresentado o esquema da reação da eterificação da celulose, passando pela etapa de alcalinização para a formação da carboximetilcelulose.

Figura 1 – Representação da reação de eterificação da celulose para a formação da carboximetilcelulose



Fonte: Adaptado de Machado (2000).

Esses biopolímeros obtidos por meio da eterificação da celulose podem ser utilizados para o encapsulamento de diversas substâncias, e os sistemas formados proporcionam amplas aplicações, como por exemplo, na entrega de fármacos na área farmacêutica, sistema de proteção ao material a ser encapsulado ou material para sensor (RANI; GOEL, 2021). A tecnologia de encapsulamento está sujeita a avanços rápidos em termos de novas aplicações, assim como em seus métodos de obtenção, principalmente na formação de microcápsulas ou nanocápsulas. A microencapsulação utilizando éteres de celulose como matrizes se dá devido as características destes derivados da celulose como agente encapsulante, assim como as propriedades dos materiais que serão utilizados como material do núcleo. O objetivo da microencapsulação é proteger o material do núcleo de fatores ambientais, como luz, umidade, temperatura e oxigênio, para estender a vida útil e melhorar as propriedades de liberação de compostos (RANI; GOEL, 2021).

Muitas técnicas podem ser empregadas para a microencapsulação, a seleção do método é dependente da aplicação da microcápsula, o tamanho desejado, as propriedades físico-químicas e o mecanismo de liberação. Estes métodos podem ser mecânicos: spray drying, spray chilling e spray cooling; químicos: polimerização interfacial, inclusão molecular; ou físico-químicos: lipossomas, evaporação de solvente, coacervação simples, coacervação complexa (FAVARO-TRINDADE *et al.*, 2008; RANI; GOEL, 2021).

O termo coacervação é utilizado na química coloidal para tratar o processo em que ocorre a separação de fases induzida pela modificação do meio, como pH, temperatura, solubilidade, entre outros (TIMILSENA *et al.*, 2018). Neste processo, a fase rica em colóide é chamada de coacervado, enquanto a outra fase, com poucas quantidades de colóides, é conhecida como fase de equilíbrio. Existem dois tipos de processos de coacervação: a simples e a complexa. Na coacervação simples é utilizado um único polímero e os coacervados se formam devido a um mecanismo de desidratação ou déficit hídrico, que pode ser causado pela adição de um sal ou líquido de dessolvatação. Por outro lado, na coacervação complexa são utilizados dois polímeros ou mais, de carga opostas, geralmente proteínas e polissacarídeos, e a interação eletroestática entre essas duas macromoléculas carregadas leva a formação de coacervado e a separação de fases (BACHTSI; KIPARISSIDES, 1996; MADAN, 1978; NAIRM, 1995; NEWTON, 1991; SCHMITT; TURGEON, 2011; TIMILSENA *et al.*, 2018; XIAO, 2014).

Neste contexto, este trabalho visa estudar e compreender o método de coacervação complexa para a produção de micro/nanoesferas com base nas matrizes de carboximetilcelulose (CMC) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), e a avaliação da técnica através da incorporação do óleo de macaúba.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os materiais presentes neste trabalho referem-se a uma avaliação da microencapsulação e sua importância utilizando a técnica de coacervação complexa aliado aos derivados celulósicos.

2.1 Microencapsulação

Técnicas de microencapsulação são utilizadas pelas indústrias de alimentos, farmacêuticas, cosméticas, têxteis, informática, agricultura e outros setores. Esta tecnologia envolve o processo em que pequenas partículas, que podem ser sólidas, líquidas ou gasosas, são encapsuladas por uma parede composta de uma matriz polimérica ou de mais de dois polímeros, podendo ser esta heterogênea ou homogênea, formando uma microcápsula (MUHOZA *et al.*, 2020). O componente de partícula, material a ser encapsulado, é chamado de material do núcleo, agente ativo, e os polímeros são chamados de agente encapsulante, material de parede, concha, revestimento, entre outros (PEANPARKDEE *et al.*, 2016). O objetivo da microencapsulação é proteger o material do núcleo de fatores ambientais como luz, temperatura e umidade, estender sua vida útil e melhorar as propriedades de liberação do composto (SHAHIDI; HAN, 1993). A maioria dos produtos microencapsulados tem entre 1 e 1000 μm de diâmetro e pode encapsular muitos materiais essenciais, como células vivas, adesivos, sabores, fragrâncias, agroquímicos, enzimas e produtos farmacêuticos (SUGANYA; ANURADHA, 2017).

Várias técnicas podem ser utilizadas para a microencapsulação, sendo que a seleção do método irá depender da aplicação que será dada a microcápsula, o tamanho desejado, o mecanismo de liberação e as propriedades físico-químicas do material do núcleo e material de parede (JACKSON; LEE, 1991). Alguns dos métodos utilizados para encapsulação estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Métodos utilizados para encapsulação e tamanhos das cápsulas

Métodos de encapsulação	Materiais encapsuláveis	Faixa de tamanho (μm)
Métodos Físicos		
“Spray drying”	Líquido/Sólido	5-150
Spray chilling e spray cooling	Líquido/Sólido	20-200
Extrusão centrífuga	Líquido/Sólido/Gás	125-3000
Leito Fluidizado	Sólido	>100
Liofilização	Líquido	-
Métodos Químicos		
Polimerização interfacial	Líquido/Sólido	1-500
Inclusão molecular	Líquido	5-50
Polimerização <i>in situ</i>	Líquido/Sólido	1-500
Métodos físico-químicos		
Coacervação simples	Líquido/Sólido	20-500
Coacervação complexa	Líquido/Sólido	1-500
Lipossomas	Líquido/Sólido	0,02-3
Evaporação do solvente	Líquido/Sólido	1-5000

Fonte: Adaptado de Southwest Research Institute (1991); Shahidi e Han (1993); Desai e Park (2005); Madene *et al.* (2006), *apud* Favaro-Trindade *et al.* (2008).

A realização da microencapsulação envolve uma compreensão básica das propriedades gerais que se deseja obter da microcápsula. O material do núcleo, substância a ser revestida, pode ser líquido, sólido ou gasoso, e sua composição pode ser variada, por exemplo, no núcleo líquido pode-se incluir materiais dissolvidos, no núcleo sólido pode ser uma mistura de constituintes ativos, diluentes, estabilizadores, retardadores ou aceleradores da taxa de liberação (RANI; GOEL, 2021). A seleção do agente encapsulante depende de fatores como a não reatividade com o material do núcleo, o mecanismo de liberação ideal e o procedimento que será utilizado para a produção da microcápsula (FAVARO-TRINDADE *et al.*, 2008). Os principais agentes encapsulantes são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Agentes encapsulantes hidrossolúveis e insolúveis em água

Agentes encapsulantes hidrossolúveis	Agentes encapsulantes insolúveis em água
Alginato	Ácidos graxos
Caseinato	Álcoois graxos
Celulose modificada	Etilcelulose
Gelatina	Ftalato de polivil-acetato
Goma arábica	Mono, di e tricilgliceróis
Goma xantana	Parafina, ceras naturais
Polietileno Glicol	Polietileno
Quitosana	Zeína

Fonte: Adaptado de Southwest Research Institute (1991); Shahidi e Han (1993); Desai e Park (2005); Madene *et al.* (2006), *apud* Favaro-Trindade *et al.* (2008).

Geralmente a microencapsulação é utilizada com os propósitos de transformar um líquido em sólido, facilitando a sua manipulação, transporte e adição em formulações, separar os materiais reativos, liberar controladamente o material do núcleo, mascarar sabor e odor de determinadas substâncias (FAVARO-TRINDADE *et al.*, 2008).

O método de coacervação complexa se mostra interessante para este trabalho pois trata-se de uma técnica versátil e de baixo custo, onde se tem um maior controle no tamanho das partículas em relação a técnicas como o *spray drying*, liofilização, entre outras. Além disso, a técnica apresenta uma elevada eficiência de encapsulação (aproximadamente 99%, segundo Silva *et al.*, 2015) e a facilidade da liberação controlada do conteúdo das microcápsulas por esforço mecânico, temperatura ou mudanças do pH.

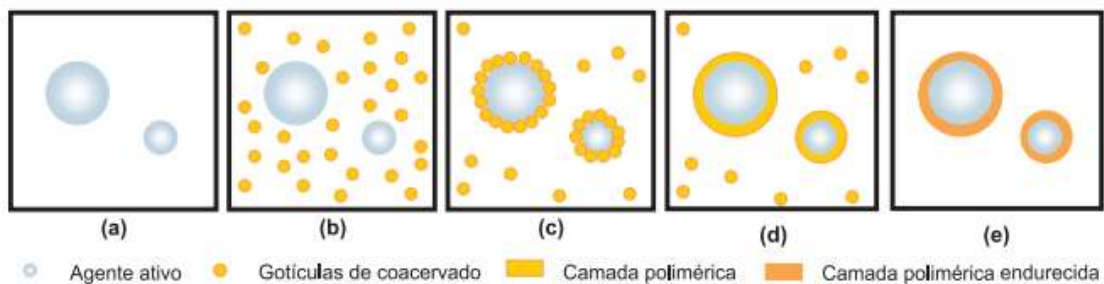
2.2 Coacervação

O termo coacervação é derivado do latim “*co*” e “*acervus*” que significam união e agregação de partículas, e foi investigado pela primeira vez por Bungenberg de Jong e Kruyt, no ano de 1929, que o classificou em dois sistemas: coacervação simples e coacervação complexa, descrevendo o fenômeno de separação de fases que ocorre quando soluções aquosas de polieletrólitos são misturadas (WEINBRECK *et al.*, 2014). No processo de encapsulamento por método de coacervação, o polímero coacervado, agente encapsulante, é depositado em torno do material do núcleo levando ao estabelecimento do núcleo encapsulado (TIMILSENA *et al.*,

2018). As microcápsulas encapsuladas por coacervação aumentam a capacidade controlada com base no estresse mecânico, temperatura ou liberação sustentada (ALOYS, 2016).

A microencapsulação por coacervação geralmente segue as seguintes etapas: a) dispersão do material do núcleo (agente ativo) a ser encapsulado na solução contendo agente encapsulante (solução polimérica); b) indução da coacervação por algum método (físico, químico ou físico-químico) para a formação das gotículas de coacervado; c) a formação da camada polimérica por coalescência das gotículas de coacervado; d) a difusão de solvente, adição de agente reticulante, mudança de temperatura, que irá resultar no endurecimento da camada polimérica (SUAVE *et al.*, 2006). A Figura 2 apresenta uma representação esquemática das etapas do processo de microencapsulação por coacervação.

Figura 2 - Etapas do processo de microencapsulação pela técnica de coacervação



Fonte: Suave *et al.* (2006).

2.2.1 Coacervação simples

O processo de coacervação simples ocorre utilizando-se um único polímero e os coacervados são formados devido a um mecanismo de desidratação ou déficit hídrico causado pela adição de um sal ou líquido de dissolução. Um exemplo deste processo é a separação de fases da gelatina que ocorre quando sulfato de sódio ou etanol é adicionado a sua solução (TIMILSENA *et al.*, 2018).

Shimokawa *et al.* (2013), apresentaram um estudo de microcápsulas de fase ternária utilizando os sistemas de gelatina-água-metanol, gelatina-água-etanol e gelatina-água-propanol, preparados para a avaliação da coacervação ideal. A hidrofobicidade do solvente adicionado (metanol, etanol, 1-propanol e 2-propanol) provocava expansão na região de coacervação ideal. A liberação controlada do fármaco foi diferente nas microcápsulas que foram preparadas com base na região de coacervação ideal, para todos os solventes, mesmo quando a concentração de gelatina, agente encapsulante, era a mesma. Em comparação com as

microcápsulas preparadas usando o sistema gelatina-água-etanol, aquelas preparadas com o uso do sistema gelatina-água-propanol apresentaram diminuição de 34% na taxa de liberação do medicamento 24 horas após o início do teste de liberação do mesmo. Esses resultados mostram que as microcápsulas preparadas com gelatina, água e álcool podem controlar a liberação e ao mesmo tempo ser um sistema de entrega de útil do fármaco.

No estudo de Chen *et al.* (2020), foi investigada a influência da concentração de sal e da proteína, do pH e da temperatura na coacervação reversível espontânea em soluções do isolado de proteína de soja (SPI). A formação de microdomínios enriquecidos com a proteína foi mais significativa com NaCl 0,1 M e predominante abaixo de 40 °C, favorecido pela redução da temperatura. Com a diminuição do pH, os coacervados formaram flocos irregulares. As taxas de coacervação foram diminuídas com o aumento da concentração da proteína, porém houve formação de coacervados maiores. Os efeitos do pH e da concentração de sal sobre a composição proteica e a morfologia dos microgéis foram analisados. Os microgéis incharam e exibiram uma estrutura de núcleo-casca quando a repulsão eletrostática entre as proteínas foi aumentada, removendo o sal ou ajustando o pH para longe do ponto isoelétrico. A redução da repulsão eletrostática induziu o desaparecimento da estrutura núcleo-casca e o inchaço dos microgéis. Quando ajustada a interação eletrostática, os microgéis SPI poderiam se ligar ou liberar lisozima carregada positivamente. Os autores concluíram com esses resultados que os microgéis SPI são portadores de compostos bioativos promissores.

Ocak e Gulumser (2011), preparam microcápsulas de gelatina (G) reticulada de glutaraldeído (GA) com óleo da árvore do chá, *Melaleuca alternifolia*, (TTO) por meio da técnica de coacervação simples. Eles acompanharam os efeitos das várias concentrações de G, TTO e GA, que foram utilizadas durante o processo de microencapsulação, na carga de óleo nas microcápsulas, teor de óleo, taxa de liberação do óleo e eficiência da encapsulação. Os tamanhos e morfologia das microcápsulas foram caracterizadas por microscopia ótica e eletrônica de varredura. Os estudos de FTIR demonstraram que não havia evidência na interação entre G e o TTO.

2.2.2 Coacervação complexa

A coacervação complexa envolve o sistema no qual dois polímeros dissolvidos em um único solvente se separam formando duas ou mais fases, cada fase contendo ambos os polímeros. Os polímeros apresentam carga líquida oposta e equivalência eletrostática na fase concentrada. Os componentes do polímero em solução estão em um verdadeiro equilíbrio, cada

um dos polímeros é completamente miscível no solvente, mas a mistura é levada a coacervar pelas interações eletrostáticas do soluto (VEIS, 2011).

Para determinar as concentrações de equilíbrio após a separação de fases, usando um modelo de rede bidimensional, é possível utilizar a equação básica de Flory e Huggins para estimar a redução do potencial químico do solvente na presença do soluto (ROBINSON, 1989), equação 1.

$$\Delta G_m = \mu_1 - \mu_1^0 = RT [\ln (1-\phi_2) + (1 - 1/r_2)\phi_2 + \chi_{12}\phi_2^2] \quad \text{Equação (1)}$$

onde:

ΔG_m : mudança na energia livre da mistura;

μ_1 : potencial químico do solvente;

μ_1^0 : potencial químico da solução;

R: constante dos gases;

T: temperatura em graus absolutos

ϕ_2 : volume da fração do soluto

χ : Parâmetro de interação Flory-Huggins

Os coacervados complexos frequentemente são considerados como um subconjunto de uma classe de materiais conhecidos como complexos de polieletrólitos, existe uma quantidade significativa de ambiguidade no campo quanto a diferença entre esses dois materiais, os primeiros artigos teóricos as vezes tratam os dois sistemas como intercambiáveis (SING, 2016).

Para polímeros, os coacervados complexos são fases estáveis, aquosas e semelhantes a líquido de polieletrólitos com carga oposta, onde não existe a exclusividade um para um entre as cadeias, cada cadeia pode interagir com múltiplas outras cadeias de polieletrólitos que podem ser substituídas dinamicamente por outras cadeias em escalas de tempo observáveis. Os complexos polieletrólitos, normalmente se referem a sistemas que não atendem todos os critérios para serem considerados coacervado, estes complexos polieletrólitos as vezes são considerados uma fase de polieletrólito em que as atrações de carga conduzem o sistema a ser cineticamente interrompido (SING, 2016).

A coacervação complexa depende da concentração do polímero e do pH, este processo envolve a reação entre dois polímeros de carga oposta e é chamado de método de interação polímero-polímero (PEANPARKDEE *et al.*, 2016). Geralmente, polissacarídeos carregados negativamente, como a pectina, o alginato e a carboximetilcelulose, interagem com proteínas carregadas positivamente, como a gelatina e o isolado de proteína de soja, por meio de interações eletrostáticas (SARAVANAN; RAO, 2010). Estas interações são o principal fator de condução para a coacervação complexa, no entanto, as forças de van der Waals, a interação

hidrofóbica em proteínas dipolares e mudanças de conformação de ácido nucleico devido as ligações de hidrogênio intermoleculares também desempenham papéis importantes na iniciação, continuação e término do processo de coacervação (TIMILSENA *et al.*, 2018).

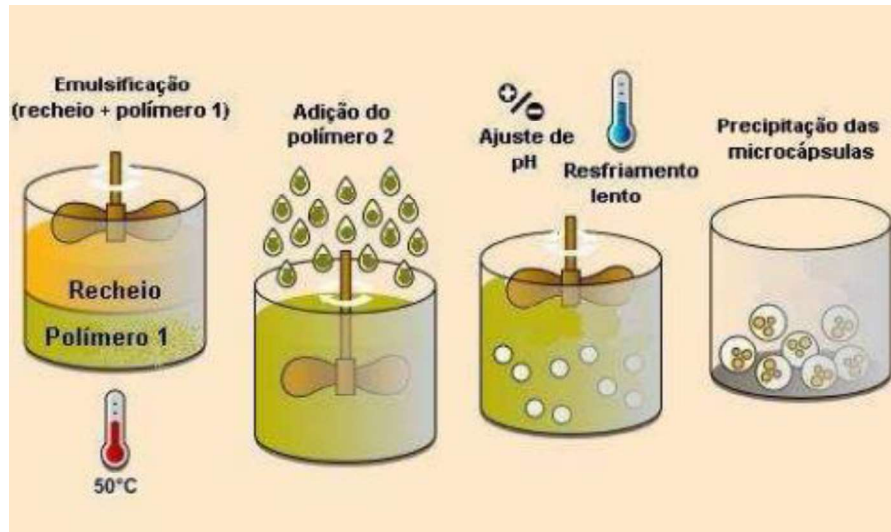
O controle do tamanho dos coacervados é dependente da velocidade de agitação na etapa de preparação das emulsões. Além disso, as cargas devem ser suficientemente grandes para induzir a interação, mas não grande o suficiente para causar precipitação. Polímeros altamente carregados possuem conformação molecular estendida resultando em coacervação desfavorável (BURGESS, 1994; LEMETTER *et al.*, 2009; TIMILSENA *et al.*, 2018; TSUNG; BURGESS, 1997).

O grau de ionização dos grupos funcionais de proteínas (grupo amino) e polissacarídeos (grupo carboxila) é dependente do pH do meio. Portanto, o ajuste do pH é essencial para iniciar a formação dos complexos coacervados entre maioria dos pares proteína-polissacarídeo. A faixa de pH ideal para o mais alto grau de coacervação complexa é diferente para cada sistema de biopolímeros. A quantidade de um sal presente no meio afeta a força iônica da solução, que por sua vez, influencia processo de coacervação. De Kruif *et al.* (2004), relatou que mesmo uma pequena quantidade de sal enfraquece a ligação eletrostática entre os polímeros. A dissociação completa de complexos formados também ocorre quando a concentração de sal é aumentada (DE KRUIF *et al.*, 2004; RU *et al.*, 2012; SIOW; ONG, 2013; TIMILSENA *et al.*, 2018; WEINBRECK, 2003).

Os coacervados podem ser produzidos utilizando diferentes polímeros para a microencapsulação de bioativos devido as suas propriedades mecânicas e térmicas aprimoradas. Essas propriedades, mecânicas e térmicas, dependem da concentração do biopolímero, da estrutura de cada biopolímero e da estrutura da rede do biopolímero obtida após o processo de coacervação (MUHOZA *et al.*, 2020).

O processo de coacervação complexa geralmente é composto por três estágios: a) formação de uma solução coloidal contendo agente encapsulante e material de núcleo, onde o material do núcleo é disperso nessa solução; b) acréscimo do material polimérico, carregado com carga oposta ao da solução coloidal, para a formação da cobertura; c) endurecimento da cobertura, formação das cápsulas (ARAÚJO, 2011). A Figura 3 apresenta modelo esquemático de microencapsulação por coacervação complexa.

Figura 3 - Modelo esquemático de microencapsulação por coacervação complexa

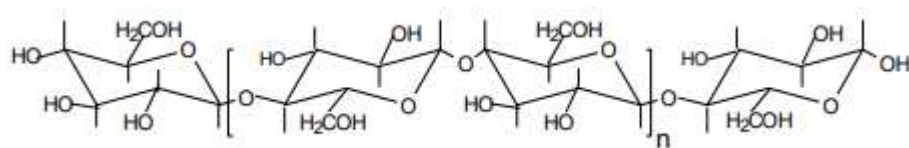


Fonte: Araújo (2011).

2.3 Derivados Celulósicos

A celulose, Figura 4, é um polímero natural, que provém de matéria-prima renovável, como as plantas, apresentando massa molecular elevada da ordem de 10^6 Dalton, insolubilidade em água, estrutura macromolecular rígida e certa cristalinidade, em torno de 79,22%, segundo Lengowski *et al.* 2013. Este biopolímero é um homopolissacarídeo linear, sua unidade repetitiva é a celobiose ou anidroglicose sindiotática, formada por anéis de β -D-glicopiranosose unidas por ligações glicosídicas do tipo $\beta(1\rightarrow4)$ (MACHADO, 2000).

Figura 4 - Representação da estrutura da celulose.

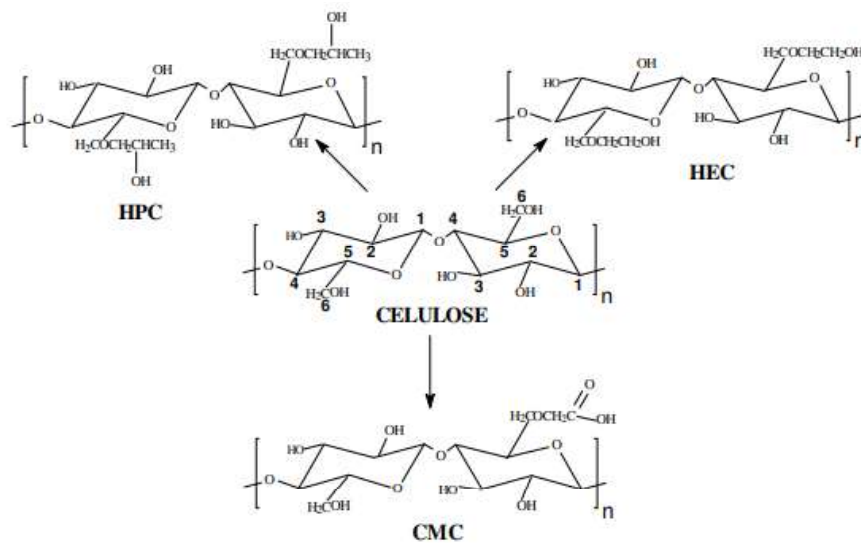


Fonte: Machado (2000).

Devido a sua estrutura, a celulose pode-se organizar em regiões rígidas e inflexíveis (celulose cristalina) ou regiões desorganizadas com estruturas flexíveis (celulose amorfa), estas diferenças podem ser responsáveis por alterações no comportamento físico do material, como, por exemplo, as regiões cristalinas limitam a absorção de água e o inchamento da celulose. Devido a presença de um grande número de grupos hidroxilas na estrutura da celulose, essa pode ser modificada, por meio de diversas reações, como as de adição (agrupamentos $\text{OH}-$

(hidroxilas) reagem com diversos agentes de adição), de substituição (os agrupamentos de hidroxilas podem ser esterificados ou eterificados), formando produtos importantes como metilcelulose (MC), etilcelulose (EC), carboximetilcelulose (CMC) e hidroximetilcelulose (HMC), e de degradação (onde as ligações do tipo β 1,4 glicosídicas são quebradas produzindo moléculas menores) (CAMARGO *et al.*, 2019). Alguns de seus derivados estão representados pela Figura 5.

Figura 5 - Diagrama apresentando a celulose e alguns dos seus derivados



Fonte: Machado *et al.* (2010).

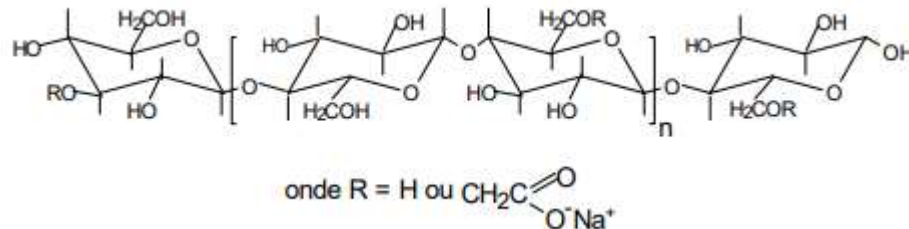
Os éteres de celulose são derivados importantes pois apresentam propriedades, como a solubilidade em água ou em solventes orgânicos, que os permitem agir como espessantes, emulsificantes, aglutinantes, entre outros. São utilizados em indústrias de tinta, papel, produtos farmacêuticos, cosméticos, alimentos, agricultura (MACHADO, 2000).

2.3.1 Carboximetilcelulose

A carboximetilcelulose (CMC), Figura 5, é um polieletrólito semiflexível linear carregado negativamente (BEHRA *et al.*, 2019). É um polissacarídeo solúvel em água, que é derivado da celulose, preparado pela reação do ácido monocloroacético com a celulose alcalina (HAMDAN *et al.*, 2020). Onde ocorre uma reação de substituição, os grupos hidroxil são substituídos por grupos carboximetil (JOSHI *et al.*, 2015). Normalmente comercializada na sua

forma sódica (NaCMC), ela é amplamente utilizada com aplicações nas indústrias alimentícia, farmacêutica, cosméticos, papel e entre outras (LOPEZ *et al.*, 2014).

Figura 6 - Representação da estrutura da carboximetilcelulose na forma sódica (NaCMC)



Fonte: Machado (2020).

A CMC pode ser empregada como agente espessante, estabilizador de fluidos, emulsificante, doador de viscosidade, engomante, agente adesivo, agente de suspensão, entre outros, devido suas propriedades físico-químicas (NETO, 2011).

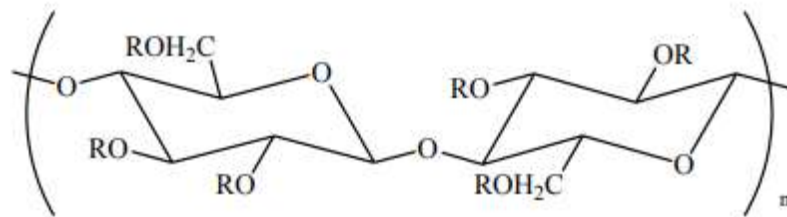
Behra *et al.* (2020), realizaram um estudo sobre a reologia da CMC dependente da concentração e da resposta de relaxamento. Eles investigaram várias concentrações de soluções aquosas de NaCMC utilizando reologia e espalhamento de luz estático e dinâmico. Relatando que para a faixa de concentração estudada, a dependência da concentração da viscosidade específica pode ser descrita pela teoria de escalonamento para polieletrólitos usando um conjunto de leis de potência, representando os regimes de concentração semidiluído não emaranhado, emaranhado e o concentrado, respectivamente.

Javanbakht e Shaabani (2019), apresentaram em sua revisão uma visão geral das vantagens da CMC para sistemas de administração oral. Eles listaram características como a hidrofiliabilidade, bioadesividade, sensibilidade ao pH, não toxicidade e capacidade de propriedades de formação de gel, que são comumente usadas na distribuição de fármacos e em outras pesquisas biomédicas. E atribuíram estas características aos grupos carboxilato que permitem que a CMC seja utilizada em sistemas de entrega de fármacos. Eles também relataram a utilização da CMC em baterias de lítio-enxofre (WANG *et al.*, 2017), remoção de poluente da água (CHEN *et al.*, 2018; URE *et al.*, 2019), filmes condutores (AMPAIWONG *et al.*, 2019), hospedeiro em eletrólitos de polímero (SAADIAH *et al.*, 2019), catalisador (BARAN, 2019), embalagem de alimentos (YOUSSEF *et al.*, 2016; YOUSSEF; EL-SAYED, 2018), imobilização de proteína (LI *et al.*, 2018).

2.3.2 Hidroxipropilmetilcelulose

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), Figura 7, é um polímero solúvel em água, obtido por meio de uma reação de substituição parcial dos átomos de hidrogênio e grupos hidroxilas da celulose por grupos alquila (AMINABHAVI, 1998). Utilizado como emulsificante, espessante, estabilizador, na indústria alimentícia (PEKEL, 2004) e na indústria de materiais proporciona excelente retenção de água, em removedores de tinta, adesivos e colas (CHOE, 2000). A diferença na massa molar (viscosidade), substituição química (grupos metóxi e hidroxipropil) e tamanho de partícula, permitem que a HPMC seja utilizada em diversas aplicações, principalmente em liberação controlada de princípios ativos (GUSTAFSSON *et al.*, 1999). Tem temperatura de solução crítica a 90 °C e sua solubilidade em água é atribuída principalmente ao número reduzido de ligações de hidrogênio intercadeia, aumentando assim o as ligações de hidrogênio com o meio aquoso ao redor (BODVIK *et al.*, 2010).

Figura 7 - Representação da estrutura da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)



Fonte: Zaccaron (2005).

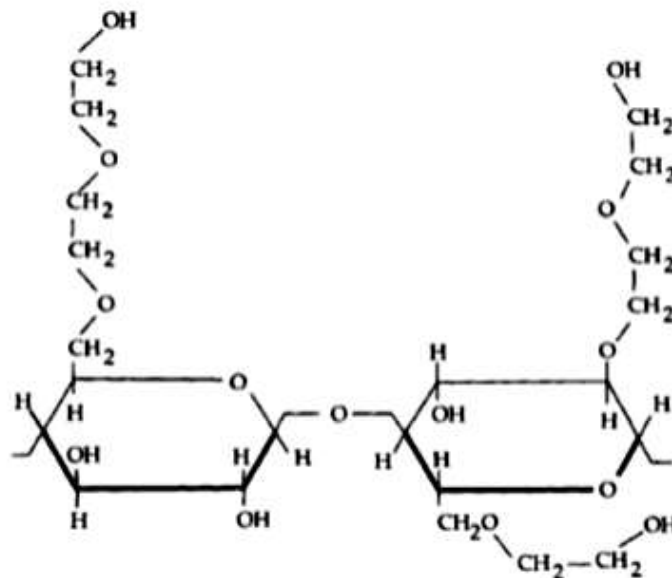
Nota: (R = -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₃ ou -H).

A HPMC apresenta boas propriedades de formação de filme, é inodoro, insípido, não-tóxico e não iônico. Utilizado na indústria de alimentos para o controle das propriedades de textura e reológicas das dispersões, como agente emulsionante, entre outras, e é estável em um intervalo de pH de 2,0 a 13,0 (SOUZA, 2016). Na literatura é possível encontrar alguns trabalhos demonstrando os benefícios da HPMC na indústria alimentícia, associado ou não a outras substâncias, como recobrimento no prolongamento da vida de pós-colheita de ameixas (NAVARRO-TARAZAGA *et al.*, 2011), tangerinas (PÉREZ-GAGO, 2002), tomate cereja (FAGUNDES *et al.*, 2014) (PINSETTA JUNIOR, 2018).

2.3.3 Emulsificante - Hidroxietilcelulose

A hidroxietilcelulose (HEC), Figura 8, é um polímero não iônico, bastante solúvel em água, que apresenta propriedades como a capacidade de emulsificar, aglutinar, espessar, formar películas, entre outros. Obtido por meio de uma reação de eterificação da celulose utilizando óxido de etileno, onde os átomos de hidrogênio dos grupos hidroxila da celulose são substituídos por grupos hidroxietil conferindo a esta macromolécula a propriedade de solubilizar em água (GAIOTTO, 2016; MACHADO *et al.*, 2010).

Figura 8 - Representação da estrutura da hidroxietilcelulose (HEC)



Fonte: Ashland (2010); Feller (1990), *apud* Gaiotto (2016).

O HEC pode ser utilizado como agente espessante, consequência da sua alta massa molar, $1,3 \times 10^3$ g/mol por unidade de repetição (anel de anidroglicose), controlando a reologia em géis e emulsões. E por sua capacidade de intumescimento pode ser utilizado em formulações farmacêuticas, atuando como matriz polimérica, encapsulando o fármaco e controlando a liberação gradual do mesmo a medida que o meio de dissolução penetra em sua estrutura. Além disso, sua estabilidade físico-química na faixa de pH de 2,0 a 13,0 e sua característica não iônica minimizam problemas de interação quando utilizado em sistemas ácidos ou básicos (GAIOTTO, 2016).

2.3.4 Aplicações da microencapsulação utilizando derivados celulósicos pelo método de coacervação complexa

Dai *et al.* (2010), prepararam microcápsulas a partir de gelatina (G), carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) e dioctilsulfosuccinato de sódio (DSS) contendo fluido eletroforético como material de núcleo. Verificaram que o DSS desempenha papel importante na formação da parede da microcápsula e a concentração do DSS afeta o rendimento das microcápsulas, aumentando a interação entre a gelatina e a NaCMC. As microcápsulas preparadas com DSS de teor 0,6 mM apresentaram paredes de capsulas compactas, com boas propriedades de barreira e alta estabilidade térmica.

Katona *et al.* (2010), utilizaram uma mistura ternaria contendo HPMC, NaCMC e SDS a fim de preparar microcápsulas por coacervação complexa, encapsulando óleo de girassol. Eles obtiveram as cápsulas em forma de pó por meio da secagem por pulverização e correlacionaram a quantidade do óleo extraído com as propriedades viscoelásticas dos coacervados.

Saravanan e Rao (2010), utilizaram pectina e alginato para a microencapsulação por meio do processo de coacervação complexa, utilizando hidrocloreto de metronidazol (MH), diclofenato de sódio (DS) e infectacina (IM) como material de núcleo. Eles observaram que o MH produziu microesferas e DS/IM resultaram em partículas irregulares. Além disso, alginato-gelatina produziram micropartículas menores que pectina-gelatina.

Sovilj *et al.* (2010), utilizaram o método de coacervação complexa para encapsular diferentes óleos, eles utilizaram hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e dodecilsulfato de sódio (SDS) para a produção das microcápsulas. Eles observaram que a concentração do SDS 0,35% formava uma camada de coacervado, uma parede, ao redor das gotículas de óleo que impediam a extração do óleo e que a formação das microcápsulas também era influenciada dependendo do tipo de óleo.

Devi e Maji (2011), estudaram a eficiência da microencapsulação de Neem (*Azadirachta indica A. Juss*), óleo de sementes (NSO), utilizando a gelatina A e a carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) pelo método de coacervação complexa, observando que a coacervação máxima ocorreu em pH 3,5 e o tamanho das microcápsulas variavam com a concentração do polímero e NSO.

Wu *et al.* (2011), obtiveram microcápsulas elásticas e ópticamente transparentes com parede ultrafina e compacta para exibição eletroforética contendo tetracloroetileno como material central, utilizando gelatina (G), lauril sulfato de sódio (SLS) e carboximetilcelulose de sódio (NaCMC). Observaram que o processo de formação é influenciado pelo pH e que a SLS ajudou

a aumentar a interação entre a gelatina e a NaCMC e facilitar a coacervação. As cápsulas apresentaram alta estabilidade térmica e boa propriedade de barreira.

Thomas *et al.* (2012), prepararam microcápsulas de eudragit (ácido metacrílico) carregadas de cinnarizina pela técnica de coacervação, utilizando o hidroxipropilmetilcelulose como estabilizador. Eles observaram uma alta eficiência de encapsulamento de droga em todas as micropartículas.

Koupantsis *et al.* (2014), preparam microcápsulas contendo β -pineno, utilizando proteínas do leite, caseinato de sódio (CN) e isolado de proteína do soro (WPI), com carboximetilcelulose (CMC). Eles observaram que foi possível encapsular o β -pineno, enquanto a maioria das características avaliadas foram afetadas pelas variáveis do processo. Coacervados preparados na maior proporção de pr/pl de 6,99 e massa de β -pineno (6,99 g) foram mais eficazes no encapsulamento do composto de sabor, algo mais evidente no caso da mistura WPI-CMC.

Pérez-Limiñana *et al.* (2014), preparam microcápsulas a base de gelatina (G) e carboximetilcelulose (CMC) encapsulando óleo de árvore de chá (TTO), óleo de malaleuca, que é um biocida natural, utilizando o processo de coacervação complexa. Eles observaram o efeito da razão G/CMC na formação do coacervado durante o processo de síntese, e, também na eficiência do óleo antimicrobiano, sendo o valor ideal para a razão G/CMC em torno de 10.

Caetano-Silva *et al.* (2015), investigaram a técnica de coacervação complexa para recuperar proteínas de soro doce usando carboximetilcelulose, e o coacervado usado como ingrediente na formulação de leite fermentado probiótico. E observaram que a coacervação complexa recuperou 86% da proteína do soro doce.

Sze Huei *et al.* (2016), investigaram a formação e recuperação do ibuprofeno encapsulado em microcápsulas de gelatina e carboximetilcelulose (CMC) utilizando a coacervação complexa sem glutaraldeído. Foi utilizado cloreto férrico aquoso para a recuperação das microcápsulas como esferas reticuladas ionicamente. Eles observaram que a eficiência do aprisionamento de fármacos de grânulos de coacervado era dependente da proporção droga-polímero e estava na faixa de 86-92% em massa. As microcápsulas preparadas com maior proporção da droga exibiram um menor aprisionamento.

Dai *et al.* (2017), prepararam microcápsulas de clorpirifós de silicone com carboxilato de sódio polisiloxano (PSiSC), gelatina (G) e carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) por meio da coacervação complexa, em pH 4,6, obtendo taxas de encapsulamento de clorpirifós de 50%, superfície lisa, diâmetro médio de 3,5 μ m e espessura da concha de 285 nm.

Duhoranimana *et al.* (2017), estudaram o mecanismo de complexação da gelatina (G) e da carboximetilcelulose (CMC) e seu processo de formação de coacervados em função do pH e da proteína (Pr) para polissacarídeos (Ps). Utilizaram três CMCs diferentes (FL9, FH9 e FVH6) e as proporções de mistura foram de 1:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 (m/m). Observaram a formação de coacervados com melhor morfologia, boa distribuição de tamanho e maior rendimento com a amostra G-FL9 na razão de mistura 7:1 e pH 4,40.

Xiong *et al.* (2017), investigou a coacervação complexa entre a ovalbumina (OVA) e a carboximetilcelulose (CMC) utilizando diferentes graus de substituição (CMC 0,7 e CMC 1.2) e observaram que as alterações de pH influenciavam na formação de coacervados e complexos.

Duhoranimana *et al.* (2018), investigou a influência do pH na coacervação complexa utilizando a gelatina (G) e a carboximetilcelulose (CMC) para encapsular o ácido linoleico conjugado (CLA), observando que a diminuição do pH influenciava no tamanho dos coacervados, que variavam entre 5 e 200 μm .

Yoshihara e Arêas (2018), investigaram os efeitos do pH, força iônica (I), temperatura e fração de massa dos componentes macromoleculares em coacervados de carboximetilcelulose (CMC) e lisozima de ovo de galinha (HEWL). Eles observaram que a coacervação foi mais alta na fração de massa HEWL aproximadamente 0,25 com uma dependência pequena do pH na faixa de 5 a 9, e o processo foi favorecido em $I < 0,075 \text{ mol litro}^{-1}$ para NaCl, KCl e NaBr.

Jiaying *et al.* (2020), desenvolveram nanocápsulas por coacervação complexa utilizando gelatina (G) e carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) para o encapsulamento da zeaxantina extraído de *Lycium barbarum* L. Observaram que a razão ideal de mistura de massa de G-CMC era de 9:1 (m/m) com o pH ótimo de 4,5.

Xiong *et al.* (2020), investigaram as propriedades físico-químicas dos coacervados complexos formados com ovalbumina (OVA) e carboximetilcelulose (CMC) com duas densidades de cargas diferentes (CMC 0.7 e CMC 1.2) em pH 3,0; 3,5 e 4,0 e nas propriedades dos coacervados estabilizando emulsões com alto teor de óleo. Observaram que com o aumento do pH o conteúdo de proteína e polissacarídeos nos coacervados OVA/CMC diminuiu e a estrutura de rede microscópica dos coacervados complexos mudou de compacto para solto, principalmente pelo enfraquecimento da atração eletrostática entre OVA e CMC. Os complexos OVAM/CMC1.2 apresentaram uma estrutura de rede microscópica mais densa e maior armazenamento e módulo de perda e viscosidade complexa quando comparado com o complexo OVA/CMC0.7.

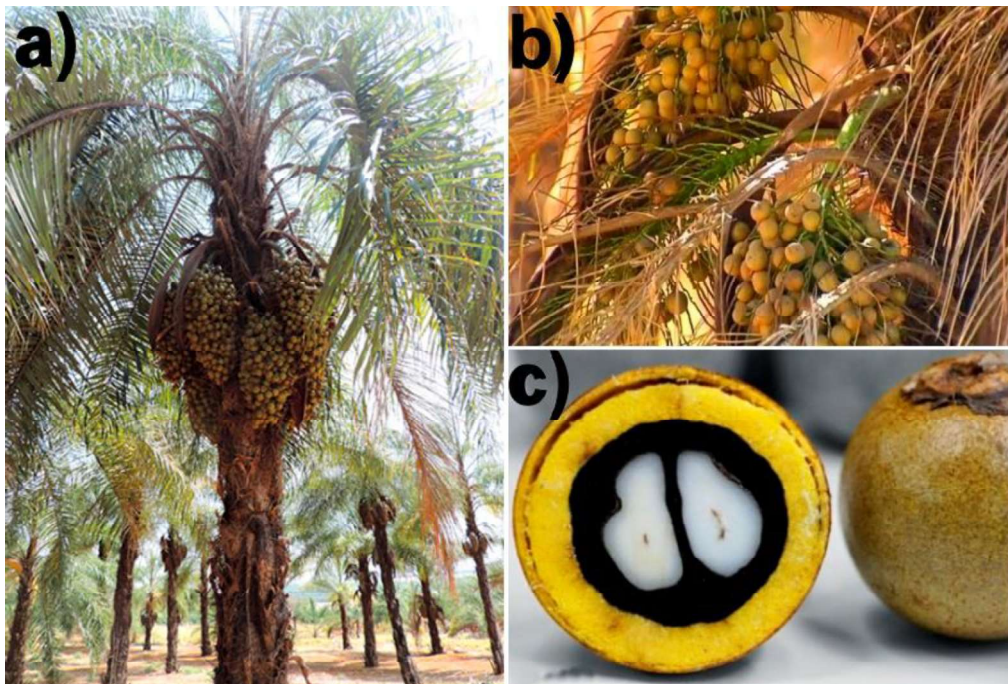
Este levantamento bibliográfico se fez importante para o presente trabalho, pois os parâmetros para a produção das nano/microcápsulas, etapas para a coacervação, concentrações, valores de pH, ensaios realizados para caracterização das matrizes e das nano/microcápsulas, foram baseadas nos estudos destes autores. A seleção dos materiais de parede, material de núcleo e emulsificante também se basearam nesta revisão, propondo um sistema ainda não utilizado para a produção de nano/microcápsulas por meio da coacervação complexa.

2.4 Material de núcleo - Óleo de macaúba

A macaubeira, *Acromia aculeata*, é uma palmeira nativa de florestas tropicais, pouco exigente de clima, fertilidade de solo e fator de água, e é encontrada em várias regiões do Brasil, principalmente nos estados de Minas Gerais, Mato Grosso, Goiás e Pará (SZPIZ *et al.*, 1989), vide Figura 9. No Brasil ela também é conhecida como macaúva, mucaja, mucuja, macaíba, macajuba, coco - baboso, chiclete - de - baiano, bocaiúva, entre outros e em outros países pode ser encontrada como mbocayá (Argentina), totaí (Bolívia), corozo (Colombia, Venezuela), tamaco (Colombia), coyol (Costa Rica, Honduras, México), corosse (Haiti) (CARVALHO *et al.*, 2011).

O caule da macaúba, a estipe, pode atingir de 10 a 15 m de altura e 20 a 30 cm de diâmetro e é coberto pelas bases dos pecíolos (que une a folha ao caule), a região dos nós apresenta espinhos escuros e pontiagudos que medem cerca de 10 cm de comprimento (AMARAL, 2007). Suas folhas são verdes, com o comprimento de 4 a 5 m e suas pinas são ordenadas em planos diferentes dando um aspecto plumoso a folha (CARVALHO *et al.*, 2011).

Figura 9 - Imagens da palmeira de macaúba (a) dos cachos contendo suas pinas (b) e o fruto da macaúba com sua amêndoa (c)



Fonte: Adaptado de Google Imagens.

O fruto da macaúba apresenta formato esférico ou ligeiramente achatado, liso e de coloração marrom-amarelada medindo entre 3,5 e 5,0 cm de diâmetro, a amêndoa oleaginosa, que é comestível, encontrasse envolvida por um endocarpo rígido e fortemente aderida à polpa (mesocarpo), esta polpa tem colocaram amarela ou esbranquiçada, rica em óleo, fibra e mucilagem (CARVALHO *et al.*, 2011).

Apresenta diversos recursos e aplicações: o caule, por ser uma madeira moderadamente pesada, dura e longa, pode ser utilizado em construções rurais para fabricação ripas, estacas, calhas de água, madeira para mourão, entre outros; suas folhas geralmente são aplicadas como matéria prima para artesanatos e forragem animal; a polpa pode ser aplicada na indústria alimentícia como goma de mascar, fabricação de sorvetes, doces e óleo de cozinha (AMARAL, 2007; CARVALHO *et al.*, 2011).

O fruto da macaúba pode ser inteiramente aproveitado e possui um grande potencial produtivo, o óleo extraído da polpa e da amêndoa pode ser utilizado na indústria alimentícia quando processado para ser utilizado como óleo de mesa, na produção de margarinas, cremes vegetais, entre outros (CARVALHO *et al.*, 2011). O teor de óleo extraído da polpa e da amêndoa está relacionado na Tabela 2.

Tabela 2 - Teor de óleo por fruto na base seca

Componente	Teor de óleo em % (Tipo A*)
Casca (epicarpo)	6,5
Polpa (Mesocarpo)	59,8
Castanha (endocarpo)	-
Amêndoa	55,6

Fonte: FUNDAÇÃO CENTRO TECNOLÓGICO DE MINAS GERAIS (1983) *apud* Amaral (2007).

*Tipo A = Macaúba oriunda de Jaboticatubas MG.

A composição dos óleos extraídos da casca, polpa e amêndoa do fruto da macaúba estão relacionadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Composição em ácidos graxos (%) para o fruto da Macaúba

Ácidos Graxos	Composição em ácidos graxos livres (%)		
	Casca	Polpa	Amêndoa
Ácido Caprílico	-	-	6,2
Ácido Cáprico	-	-	5,3
Ácido Láurico	-	-	43,6
Ácido Mirístico	-	-	8,5
Ácido Palmítico	26,4	18,7	5,3
Ácido Palmitoleico	6,2	4,0	-
Ácido Esteárico	5,1	2,8	2,4
Ácido Oleico	51,5	53,4	25,5
Ácido Linoleico	11,3	17,7	3,3
Ácido Linolênico	1,3	1,5	-
Ácidos Saturados	29,7	21,5	71,2
Ácidos Insaturados	70,3	78,5	28,8

Fonte: Adaptado de FUNDAÇÃO CENTRO TECNOLÓGICO DE MINAS GERAIS (1983), *apud* Amaral (2007).

O óleo extraído do fruto da macaúba, polpa, é bastante promissor para o setor de produção de biocombustível, sua utilização como biodiesel incentiva muitos estudos acerca desta palmeira. O óleo da amêndoa é rico em ácido láurico o que representa um valor econômico para a indústria de cosméticos e farmacêutica (CARVALHO *et al.*, 2011).

Por fim, a massa molar dos polímeros (derivados celulósicos) tem um papel importante na formação das micro/nanocápsulas e conseqüentemente de suas soluções. Portanto, a medida de viscosidade dessas soluções assim como, a determinação de sua massa molar viscosimétrica são parâmetros fundamentais para compreender o método de coacervação.

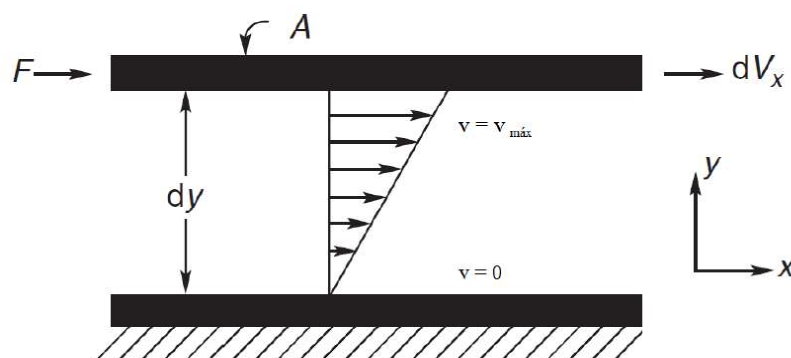
2.5 Viscosidade de materiais poliméricos

A lei básica de viscosidade foi proposta por Isaac Newton, onde ele descrevia o comportamento do fluxo de um líquido ideal e de acordo com esta lei a tensão de cisalhamento (τ) é igual ao produto da taxa de cisalhamento (γ) e a viscosidade do fluido (η) (LIMA, 2014). Esta proporcionalidade está descrita pela equação 2.

$$\tau = \gamma \eta \quad \text{Equação (2)}$$

Para entender os conceitos de tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento pode-se utilizar o modelo de duas placas paralelas de área A separadas por uma distância dy , e o fluido contido entre estas duas placas. A placa inferior está fixa, enquanto a placa superior desliza a uma velocidade constante sob aplicação de uma força (\vec{F}), a camada de fluido próximo da placa inferior permanecer parada, já a camada próxima da placa superior irá se mover com a mesma velocidade da placa, sendo assim, a velocidade máxima do fluxo ($v_{\text{máx}}$) está na placa superior e na placa inferior a velocidade diminui até chegar a zero ($v = 0$) (LIMA, 2014). A Figura 10 representa o esquema do modelo de duas placas paralelas.

Figura 10 - Esquema representativo do modelo de duas placas paralelas



Fonte: Lima (2014).

Desta forma, temos que a tensão de cisalhamento corresponde a força por unidade de área cisalhante necessária para manter o escoamento do fluido e pode ser expressa de acordo com a Equação 3 (BARRA, 2016).

$$\tau = F / A \quad \text{Equação (3)}$$

onde:

τ : tensão de cisalhamento, geralmente em N/m^2 ou Pa;

F: Força para provocar o deslocamento na placa;

A: área exposta ao cisalhamento

A taxa de cisalhamento corresponde ao deslocamento relativo das moléculas ou partículas do fluido, ela também pode ser denominada grau de deformação ou gradiente de velocidade e é expressa pela Equação 4 (BARRA, 2016).

$$\gamma = \partial v / \partial y = \partial \gamma / \partial t \quad \text{Equação (4)}$$

onde:

∂v : é a variação da velocidade entre as moléculas ou partículas do fluido;

∂y : distância entre as moléculas ou partículas;

$\partial \gamma / \partial t$: variação da deformação em função do tempo.

A análise da viscosidade de uma solução polimétrica resulta na obtenção de parâmetros relativos a sua cadeia isolada, como a viscosidade intrínseca $[\eta]$ que pode ser obtida através de extrapolação gráfica, a diluição infinita, a partir de equações matemáticas como: Huggings, Kraemer e Schulz-Blaschke, Equações 5 a 7, respectivamente (LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001 *apud* LIMA, 2014).

$$\eta_{sp}/c = [\eta] + K_H [\eta]^2 c \quad \text{Equação (5)}$$

$$\ln \eta_r/c = [\eta] + K_k [\eta]^2 c \quad \text{Equação (6)}$$

$$\eta_{sp}/c = [\eta] + K_{sb} [\eta] \eta_{sb} \quad \text{Equação (7)}$$

Onde: η_r = viscosidade relativa ou razão de viscosidade; η_{sp} = viscosidade específica; $\eta_{sp}/c = \eta_{red}$ = viscosidade reduzida ou número de viscosidade, $[\eta]$ = viscosidade intrínseca ou número limite de viscosidade e $[\eta] = \lim c \rightarrow 0$; K_H , K_k e K_{sb} = coeficientes de Huggins, Kremer e Shulz-Blaschke, respectivamente (LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001 *apud* LIMA, 2014).

A viscosidade relativa (η_r), Equação 8, é a viscosidade absoluta da solução a ser estudada e η_0 é a viscosidade absoluta do solvente utilizado, e t e t_0 são os tempos de escoamento no viscosímetro da amostra e do solvente, respectivamente (RAMOS, 2004).

$$\eta_r = \eta / \eta_0 = t / t_0 \quad \text{Equação (8)}$$

A equação da viscosidade específica (η_{sp}), Equação 9, está diretamente relacionada a viscosidade relativa. Ela determina a contribuição do polímero sobre a viscosidade da solução,

ou seja, o efeito do aumento da viscosidade da solução devido a presença do polímero, em relação a viscosidade do solvente (FARIA, 2014).

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \quad \text{Equação (9)}$$

E a viscosidade reduzida (η_{red}) está representada na Equação 10 (SILVA *et al.*, 2009). Esta grandeza representa a viscosidade específica por unidade de concentração e extrapolando este parâmetro a uma diluição infinita obtém-se a viscosidade intrínseca ($[\eta]$), Equação 11, que expressa dados em que as moléculas podem ser consideradas isoladas, ou seja, dados referentes a sua cadeia isolada (FARIA, 2014).

$$\eta_{red} = \eta_{sp}/c \quad \text{Equação (10)}$$

A viscosimetria é um método experimental utilizado para avaliar a transição conformacional de polímeros em solução e os comportamentos viscosimétricos dependem de fatores como a estrutura química do material e propriedades como a força iônica, pH e adição de sais (SILVA *et al.*, 2009).

A determinação do peso molecular viscosimétrico médio deve ser realizada na presença de excesso de sal com baixa massa molar, pois a presença deste sal fará com que o polieletrólito se comporte como um polímero neutro, suprimindo as interações entre os grupos polares presentes na cadeia carbônica (SILVA *et al.*, 2009). Como é o caso de polímeros como os derivados celulósicos, a pectina, entre outros.

A massa molar viscosimétrica média pode ser estimada por meio da viscosidade intrínseca utilizando a Equação de Mark-Houwink-Sakurada (Equação 11) (SILVA, 2018).

$$[\eta] = k M_v^\alpha \quad \text{Equação (11)}$$

Onde: k e α = constantes viscosimétricas de Mark-Houwink (SILVA, 2018).

O expoente da equação Mark-Houwink-Sakurada refere-se a rigidez da cadeia polimérica e alguns valores de α para algumas conformações de polímero estão apresentadas na Tabela 4 (LIMA, 2014).

Tabela 4 - Expoente de Mark-Houwink-Sakurada

Conformação	α
Cadeia flexível (solvente teta)	0,5
Cadeia flexível (bom solvente)	0,7 – 0,8
Cadeia rígida	> 1

Fonte: Teraoka (2002) *apud* Lima (2014).

O valor de k normalmente diminui com o aumento da constante α , estas constantes estão relacionadas a constante de Flory, dependendo tanto da cadeia polimérica e das interações polímero-solvente. Ou seja, dependendo destes fatores os polímeros se comportam de maneira distinta, um exemplo é o efeito da viscosidade bastante diferente em polímeros obtidos de um mesmo monômero (FARIA, 2014; KUPSKÁ *et al.*, 2014; SPERLING, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral a avaliação e otimização do método de coacervação complexa para a produção de micro/nanocápsulas utilizando os derivados celulósicos carboximetilcelulose (CMC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e o óleo de macaúba como material de núcleo.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar as matrizes de CMC e HPMC por meio da técnica de Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e determinar sua massa molar viscosimétrica (Mv);
- Analisar a estabilidade térmica das matrizes de CMC e HPMC por meio da Análise Termogravimétrica (TGA);
- Preparar as emulsões contendo soluções de HPMC, emulsificante (Tylose), Óleo de Macaúba e CMC em diversas proporções;
- Avaliar a formação de micro/nanocápsulas das soluções e sua morfologia por meio da técnica de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Óptica (MO);
- Avaliar o efeito de mudança do pH nas emulsões para a formação das micro/nanocápsulas;
- Estimar o valor de encapsulamento de óleo pelas micro/nanocápsulas produzidas.

4 PARTE EXPERIMENTAL

A preparação das soluções e das emulsões, o teste de estabilidade, o ensaio de viscosimetria para estimar da massa molar viscosimétrica média das matrizes foram realizados no Laboratório de Reciclagem de Polímeros – LABREPOL, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica (IQ-UFU). Os ensaios de Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Óptica foram realizados no Laboratório Multiusuários do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica (IQ-UFU). Os ensaios de Análise Termogravimétrica (TGA) foram realizados no Laboratório de Equipamentos Multiusuários da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Pontal – LEMUP.

4.1 Matrizes e reagentes

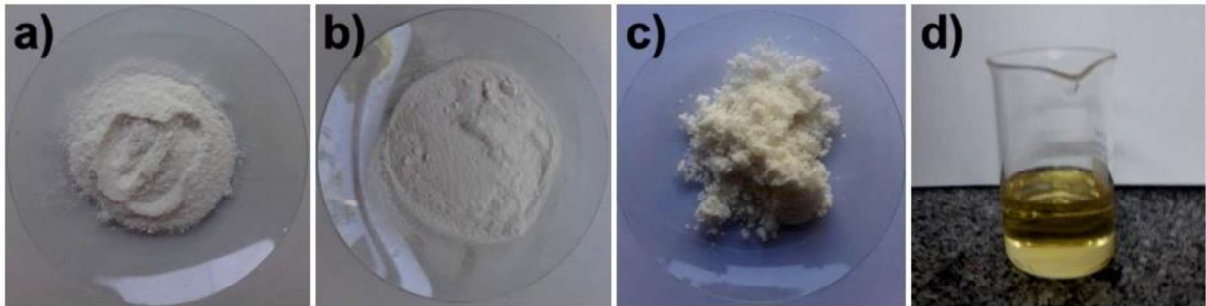
Foram testadas duas amostras de Carboximetilcelulose (CMC), a primeira de nome comercial CMC AMTEX, produto PE 30 FGM-S, foi obtido da LatinoQuímica S.A, lote: 6937. Já a segunda, da EMFAL Empresa Fornecedora de Álcool Ltda, Murta, referência: 23483, gr: 5297, lote: 058679. Essas amostras diferem entre si em sua massa molar viscosimétrica como será apresentada e discutida no item resultados.

Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), nome comercial Kolagel Plus - espessante, de qualidade farmacêutica, foi obtido de MC Química, lote: 20200131H. A aplicação da HPMC neste trabalho foi como material de parede para a formação das micro/nanocápsulas.

Hidroxietilcelulose (Tylose), HS 30000 YP2, foi obtido de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. A viscosidade era de aproximadamente 30.000 mPa.s. Neste trabalho, sendo empregado como agente emulsificante, surfactante.

Óleo de Macaúba, Amêndoa (claro), fornecido pelo Laboratório de Biocombustível e Tecnologia Ambiental – LaBTA. O óleo foi utilizado como material de núcleo, material a ser encapsulado. Na Figura 10 é possível visualizar os materiais como recebido.

Figura 11 – Materiais utilizados: a) matriz de CMC em pó da EMFAL, b) matriz de HPMC em pó, c) Tylose, d) Óleo de Macaúba (amêndoa claro)



Fonte: a autora.

4.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho da CMC AMTEX, CMC EMFAL e HPMC foram obtidos utilizando pastilhas de KBr em um espectrômetro da Shimadzu IR Prestige-21. As amostras foram maceradas e misturadas com KBr na proporção de 1:100 para a preparação das pastilhas. Os espectros foram obtidos com 32 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} .

4.3 Ensaio de viscosimetria para estimativa da massa molar viscosimétrica média (M_v)

Os ensaios de viscosimetria foram realizados utilizando um Banho Viscosímetro Cinemático da ETHIK (Figura 12), utilizando um viscosímetro Canon-Fenske 100 L225 e a temperatura no interior do banho viscosimétrico foi controlada a $20 \text{ °C} \pm 0,1 \text{ °C}$, para a HPMC e $25 \text{ °C} \pm 0,1 \text{ °C}$ para a CMC. A temperatura influencia na viscosidade das soluções das matrizes, e por este motivo utilizou-se temperaturas diferentes para as matrizes de CMC e HPMC.

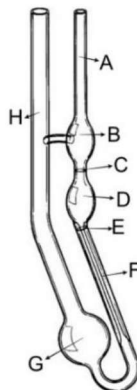
Figura 12 - Banho Viscosímetro Cinemático da ETHIK



Fonte: a autora.

As matrizes de CMC, AMTEX e EMFAL, foram solubilizadas em cloreto de sódio (NaCl) 0,1 mol/L preparadas em concentrações que variavam de 1,0 a 20,0 x 10⁻² g dL⁻¹ por agitação magnética durante um período de 1 hora e depois deixadas a temperatura ambiente (27 °C ± 3 °C) por 24 horas para que houvesse a hidratação total da matriz. O NaCl 0,1 M foi utilizado como referência (branco) neste procedimento. Com o auxílio de uma pipeta transferiu-se cerca de 10 mL de solução para o viscosímetro (Figura 13) através do tubo H e certificou-se que não havia formação de bolhas no interior do tubo G. Foi esperado o tempo de 10 minutos para que a solução atingisse o equilíbrio no interior do viscosímetro e do banho. Com o auxílio de uma pêra de borracha, o líquido foi aspirado pelo tubo A até a seção B. Quando a pêra foi retirada, o líquido escoou livremente pelo tubo capilar F, a cronometragem foi iniciada quando o líquido passou pela marca de graduação C e finalizada quando atingiu a marca de graduação E, a medida foi feita em triplicata por solução.

Figura 13 - Imagem ilustrativa do viscosímetro Cannon-Fenske



Fonte: SIGMA ALDRICH adaptado. Disponível em: <https://cutt.ly/cmV2SWy>.

A matriz de HPMC, foi solubilizada em água destilada, em concentrações que variavam de 0,5 a 10,00 x 10⁻² g dL⁻¹, por agitação magnética em um período de 1 hora e depois deixadas a temperatura ambiente (27 °C ± 3 °C) por 24 horas para que houvesse a hidratação total da matriz. A água destilada foi utilizada como referência neste procedimento.

Com os valores do tempo de escoamento foram realizados os cálculos de viscosidade intrínseca das amostras, utilizando as equações 8, 9, 10 e 11 das páginas 36 e 37.

k: constante da proporcionalidade da equação (dL g⁻¹): para CMC igual a 0,519 x 10⁻³ Lg⁻¹. (BRANDRUP; IMMERGUT, 1966) e para HPMC igual a 9,94 x10⁻⁴ cm³g⁻¹. (ROWE, 1980).

M_v: massa molar viscosimétrica (g mol⁻¹);

α = constante dada em função da geometria do polímero (adimensional). Para CMC igual a 0,554. (BRANDRUP; IMMERGUT, 1966) e para HPMC igual a 1,096 (ROWE, 1980).

4.4 Análise Termogravimétrica (TGA)

A Análise Termogravimétrica foi realizada em um Analisador Térmico modelo TGA 55, da TA Instruments. Em cada ensaio, cerca de 6 mg de cada amostra foi aquecida em porta amostra de alumina de 25 até 600 °C, na razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio em fluxo de 60 cm³/min.

4.5 Preparo das soluções estoque das matrizes

Soluções estoque de CMC AMTEX e CMC EMFAL foram preparadas em concentração 2,4% (m/m) em água destilada a temperatura ambiente, por agitação de 930 rpm durante 120 minutos e agitação de 1200 rpm durante 60 minutos, respectivamente. As soluções estoques de HPMC foram preparadas em concentrações de 1% (m/m) e 2,56% (m/m) em água destilada a 90 °C, por agitação de 1200 rpm durante 60 minutos. Uma solução estoque do emulsificante Tylose foi preparada em concentração 7% (m/m) em água destilada a temperatura ambiente por agitação de 1200 rpm durante 60 minutos e depois acrescentado 2 gotas de NaOH 0,1 M, e agitado por mais 30 minutos. Por fim a solução estoque de óleo de Macaúba foi preparada em concentração 24% (m/v) em água destilada a temperatura ambiente, por agitação de 1200 rpm durante 60 minutos. Todas as soluções “estoque” foram estabilizadas por 24 horas em temperatura ambiente (27 °C ± 3 °C) antes de serem utilizadas.

4.6 Preparo das emulsões para teste primário

A escolha das concentrações dos materiais de parede utilizadas no preparo das emulsões foi baseada no trabalho de Sovilj *et al.* (2010), que trabalhou com a CMC e o HPMC. Foram feitas alterações na velocidade da agitação, tempo de agitação, tipo de óleo e emulsificante. A utilização do HPMC e Tylose como mistura binária, baseou-se na possibilidade destes compostos interagirem, formando um complexo polímero-emulsificante, capaz de encapsular o óleo de macaúba, quando acrescentado a CMC.

Para a etapa de emulsificação utilizou-se 18% da solução de Óleo de Macaúba em uma mistura binária de HPMC/Tylose, as emulsões foram preparadas por homogeneização utilizando um Ultraturrax a 7000 rpm por 5 minutos, em temperatura ambiente ($27\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$). As misturas binárias eram compostas por aproximadamente 71% da solução de HPMC, e várias concentrações de Tylose (± 0 ; 0,31% e 0,9%). Esta emulsão ternária (HPMC/Tylose/Óleo) foi deixada em temperatura ambiente para descanso por 24 horas. Por fim, foi adicionado 10% da solução de CMC na emulsão de HPMC/Tylose/Óleo e agitada com um agitador mecânico a 900 rpm por 180 minutos. As emulsões foram divididas em tubos Falcon contendo aproximadamente 50 g cada. Na Tabela 5 estão especificadas as concentrações das soluções utilizadas para preparação das emulsões.

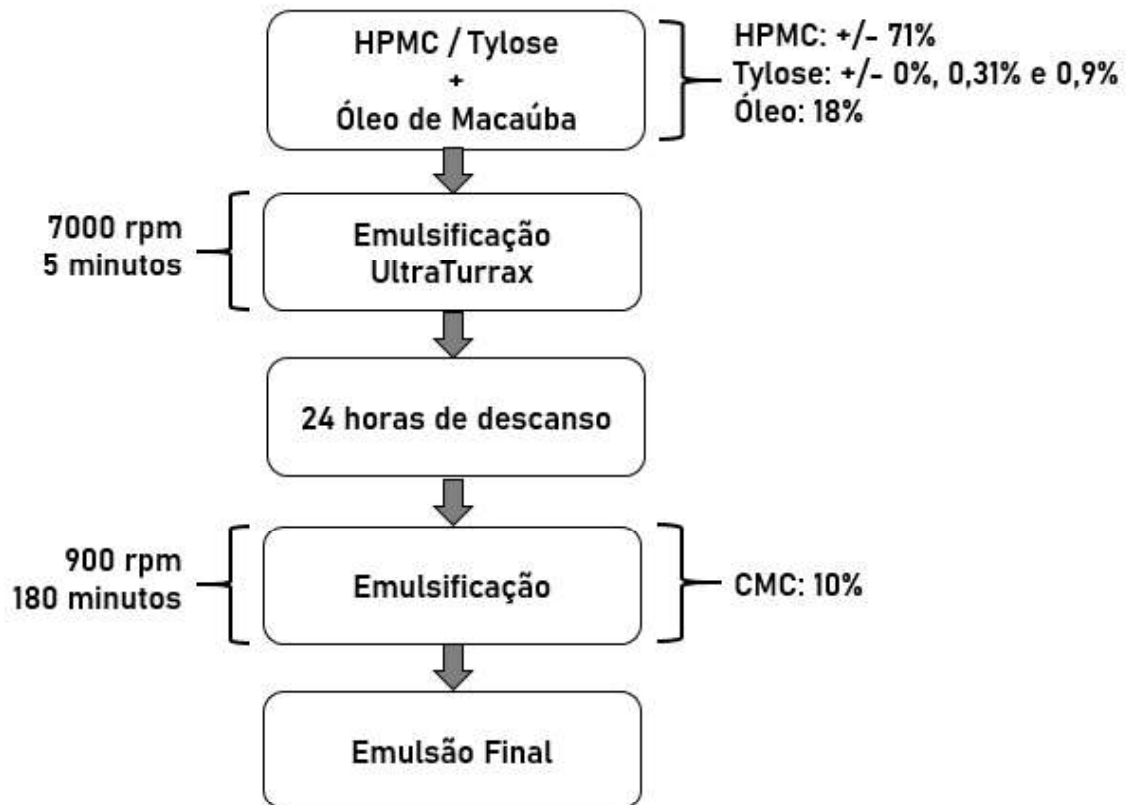
Tabela 5 - Concentração dos constituintes utilizados nas formulações do teste primário das emulsões

Amostra	Fase binária (oleosa)	Fase aquosa
Emulsão 1	71,10 g HPMC 1% (m/m)	
	0,90 g Tylose	
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Emulsão 2	71,69 g HPMC 2,56% (m/m)	
	0,31 g Tylose	10 g CMC
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	EMFAL 2,4%
Emulsão 3	72 g HPMC 2,56% (m/m)	(m/m)
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Emulsão 4	71,1 g HPMC 2,56% (m/m)	
	0,90 g Tylose	
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Emulsão 5	72 g HPMC 2,56% (m/m)	
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Emulsão 6	71,69 g HPMC 2,56% (m/m)	
	0,31 g Tylose	10 g CMC
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	AMTEX 2,4%
Emulsão 7	71,10 g HPMC 2,56% (m/m)	(m/m)
	0,90 g Tylose	
	18 g Solução de Óleo de Macaúba 24% (m/v)	

Fonte: a autora.

Na Figura 14 está representado o esquema com as etapas para a preparação das emulsões.

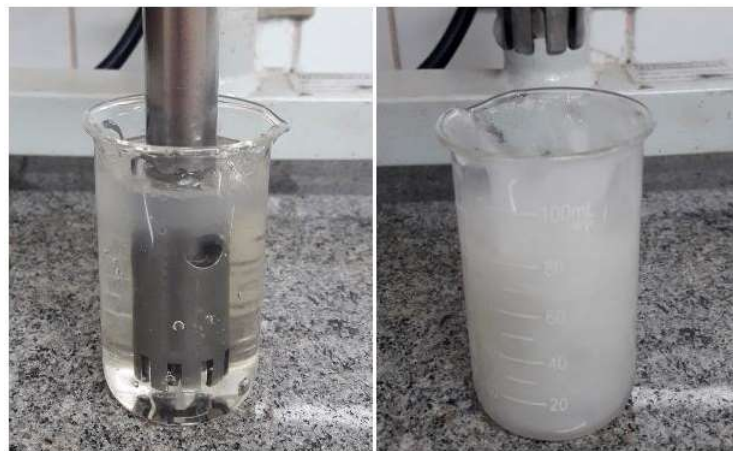
Figura 14 - Esquema com as etapas para preparação das emulsões para teste primário



Fonte: a autora.

Inicialmente, as soluções estavam incolores e após a etapa emulsificação, formou-se um creme de coloração esbranquiçada, como pode ser observado na Figura 15.

Figura 15 - Solução antes da emulsificação e emulsão após a etapa de emulsificação



Fonte: a autora.

Após o preparo das emulsões, estas foram colocadas em tubos Falcon (Figura 16) e foram armazenadas em temperatura ambiente ($27\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$) por 120 dias para a realização do teste de estabilidade.

Figura 16 - Emulsões em tubos Falcon no primeiro dia do teste de estabilidade



Fonte: a autora.

4.7 Teste de estabilidade

Durante o período de armazenamento de 120 dias foi observado que as emulsões do teste primário se separaram em duas fases: a fase de equilíbrio, camada superior cremosa com poucas quantidades de polímeros, e o coacervado, camada inferior rica em polímeros (soro). Ao longo dos dias, a altura total da emulsão (H_e) e a altura do soro (H_s) foram medidas, e a extensão de cremosidade foi caracterizada pelo índice de cremosidade, (H) (SOVILJ *et al.*, 2009), por meio da seguinte relação:

$$H = 100H_s/H_e$$

4.8 Preparação das emulsões para teste secundário

Um dos parâmetros de processo mais importantes para a microencapsulação é a frequência de agitação durante a dispersão do material do núcleo na solução polimérica, visto que a agitação influencia no tamanho das gotículas do material de núcleo e consequentemente no tamanho das micropartículas (JEGÁTI; TAVERDET, 2000). Por este motivo, a velocidade

e o tempo de agitação da etapa de emulsificação foram alterados. O preparo das soluções estoque de CMC, AMTEX e EMFAL, HPMC, Tylose e óleo de Macaúba permaneceram o mesmo, porém a etapa de preparação das emulsões foi otimizada. A etapa de emulsificação utilizando a solução binária de HPMC/Tylose e óleo de Macaúba manteve-se a mesma, com a rotação de 7000 rpm por 5 min. Após o tempo de descanso de 24 horas foi adicionada a solução de CMC e homogeneizado por Ultraturrax a 7000 rpm por 3 minutos. As condições de preparação das emulsões pelo teste secundário estão apresentadas na Tabela 6.

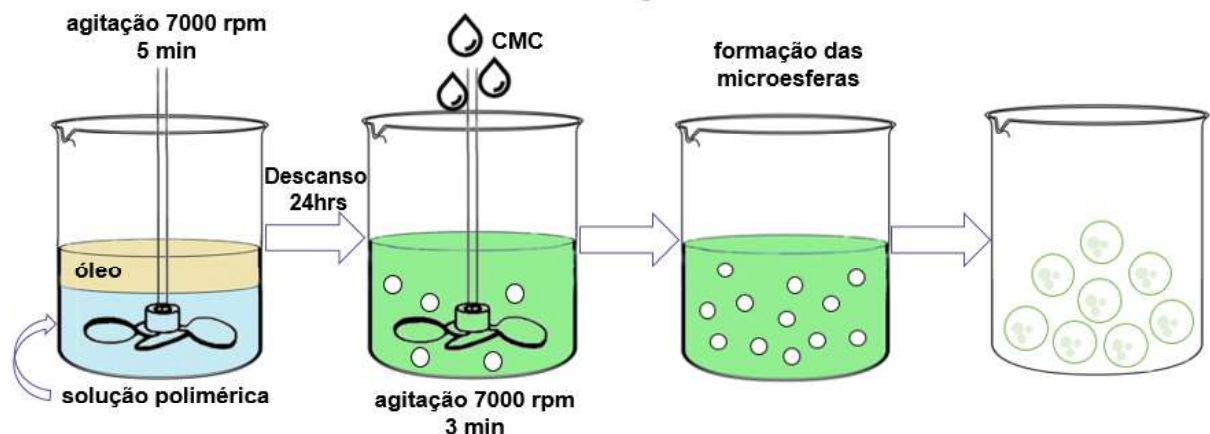
Tabela 6 – Condições de preparo das emulsões para teste secundário

Etapa de emulsificação (HPMC/Tylose/Óleo)	Ultraturrax 7000 rpm por 5 min.
Descanso de 24 horas	Temperatura 27 °C ± 3 °C
Acréscimo da CMC	Ultraturrax 7000 rpm por 3 min.

Fonte: a autora.

Na Figura 17 é apresentado esquema de preparação das emulsões do teste secundário.

Figura 17 - Esquema com as etapas para preparação das emulsões para teste secundário



Fonte: a autora.

Quanto as formulações, foram investigadas as formulações anteriores, e formulações com a concentração da solução estoque de HPMC 1% (m/m), utilizando as matrizes de CMC AMTEX e EMFAL, com a utilização do emulsificante Tylose a 0 e 0,9%, devido a presença das microesferas no coacervado, fase rica em polímero, da emulsão 1 que pode ser observado após a realização do ensaio do MEV. Na Tabela 7 são apresentadas todas as formulações utilizadas no teste secundário.

Tabela 7 - Concentração dos constituintes utilizados nas formulações do teste secundário das emulsões

Amostra	Fase binária	Fase aquosa
Formulação A (Emulsão 3)	72 g HPMC 2,56% (m/m) 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Formulação B (Emulsão 2)	71,69 g HPMC 2,56% (m/m) 0,31 g Tylose 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	10 g CMC EMFAL 2,4% (m/m)
Formulação C (Emulsão 4)	71,1 g HPMC 2,56% (m/m) 0,90 g Tylose 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Formulação D (Emulsão 5)	72 g HPMC 2,56% (m/m) 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Formulação E (Emulsão 6)	71,69 g HPMC 2,56% (m/m) 0,31 g Tylose 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	10 g CMC AMTEX 2,4% (m/m)
Formulação F (Emulsão 7)	71,1g HPMC 2,56% (m/m) 0,90g Tylose 18g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	
Formulação G	72 g HPMC 1% (m/m) 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	10 g CMC EMFAL
Formulação H (Emulsão 1)	71,1 g HPMC 1% (m/m) 0,90 g Tylose 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	2,4% (m/m)
Formulação I	72 g HPMC 1% (m/m) 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	10 g CMC
Formulação J	71,1 g HPMC 1% (m/m) 0,90 g Tylose 18 g solução óleo de Macaúba 24% (m/v)	AMTEX 2,4% (m/m)

Fonte: a autora.

4.9 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Duas gotas de cada amostra foram utilizadas para formação de filme para a realização da análise. Os filmes foram preparados com recobrimento de ouro (1-10 nm) e analisadas em um microscópio eletrônico de varredura modelo VEGA3 da TESCAN com potência aplicada de 5,0 kV e ampliações: 500x, 1.000x, 2.000x, 5.000x e 10.000x.

4.10 Eficiência da encapsulação do óleo

Inicialmente as microcápsulas foram secas em Liofilizador LS3000, Terroni Equipamentos Científicos. Utilizou-se tubos Falcon com 50 g das amostras. A temperatura de condensação do liofilizador permaneceu por volta de -44 °C e a pressão manteve-se em torno de 1494 µHg. O ciclo de liofilização utilizado para este trabalho foi de aproximadamente 73 horas. Por fim o material resultante apresentava aparência de algodão quebradiço.

Em seguida pesou-se cerca de 300 mg do material liofilizado e com a ajuda do cadinho e pistilo macerou-se para a obtenção de pó. Em um béquer acrescentou-se a amostra em pó, 2 mL de água destilada, 2 mL de hexano e 2 mL de isopropanol, e agitou-se por 40 minutos em agitador magnético Fisatom modelo 752A série 1775443 a 1200 rpm para a homogeneização. A solução foi transferida para tubos Falcon de 15 mL e centrifugadas em Centrifuga Eppendorf Centrifuge 5804 R a 8000 g por 15 minutos. Foi removido o sobrenadante (fase oleosa) e colocado em placa de Petri para a evaporação do solvente por 24 horas. O valor teórico de óleo extraído foi calculado de acordo com a equação:

$$O (\%) = M_{oil} / M_c * 100$$

Onde M_{oil} é a massa de óleo após a centrifugação e M_c é a massa de amostra liofilizada nesta análise. A análise foi realizada em triplicata e a média e o desvio padrão foram calculados.

4.11 Testes com variação de pH

Para os testes de variação de pH utilizou-se aproximadamente 4 mL de cada formulação e transferiu-se para tubos de ensaio. Os valores de pH utilizados para o teste foram 3,0; 4,0; 5,0 (pH da emulsão inicial sem alteração); 7,0; 9,0 e 12,0. O ajuste de pH foi feito utilizando soluções de HCl 0,1 M e NaOH 0,1 M. Após o ajuste de pH, as amostras foram agitadas e deixadas em repouso por 20 dias, em temperatura ambiente (27°C ± 3°C). Para avaliar a formação de micro/nanocápsulas foi utilizado microscópio óptico Olympus BX41M com lente

objetiva MPlan N 10x/0.25 e lente ocular WHN 10x-H/22. Colocou-se 2 gotas de cada amostra em lâminas de vidro Bioslide CAT.NO.7102 Clear Glass Unground Edges 25.4 x 76.2 mm. As fotos foram registradas utilizando smartphone Samsung J7.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa seção serão abordados os resultados de caracterizações e análises realizadas utilizando as matrizes de CMC e HPMC, e as emulsões preparadas a partir dessas matrizes.

5.1 Escolha do sistema HPMC/Tylose/CMC

Como citado anteriormente, a seleção do agente encapsulante depende de fatores como a não reatividade com o material do núcleo, o mecanismo de liberação e o procedimento que será utilizado para a produção da microcápsula (FAVARRO-TRINDADE *et al.*, 2008). O agente encapsulante também deve proteger o material do núcleo da oxidação, da luz, da umidade, do contato com outras substâncias no armazenamento, prevenir a perda de componentes voláteis encapsulados, melhorar as propriedades de liberação do composto (MARFIL, 2014; SHAHIDI; HAN, 1993). E para a produção de micro/nanocápsulas utilizadas em medicamentos, alimentos, e outros, são preferidos materiais biocompatíveis ou biodegradáveis (FUJIWARA *et al.*, 2013).

Os grupos hidroxipropil e metil representam locais potenciais para adsorção de emulsificantes que podem resultar na formação de um complexo polímero-emulsificante. Isso é de interesse prático em sistemas dispersos, uma vez que tais interações afetam a estrutura da camada de adsorção em torno das gotas de óleo (SOVILJ *et al.*, 2010). No caso da coacervação complexa, o uso de uma combinação de polímeros baseia-se na possibilidade de formação de complexo entre eles, pois, um único agente encapsulante não atende a todos os fatores necessários para a eficiência da microencapsulação.

5.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Neste item é apresentada a caracterização quanto a presença dos grupos funcionais das amostras a partir da técnica de FTIR.

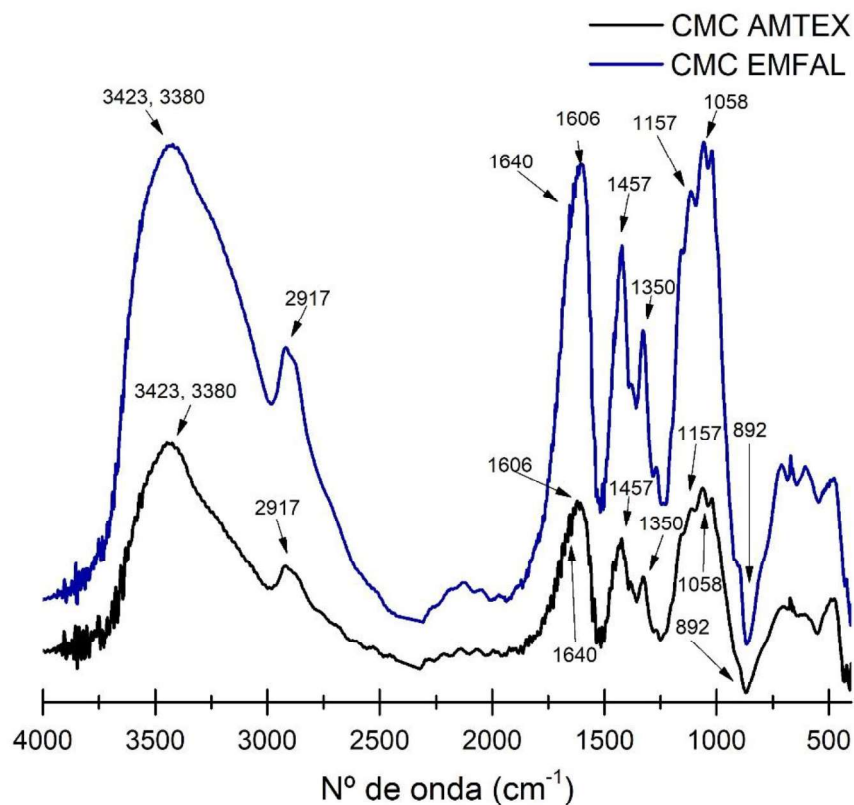
5.2.1 Espectroscopia no Infravermelho para CMC AMTEX e CMC EMFAL

Os principais picos de absorção das matrizes de CMC AMTEX e CMC EMFAL estão representados na Tabela 8 e Figura 18.

Tabela 8 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para a CMC

Nº de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3423 - 3380	Estiramento do grupo hidroxila -OH
2917	Estiramento do grupo -CH
1640	Estiramento do grupo carboxilato COO ⁻
1606	Estiramento do grupo carbonil C=O
1457	Vibração de alongamento do grupo carboxila como sal
1350	Vibração de flexão do grupo hidroxila -OH
1058	Estiramento do grupo éter C-O-C
892	Vibração β-1,4 glicosídeo de celulose

Fonte: Koupantsis *et al.* (2016); Hamdan *et al.* (2020).

Figura 18 - Espectro na região do infravermelho para as amostras de CMC.

Fonte: a autora.

Conforme observado nos espectros da CMC, AMTEX e EMFAL, os picos em torno de 3423 e 3380 cm⁻¹ correspondem ao pico de estiramento para o grupo hidroxila em ambas as matrizes e a vibração de flexão do grupo hidroxila está evidenciada em 1350 cm⁻¹. Outro pico observado no espectro é o pico característico referente ao estiramento do grupo CH, presente

em 2917 cm^{-1} . Nas bandas 1640 e 1606 cm^{-1} podemos observar os picos referentes ao estiramento do grupo carboxilato e do grupo carbonil, respectivamente. A vibração de alongamento do grupo carboxila como sal corresponde ao pico em 1457 cm^{-1} . A banda em 1158 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo éter e o pico 892 cm^{-1} corresponde a vibração da β -1,4 glicosídeo de celulose.

5.2.2 Espectroscopia no Infravermelho para HPMC

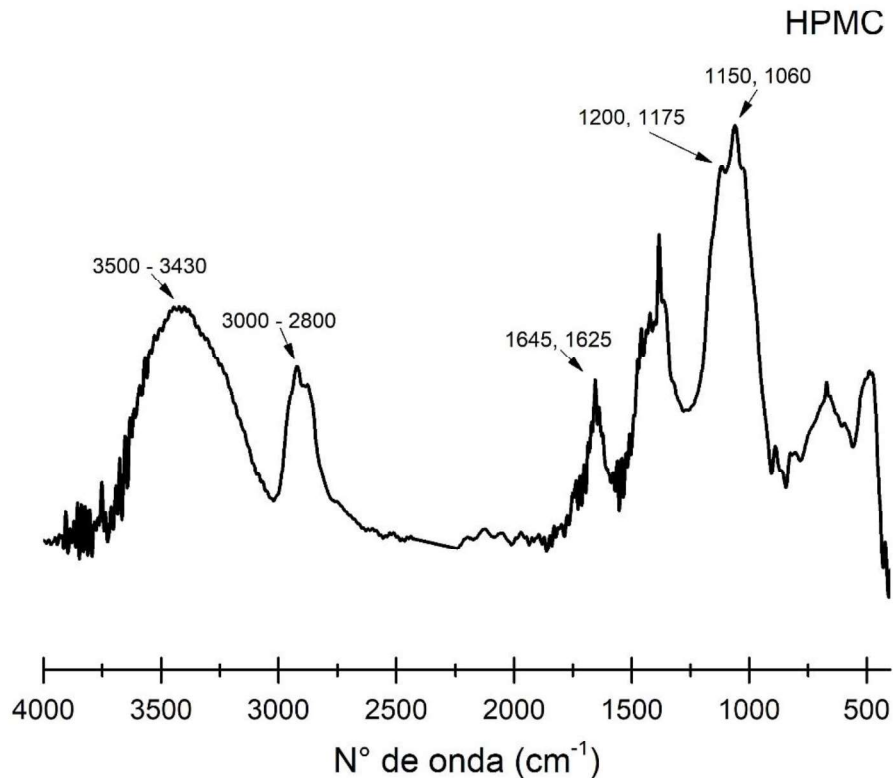
Para o HPMC, os principais picos característicos estão relacionados na Tabela 9 e Figura 19.

Tabela 9 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho para a HPMC

Nº de onda (cm^{-1})	Atribuições
3500, 3430	Estiramento do grupo -OH
3000 – 2800	Deformação da ligação -CH e grupo metil
1645, 1625	Estiramento do grupo carbonila da glicose da celulose e grupo carbonil
1200 – 1175	Estiramento do grupo metoxi
1150 – 1060	Estiramento C-O em ligações COC

Fonte: Gustafsson *et al.* (2003); Zaccaron (2005).

Figura 19 - Espectros na região do infravermelho para a HPMC



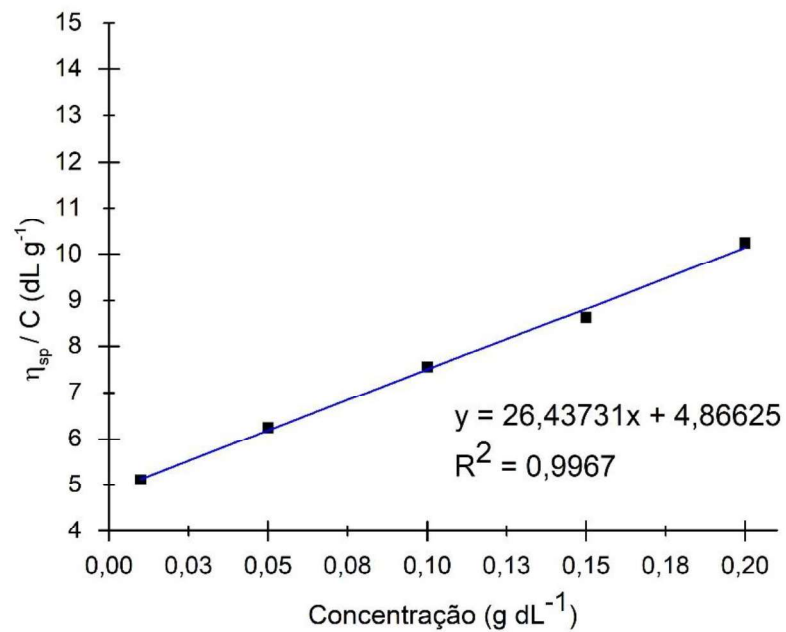
Fonte: a autora.

No espectro para o HPMC podemos observar a banda causada pelo estiramento do éter nas ligações COC presentes em 1150-1600 cm^{-1} . A banda característica do estiramento do grupo metóxi, o qual pode ser observada em torno de 1200-1175 cm^{-1} e a deformação da ligação CH e o grupo metil podem ser vistos na banda em torno de 3000 – 2800 cm^{-1} . O estiramento do grupo carbonila da glicose da celulose e o grupo carbonil dão origem a banda em torno de 1645-1625 cm^{-1} , e o estiramento do grupo OH pode ser observado na banda em torno de 3500-3430 cm^{-1} .

5.3 Estimativa da massa molar viscosimétrica média (Mv)

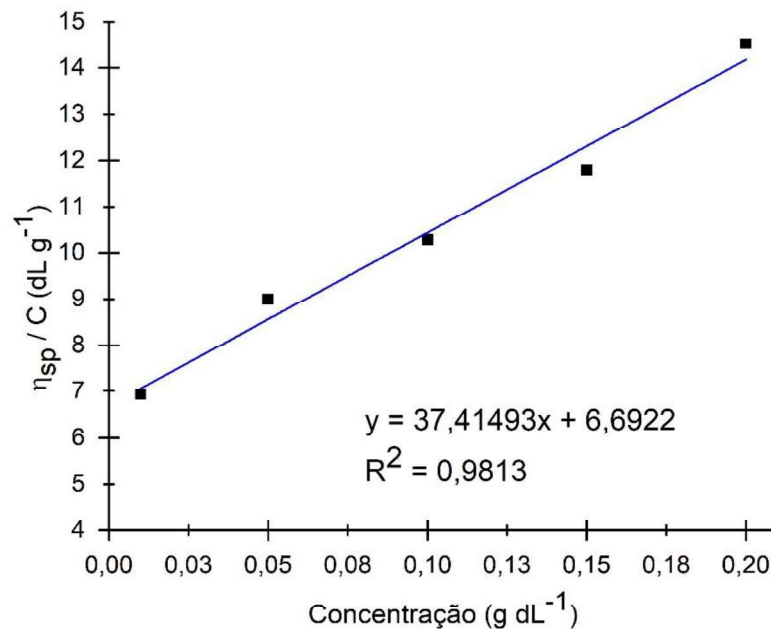
A partir dos tempos de escoamento do solvente e das soluções com concentrações de 1,0 a 20,0 $\times 10^{-2}$ g dL^{-1} para CMC e 0,5 a 10,00 $\times 10^{-2}$ g dL^{-1} para HPMC, foram determinados os valores de viscosidade reduzida (η_{sp}/C), utilizando as Equações 8, 9, 10 e 11 das páginas 36 e 37, e do gráfico (η_{sp}/C) vs. C, onde por extrapolação ao eixo y obtém-se o valor da viscosidade intrínseca ($[\eta]$) (FARIA, 2014; SILVA, 2018), de acordo com as Figuras 20, 21 e 22 para as amostras de CMC AMTEX, CMC EMFAL e HPMC, respectivamente:

Figura 20 - Viscosidades reduzidas para a CMC AMTEX em função da concentração da solução



Fonte: a autora.

Figura 21 - Viscosidades reduzidas para a CMC EMFAL em função da concentração da solução



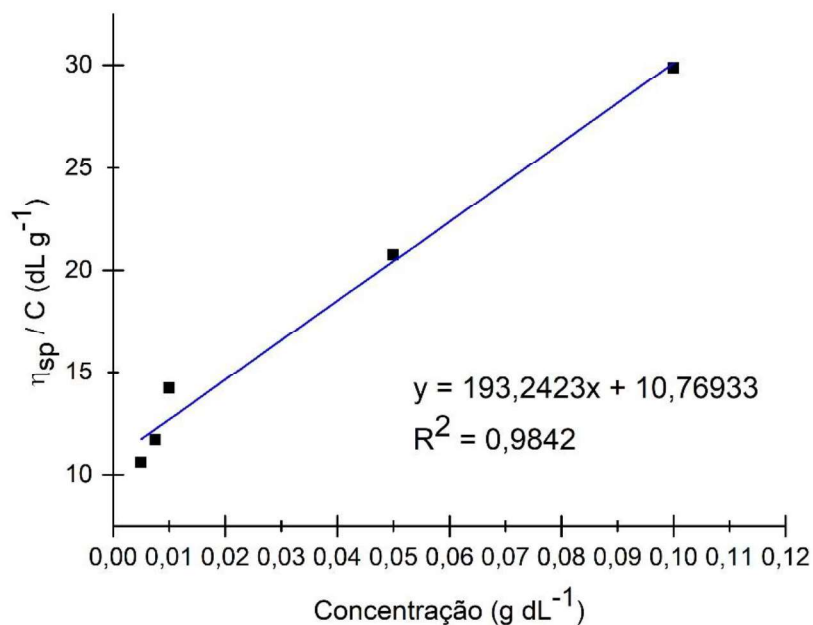
Fonte: a autora.

A partir da análise das viscosidades reduzidas obteve-se por extrapolação os valores de viscosidade intrínseca de aproximadamente 4,8662 dL g⁻¹ e 6,6922 dL g⁻¹ para as amostras de

CMC AMTEX e EMFAL respectivamente. Behra *et al.* (2019), estimou a viscosidade intrínseca e obteve o valor de $15,4 \text{ g dL}^{-1}$ para a CMC utilizada em seu estudo.

O valor da massa molar viscosimétrica média para a CMC AMTEX foi de $2,3156 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ e para a CMC EMFAL foi de $4,1157 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$. Estes valores são inferiores ao valor reportado por Behra *et al.* (2019) de $1,2 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$, e podem ser explicados pela menor distribuição de massa molecular para a preparação das soluções em seu trabalho.

Figura 22 - Viscosidades reduzidas para a HPMC em função da concentração da solução



Fonte: a autora.

Extrapolando o valor da viscosidade reduzida obteve-se a viscosidade intrínseca de aproximadamente $10,77 \text{ dL g}^{-1}$ para a amostra de HPMC. Com isso a massa molar viscosimétrica média para a HPMC foi de $3,2078 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$. Katona *et al.* (2010), determinaram o valor de $9,15 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$ para o seu material de estudo. Novamente, a distribuição de massa molecular pode explicar a diferença de valores entre o valor encontrados neste estudo e o valor encontrado na literatura.

5.4 Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica foi utilizada para evidenciar as temperaturas de degradação das amostras de CMC AMTEX, CMC EMFAL e HPMC em atmosfera inerte. Estas

temperaturas de degradação (T_{onset}) e as percentagens de perdas de massa (PM) obtidas por meio do ensaio estão relacionadas na Tabela 10.

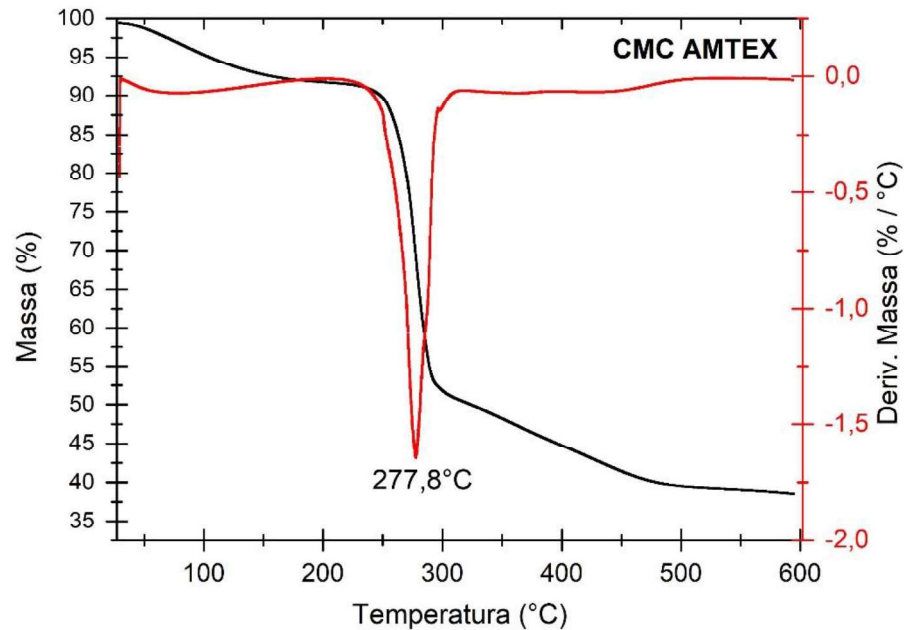
Tabela 10 – Temperaturas das etapas de degradação e valores de perda de massa obtidas por TGA para as amostras de CMC AMTEX, CMC EMFAL e HPMC

CMC AMTEX				
Evento	1	2	3	Resíduo (%)
T_{onset} (°C)*	48,23	261,99	303,08	38,63
PM (%)	7,428	37,849	10,764	
CMC EMFAL				
Evento	1	2	3	Resíduo (%)
T_{onset} (°C)*	51,56	263,02	305,35	38,27
PM (%)	7,865	38,252	11,273	
HPMC				
Evento	1	2	3	Resíduo (%)
T_{onset} (°C)*	53,96	294,58	326,55	19,38
PM (%)	1,235	69,605	4,572	

*Determinada pelo método da intersecção das tangentes. **Fonte:** a autora.

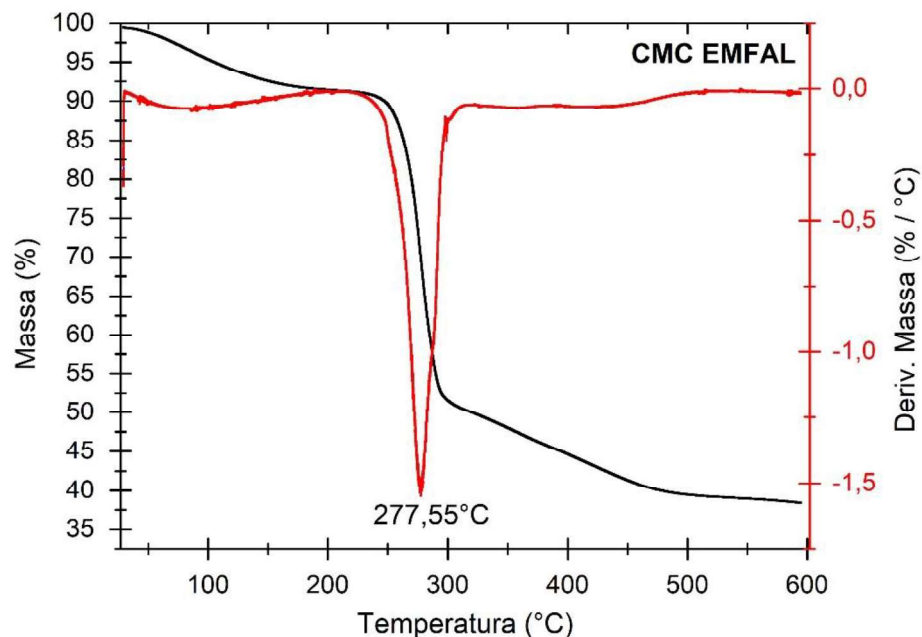
Os termogramas das matrizes de CMC, AMTEX e EMFAL, estão representadas pelas Figuras 23, 24 e 25, respectivamente.

Figura 23 - Termograma de TGA (a) e curva DTG (b) para amostra de CMC AMTEX.



Fonte: a autora.

Figura 24- Termograma de TGA (a) e curva DTG (b) para a amostra de CMC EMFAL.



Fonte: a autora.

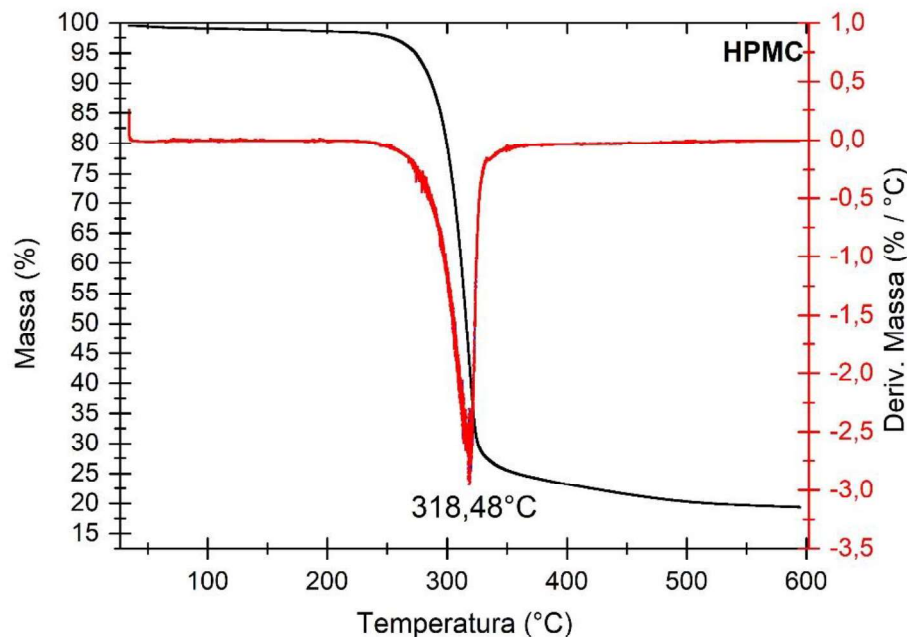
A decomposição térmica para as amostras de CMC é dividida em três eventos térmicos principais. O primeiro evento inicia-se aproximadamente a 50 °C, para as amostras de CMC AMTEX e CMC EMFAL, a perda de massa é de aproximadamente 7,5%, que corresponde geralmente, a evaporação da água e a desintegração de compostos de baixa massa molar e a

descarboxilação ocorre acima de 250 °C. ERCEG *et al.* (2020), observou estes eventos no intervalo de temperatura de 25 °C a 250 °C, relatando a evaporação da água, a desintegração de grupos laterais menores, a descarboxilação, a quebra de ligações éster e a decomposição térmica do reticulador.

O segundo evento térmico, correspondente a temperatura de 260 °C, observa-se uma grande perda de massa, aproximadamente 38% para ambas as amostras de CMC, e pode ser atribuída a quebra da ligação glicosídica. ERCEG *et al.* (2020), observou a ocorrência deste evento até a temperatura de 350 °C, com perda de peso de 55%, atribuindo este evento a quebra da ligação glicosídica, formação de compostos furânicos e quebra da ligação amida.

A perda de massa no terceiro evento térmico foi de aproximadamente 11% para as duas amostras de CMC, a qual pode ser atribuída a decomposição mais profunda da celulose. ERCEG *et al.* (2020), evidenciou este evento na temperatura de 453, °C relacionando-o a decomposição profunda da celulose e da estrutura do copolímero.

Figura 25 - Termograma de TGA (a) e curva DTG (b) para a amostra de HPMC.



Fonte: a autora.

A decomposição térmica do HPMC pode ser observada a partir do seu termograma, a grande perda de massa, aproximadamente 70%, ocorre na temperatura máxima de 318,48 °C, e o seu início ocorre em aproximadamente 295 °C, correspondendo a perda do material polimérico através da quebra da ligação glicosídica. Gupta *et al.* 2015, observou esta grande perda de massa na temperatura acima de 220 °C, atribuindo-a a degradação térmica do polímero.

Para todas as matrizes foi observado a formação de um resíduo carbonáceo que não reagira devido a atmosfera inerte do forno, resultando no resíduo registrado a 600 °C. Em torno de 38% para as amostras de CMC e 20% para o HPMC.

A avaliação da estabilidade térmica das amostras de CMC e HPMC permite demonstrar que a temperatura de 90 °C usada em uma das fases do processamento das emulsões praticamente não provoca degradação do material, e mantém sua estabilidade para as etapas de formação das micro/nanocápsulas.

5.5 Teste de estabilidade

Os valores do índice de cremosidade estão apresentados na Tabela 11 para duas amostras (réplica a e b) da mesma emulsão do teste primário.

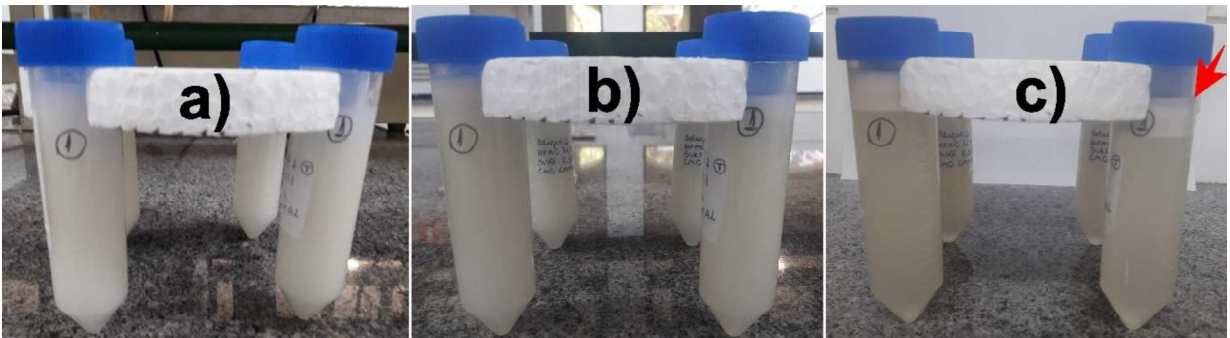
Tabela 11 - Índices de cremosidade para emulsões após 60 dias e após 120 dias

Amostra		Índice de cremosidade (H) em %	
		Após 60 dias	Após 120 dias
Emulsão 1	a	82	80
	b	88,37	83,72
Emulsão 2	a	96,66	93,33
	b	95,35	93,02
Emulsão 3	a	96,84	94,74
	b	97,67	95,35
Emulsão 4	a	96,67	94,44
	b	95,65	94,56
Emulsão 5	a	95,55	88,89
	b	91,76	88,23
Emulsão 6	a	92,63	89,47
	b	96,47	94,12
Emulsão 7	a	96,47	94,12
	b	95,55	94,12

Fonte: a autora.

Um maior índice de cremosidade (H) representa uma maior estabilidade, e não há separação de fase na emulsão. O processo de coacervação complexa geralmente se dá pela separação de fases, o coacervado que é uma fase rica no polímero, soro, e a fase de equilíbrio, que é pobre em polímero. Para as soluções preparadas a amostra 1 apresentou uma separação de fase nítida (Figura 26), após 120 dias.

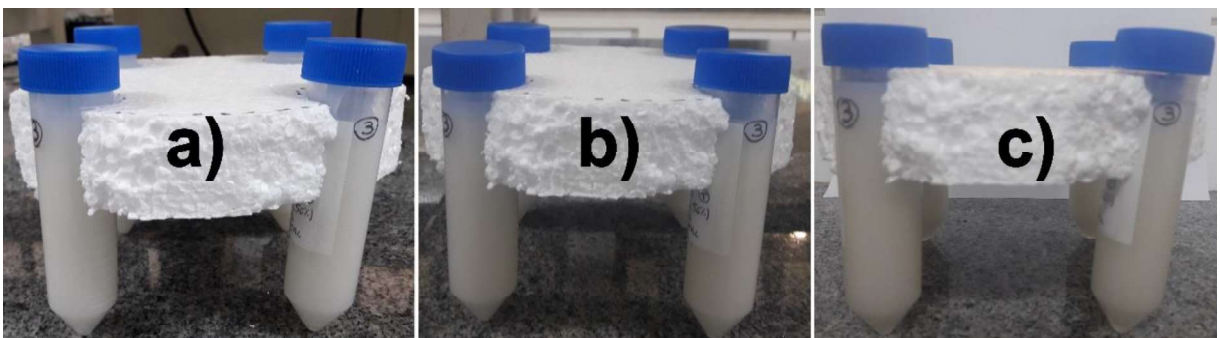
Figura 26 - Emulsão 1 no primeiro dia (a), após 60 dias (b) e após 120 dias (c)



Fonte: a autora.

Já para as outras emulsões, a distinção entre fases não foi nítida, e em muitos casos não observado como na emulsão 3, que pode ser observada na Figura 27.

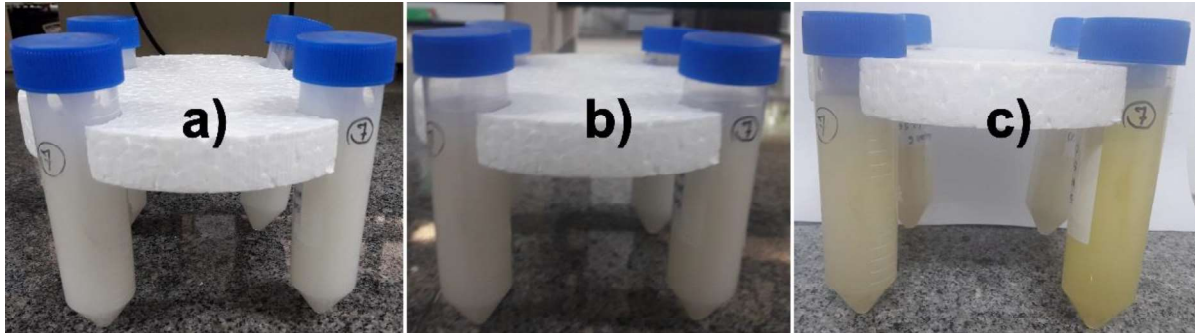
Figura 27 - Emulsão 3 no primeiro dia (a), após 60 dias (b) e após 120 dias (c)



Fonte: a autora.

No caso da emulsão 7, com o passar dos dias, as amostras ficaram amareladas, como pode ser observado na Figura 28, provavelmente pela presença do óleo. Essa formulação possui o emulsificante e o óleo, no entanto o que difere é o tipo de CMC em relação a amostra 1, a qual observou-se a separação de fase sem o amarelecimento da solução.

Figura 28 - Emulsão 7 no primeiro dia (a), após 60 dias (b) e após 120 dias (c)



Fonte: a autora.

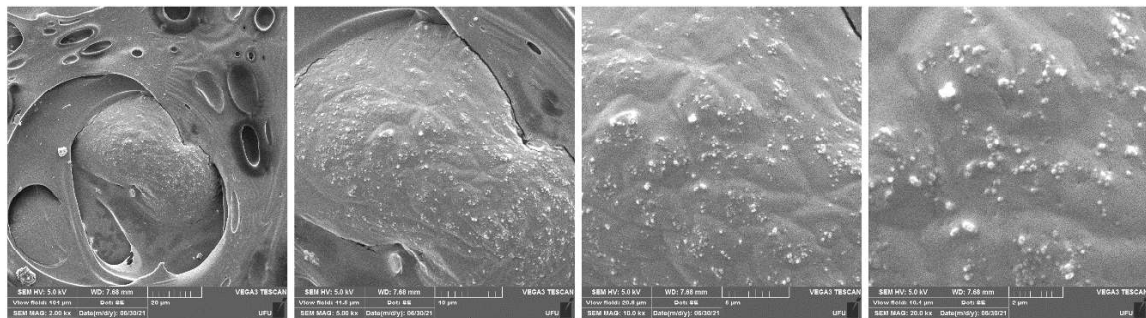
5.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Nas microscopias observa-se as superfícies dos filmes formados das emulsões, na qual a imagem do coacervado corresponde ao filme formado pelas gotas do soro (parte inferior do tubo Falcon), e a imagem da fase de equilíbrio refere-se ao filme formado de gotas da parte superior do tubo (fase pobre em polímeros), as ampliações nas Figuras de 29 a 35 estão organizadas de 1.000x, 2.000x, 5.000x e 10.000x.

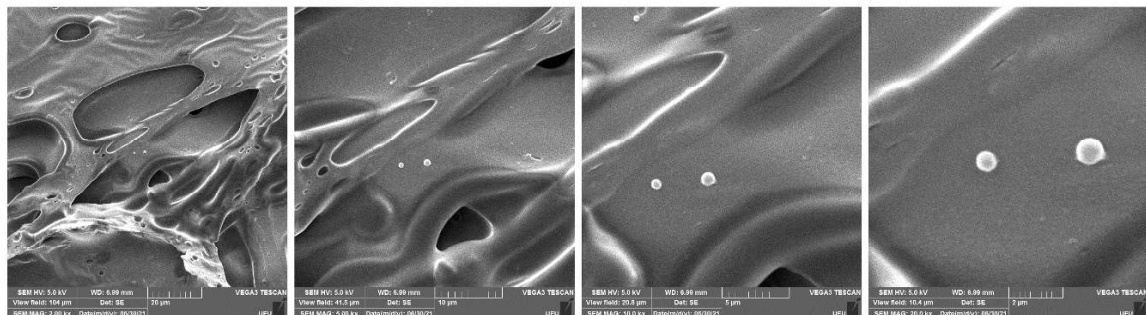
Na superfície das amostras, como pode-se observar pelas micrografias houve a formação de bolhas, que pode ser devido a presença do óleo em todas as amostras, embora estas bolhas sejam menos presentes nas amostras da emulsão 6, fase de equilíbrio, e ambas amostras da emulsão 7 como será visto mais adiante.

Na emulsão 1, Figura 29, observa-se a formação de esferas, esta foi a emulsão que apresentou melhor separação de fases no teste de estabilidade, esse resultado pode ser explicado pelo uso da solução de HPMC 1% (m/m) menos concentrada, diferente das outras amostras, que foram preparadas com a concentração de 2,56% (m/m). Além disso a CMC utilizada foi da EMFAL, e a concentração de Tylose foi de 0,9%. As imagens do coacervado, região rica em polímeros (soro), apresentam um maior número de aglomerados constituídos de microesferas, que não são observadas em grande quantidade na fase de equilíbrio.

Figura 29 – Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 1



Emulsão 1 - Coacervado (soro)

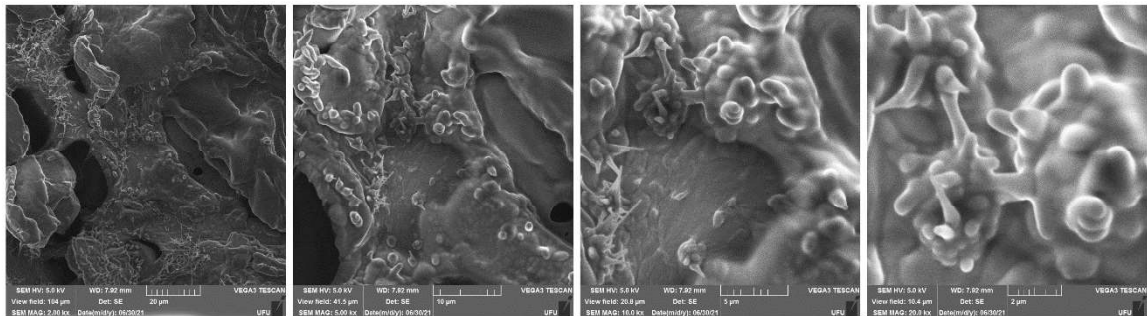


Emulsão 1 - Fase de equilíbrio

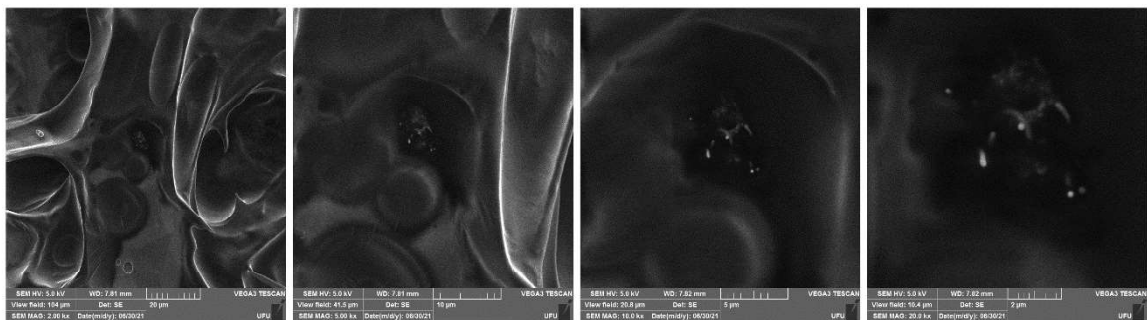
Fonte: a autora.

Na emulsão 2, Figura 30, pode-se observar a formação de estruturas de formas irregulares, como se houvesse um acúmulo de material polimérico. Nesta amostra, a concentração de emulsificante, Tylose, foi de 0,31% e foi utilizada a CMC EMFAL. Além disso, a concentração da solução de HPMC foi de 2,56% (m/m), a mais concentrada. A velocidade de agitação pode ter sido a responsável pelo acúmulo do material polimérico. Uma agitação mais rápida, após o acréscimo da CMC, talvez resultaria na formação de esferas.

Figura 30 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 2



Emulsão 2 - Coacervado (soro)

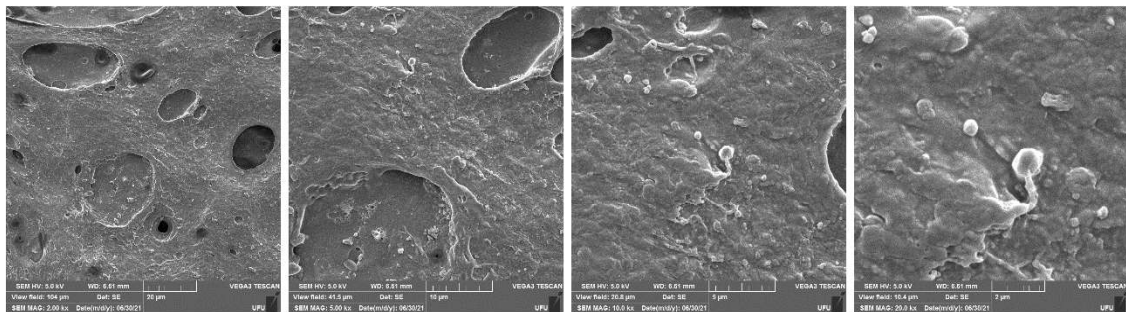


Emulsão 2 - Fase de equilíbrio

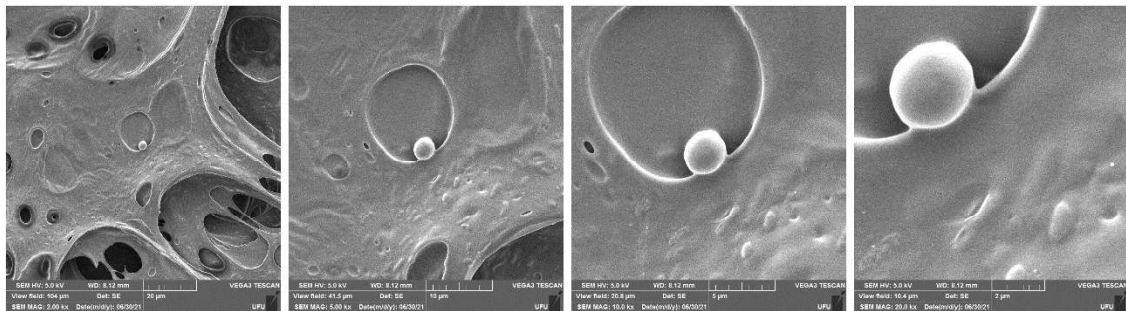
Fonte: a autora.

Nas emulsões 3 e 4, Figuras 31 e 32, respectivamente, pode-se observar nas micrografias a formação de poucas esferas. A formulação da emulsão 3 não apresenta a presença do emulsificante, Tylose. Já a emulsão 4 foi preparada com a concentração de emulsificante 0,9%. Nota-se que a ausência do emulsificante favoreceu a formação das esferas, porém estas se encontram irregulares e ligadas ao que parece acúmulo de material polimérico.

Figura 31 – Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 3



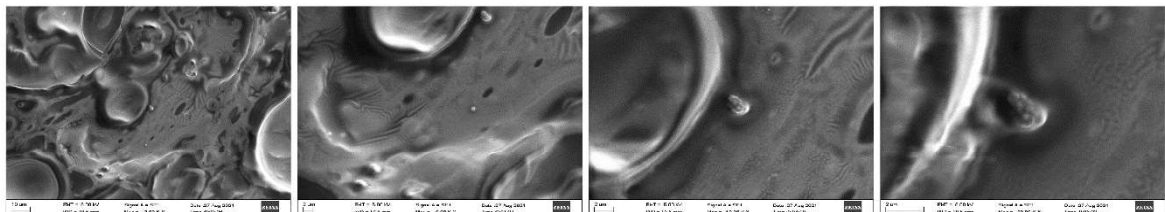
Emulsão 3 - Coacervado (soro)



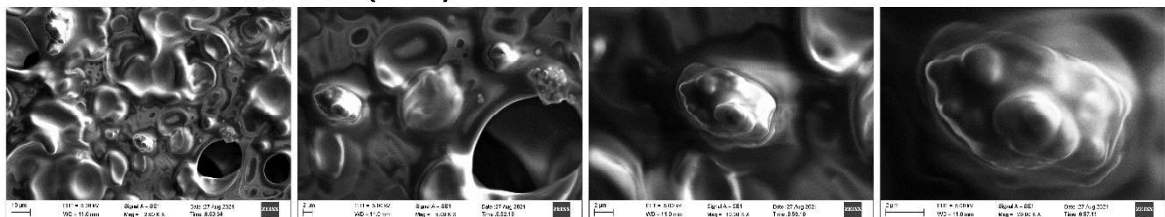
Emulsão 3 - Fase de equilíbrio

Fonte: a autora.

Figura 32 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 4



Emulsão 4 - Coacervado (soro)



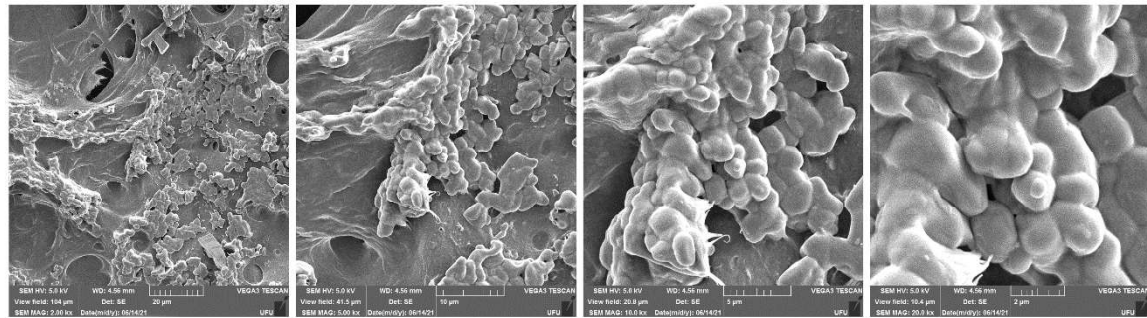
Emulsão 4 - Fase de equilíbrio

Fonte: a autora.

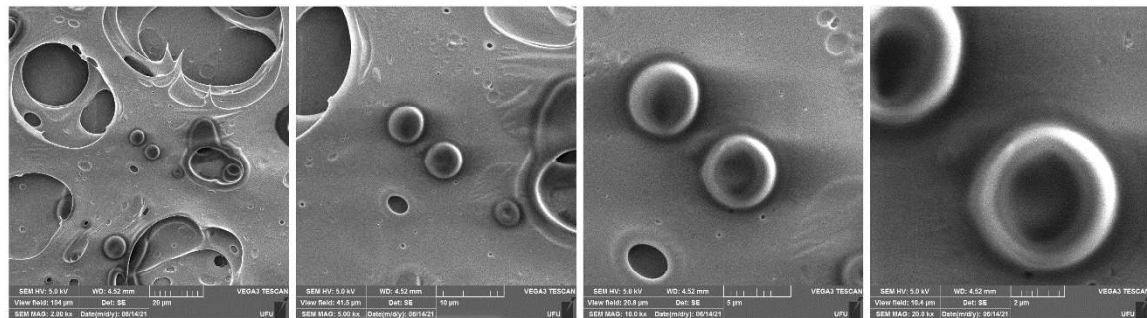
Pode ser observado nas micrografias da emulsão 5, Figura 33, a formação de estruturas irregulares, porém em maior quantidade se comparado as observadas na emulsão 2. Nesta formulação, foi utilizado HPMC 2,56% (m/m) e CMC AMTEX. Além disso, não foi utilizado o emulsificante. O uso de soluções menos concentradas das soluções estoques podem favorecer

a diminuição na quantidade das microesferas e com uma distribuição mais homogênea por toda a solução.

Figura 33 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 5



Emulsão 5 - Coacervado (soro)

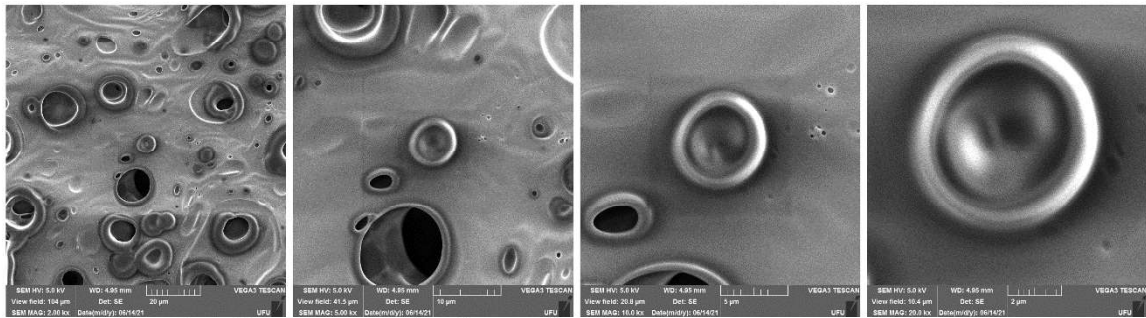


Emulsão 5 - Fase de equilíbrio

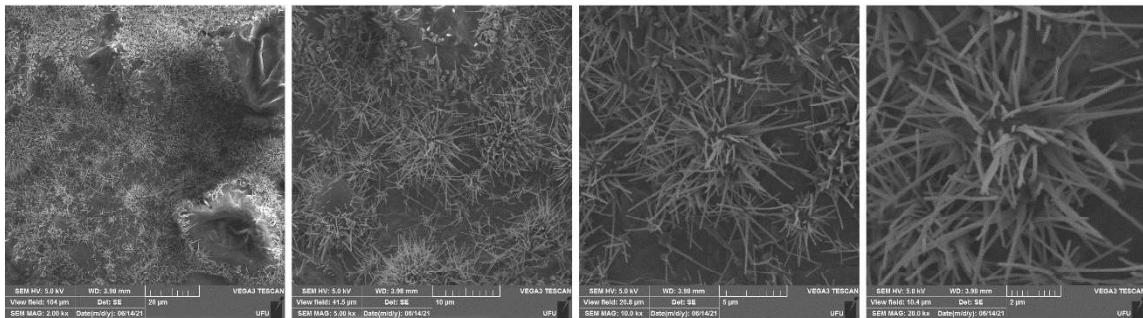
Fonte: a autora.

Observa-se uma estrutura parecida com galhos saindo das esferas, nas micrografias das amostras da emulsão 6, principalmente na fase de equilíbrio, e emulsão 7, Figuras 34 e 35, respectivamente. Este fenômeno pode ter ocorrido pela presença do emulsificante, 0,31% para a emulsões 6, e 0,9% para emulsão 7. Ambas as emulsões foram preparadas com a CMC AMTEX.

Figura 34 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 6



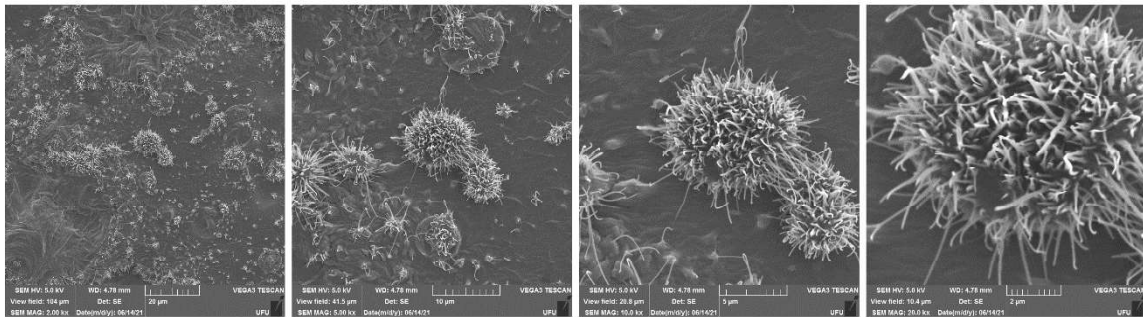
Emulsão 6 - Coacervado (soro)



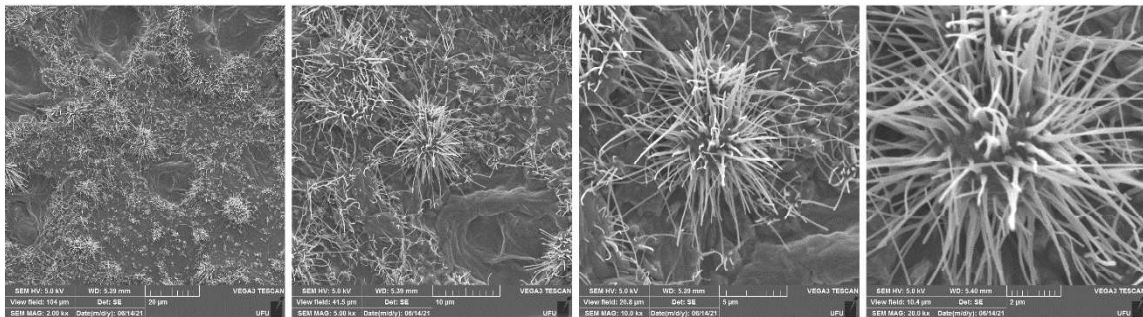
Emulsão 6 - Fase de equilíbrio

Fonte: a autora.

Figura 35 - Imagens de microscopia da superfície do filme da emulsão 7



Emulsão 7 - Coacervado (soro)



Emulsão 7 - Fase de equilíbrio

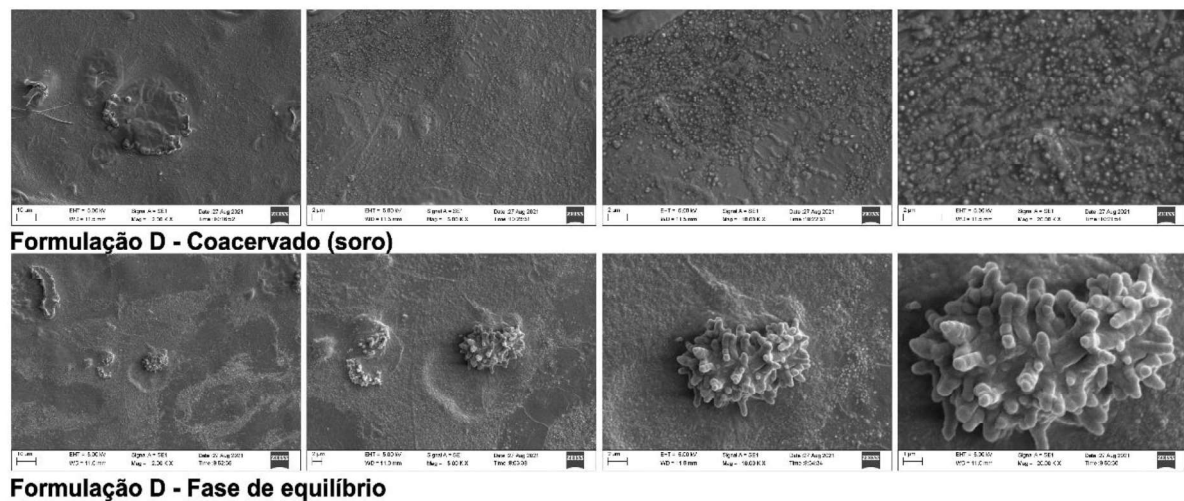
Fonte: a autora.

Observa-se de forma geral, que a CMC AMTEX, apresenta uma maior quantidade de resultados positivos para a formação das microesferas, esta matriz tem a massa molar viscosimétrica média inferior a matriz de CMC EMFAL. Sendo necessária a análise de novas formulações de diferentes concentrações para validar as observações acima mencionadas.

Baseado nos resultados obtidos pelo MEV, foram feitos testes secundários, utilizando as formulações das emulsões 3, 4, 5 e 7, utilizando maior rotação na etapa de crescimento da CMC, 7000 rpm, e testado novamente a formulação da emulsão 1 e variações, ou seja, com e sem a presença do emulsificante (Tylose).

Pode-se notar na Figura 36 da formulação D, onde as concentrações dos polímeros são as mesmas da emulsão 5, utilizado HPMC 2,56% (m/m), CMC AMTEX, porém a agitação da etapa do crescimento da CMC foi de 7000 rpm, que no coacervado houve a formação de pequenas esferas, e na fase de equilíbrio houve o mesmo comportamento que antes era observado no coacervado.

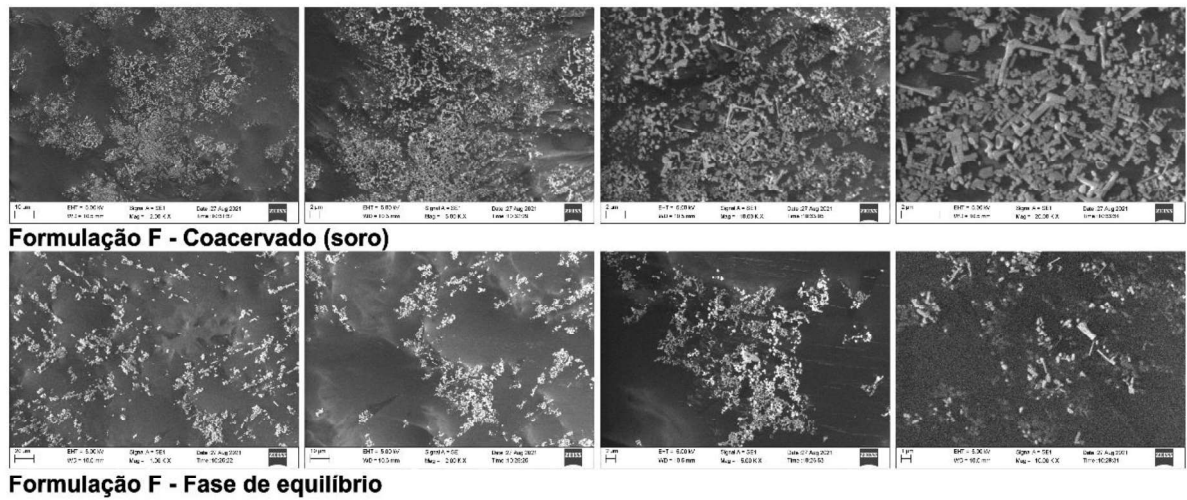
Figura 36 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação D



Fonte: a autora.

Já na Figura 37 da formulação F, concentrações iguais da emulsão 7, HPMC 2,56% (m/m), Tylose 0,9% e CMC AMTEX, a agitação de 7000 rpm fez com que ocorresse a formação de microcápsulas pequenas, tanto no coacervado quanto na fase de equilíbrio, que ao realizar a análise, conforme a distância do feixe diminuía, as esferas se movimentavam.

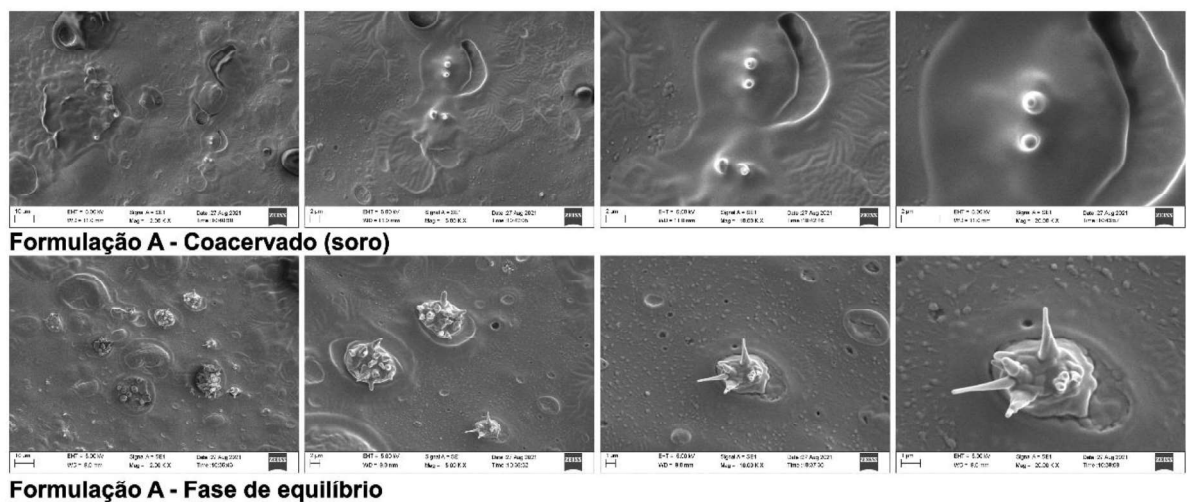
Figura 37 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação F



Fonte: a autora.

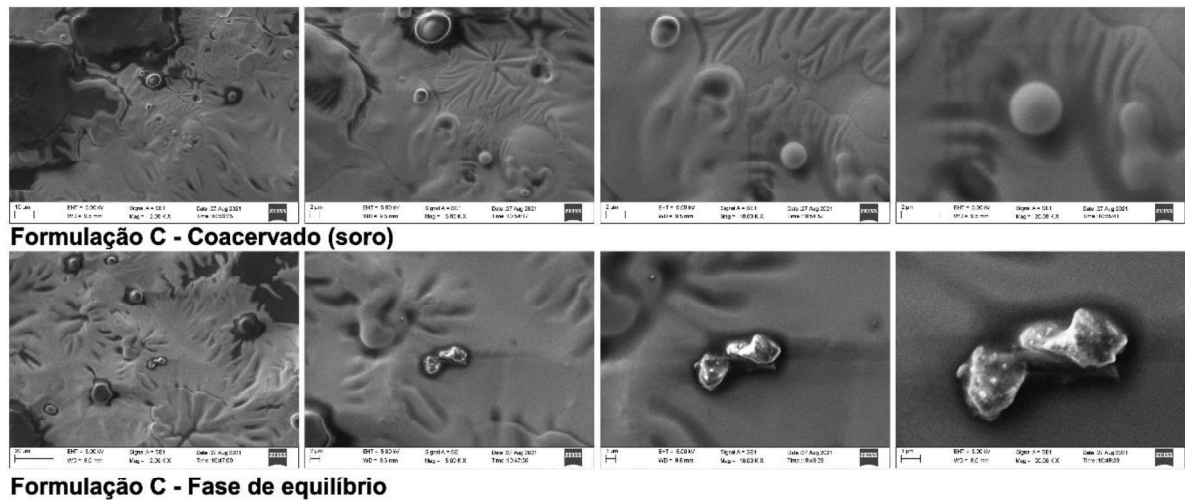
Nas figuras 38 e 39 pode-se observar as microfotografias das formulações A e C, onde as formulações são iguais as das emulsões 3 e 4, respectivamente, pode-se observar que não houve tanta diferença em relação ao MEV realizado anteriormente. Ainda se observam estruturas de formatos indefinidos e pouca formação de microesferas. Ambas as formulações utilizam a CMC da EMFAL, e a concentração do HPMC 2,56% (m/m), porém a formulação A do filme da Figura 37 não contém o emulsificante Tylose 0,9% na sua composição.

Figura 38 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação A



Fonte: a autora.

Figura 39 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação C

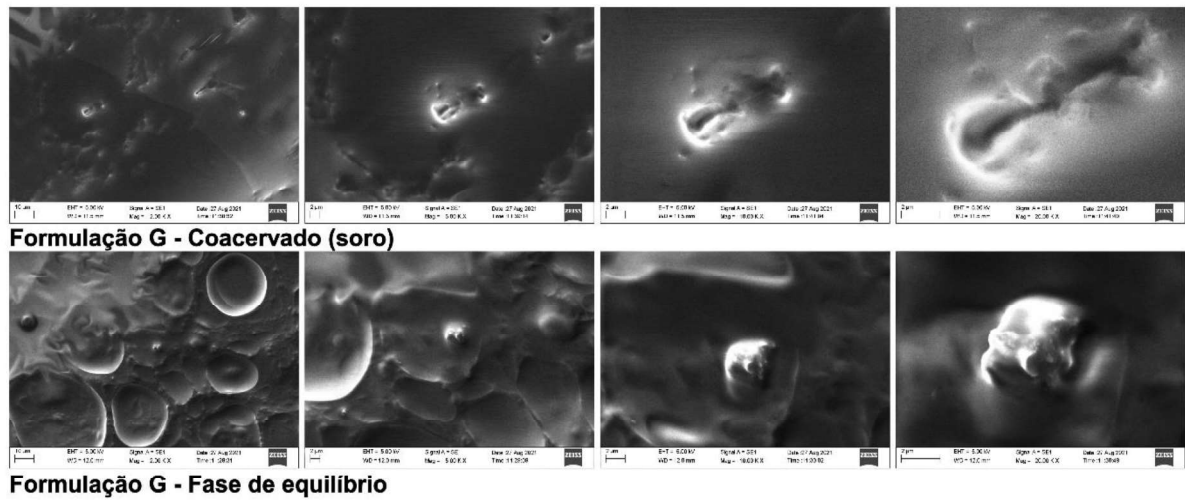


Fonte: a autora.

Além disto, baseado nos resultados obtidos pelo MEV com as emulsões do teste primário, foi testado novamente a emulsão 1, porém utilizando a rotação de 7000 rpm ao acrescentar a CMC. Para compararmos os resultados foram testadas novas formulações (Formulações G, H, I e J) utilizando o HPMC 1% (m/m) e as CMC AMTEX e EMFAL.

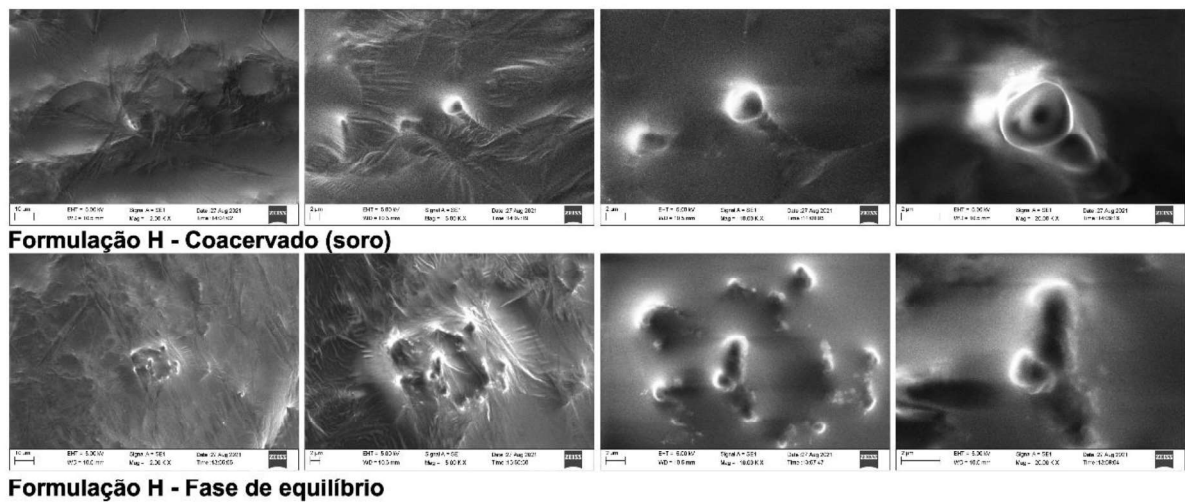
Nas Figuras 40 e 41, pode-se observar as micrografias dos filmes das formulações G e H, respectivamente, onde as emulsões foram preparadas utilizando o HPMC 1% (m/m) e CMC EMFAL, com a rotação de 7000 rpm na etapa de acréscimo da CMC. O que difere estas formulações são as concentrações de Tylose, na amostra da Figura 40 não foi utilizado o emulsificante, já na amostra da Figura 41 utilizou-se a concentração de Tylose 0,9%, que é a mesma concentração da emulsão 1 no teste primário. Nota-se, no entanto, que o aumento da rotação não permitiu a formação das microesferas como ocorreu no teste primário. No caso das amostras observa-se a formação de estruturas de formato indefinido e pouca formação de microesferas, tanto na fase do coacervado quanto na fase de equilíbrio.

Figura 40 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação G



Fonte: a autora.

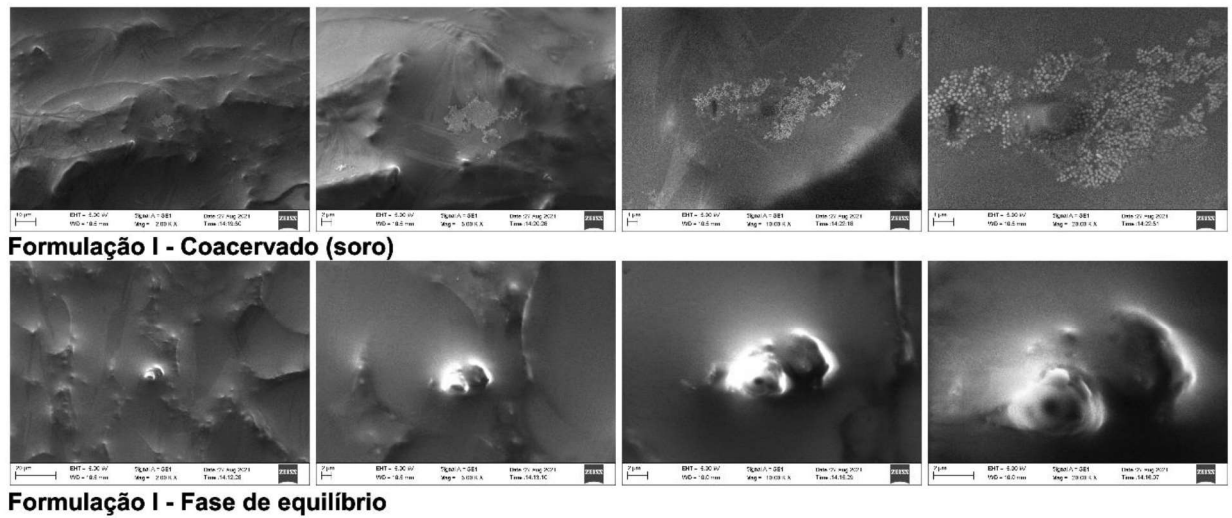
Figura 41 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação H



Fonte: a autora.

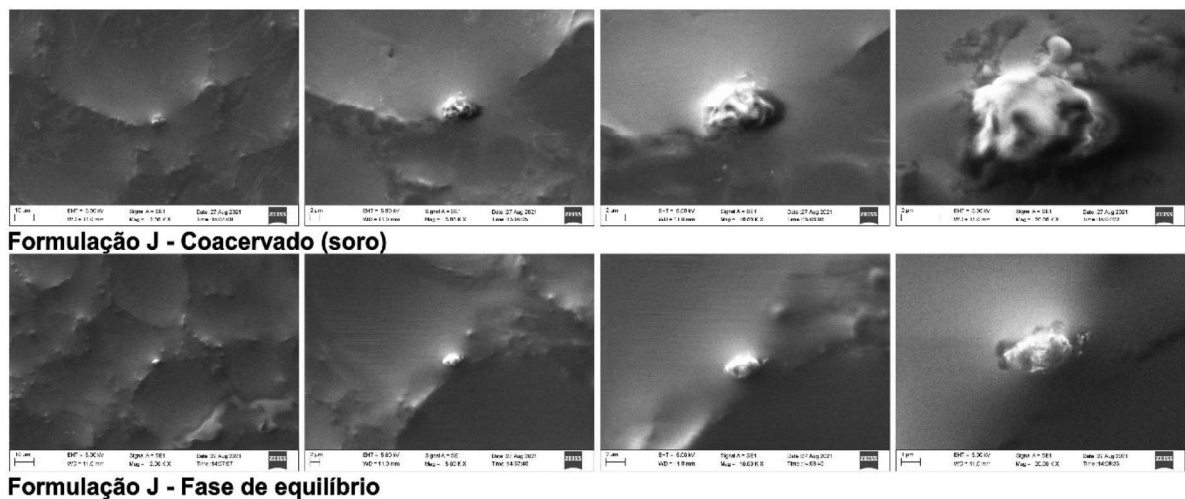
As micrografias dos filmes das formulações I e J estão apresentadas nas Figuras 42 e 43, respectivamente. Estas emulsões foram preparadas utilizando HPMC 1% (m/m) e a CMC AMTEX, o que as difere é a presença do emulsificante Tylose 0,9% na formulação J. Pode-se notar, na Figura 41, referente a formulação I, que o aumento da rotação para 7000 rpm favoreceu a formação das microcápsulas no coacervado, fase rica em polímero. Entretanto, na formulação J não se observa a formação das microesferas em nenhum dos filmes independentes da fase. A ausência do emulsificante na formulação I favoreceu a formação de microesferas utilizando a rotação de 7000 rpm em relação a formulação J.

Figura 42 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação I



Fonte: a autora.

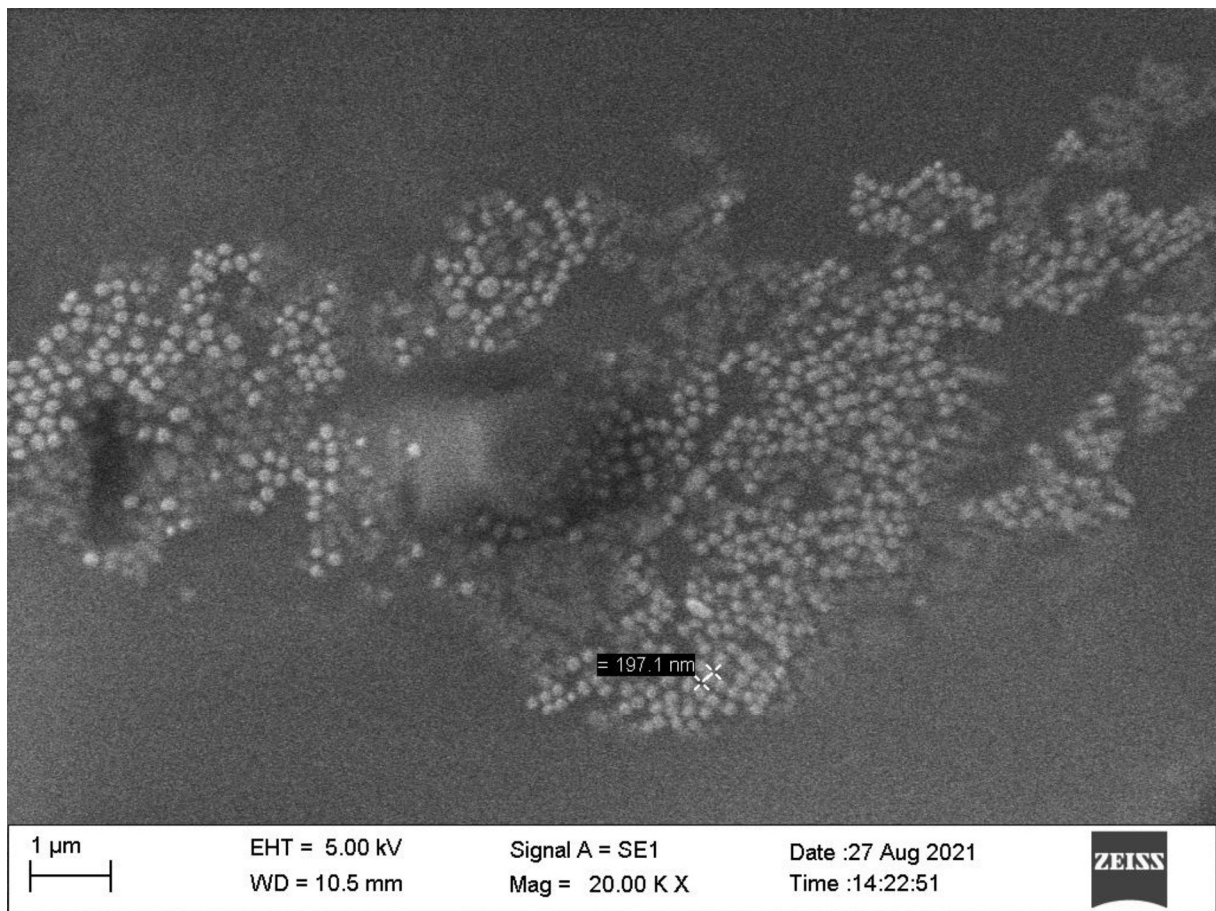
Figura 43 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação J



Fonte: a autora.

A partir dos resultados de MEV foi possível concluir que a formulação I foi a que levou a formação de microcápsulas na região rica em polímero. Estas microcápsulas apresentavam o diâmetro de aproximadamente 197,1 nm como pode ser observado na Figura 44.

Figura 44 - Imagens de microscopia da superfície do filme da formulação I com foco nas microcápsulas



Fonte: a autora.

5.7 Eficiência de encapsulamento do óleo

Após a evaporação do solvente e secagem, o material foi submetido ao cálculo do valor teórico do óleo extraído das microcápsulas, utilizando a relação:

$$O (\%) = M_{oil}/M_c \times 100$$

Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores de óleo teórico O (%) obtidos para as amostras após secagem

Amostra	O (%)	Desvio padrão
Formulação A (Emulsão 3)	25,5520	0,0035
Formulação B (Emulsão 2)	48,0373	0,0133
Formulação C (Emulsão 4)	29,0596	0,0049
Formulação D (Emulsão 5)	29,5567	0,0048
Formulação E (Emulsão 6)	29,2460	0,0036
Formulação F (Emulsão 7)	43,5173	0,0061
Formulação G	60,5523	0,0044
Formulação H (Emulsão 1)	52,8209	0,0041
Formulação I	71,5761	0,0155
Formulação J	67,7621	0,0081

Fonte: a autora.

Verifica-se que diferentes concentrações das soluções estoque na formulação das emulsões interferiram no valor de óleo extraído após a centrifugação. Os maiores valores de porcentagem de imobilização foram obtidos para as formulações I (~72%) e J (~68%). Estas emulsões apresentam em comum o uso das matrizes HPMC (solução aquosa 1% m/m) e CMC AMTEX de menor massa molar viscosimétrica média. Uma possível explicação é que existe a formação de um complexo HPMC/CMC a partir das interações intermoleculares dos blocos hidrofóbicos destes polímeros e pela adsorção eficiente do polieletrólito (CMC sódica) que possivelmente é favorecida pela menor massa molar da CMC empregada e da menor concentração da solução de HPMC. A adição da Tylose que foi feita na emulsão J não parece alterar de forma significativa as propriedades do sistema, reduzindo em pequena quantidade a porcentagem de encapsulação.

Figura 45 – Imagem de microscopia óptica da formulação I com foco nas microcápsulas



Fonte: a autora.

Na literatura podemos encontrar diversos trabalhos que relatam a obtenção de microcápsulas encapsulando diversos tipos de óleos, como Jun-Xia *et al.* (2011), que microencapsularam óleo de laranja doce em isolado de proteína de soja e goma arábica e obtiveram um rendimento de encapsulamento de 10%. Santos *et al.* (2014), utilizou gelatina de porco tipo B, goma arábica e óleo de milho para a encapsulação de xilitol e observou uma variação no encapsulamento de 3% a 71%, atribuindo esta variação a concentração dos polímeros, onde a concentração dos polímeros era maior, a eficiência da encapsulação apresentou um melhor resultado. Já Silva *et al.* (2011), em suas microcápsulas produzidas utilizando gelatina e pectina como material de parede e uma dispersão oleosa de licopeno, observaram uma alta eficiência de encapsulamento do licopeno, de 89,5 a 93,1%, porém não observaram o efeito significativo na quantidade de licopeno nas microcápsulas produzidas, chegando a conclusão de que o método de coacervação complexa e os materiais de parede utilizados não proporcionaram proteção do licopeno armazenado.

O sistema estudado neste trabalho, formulação I, apresenta resultados promissores para a produção de microcápsulas utilizando o método de coacervação complexa, tendo em vista os

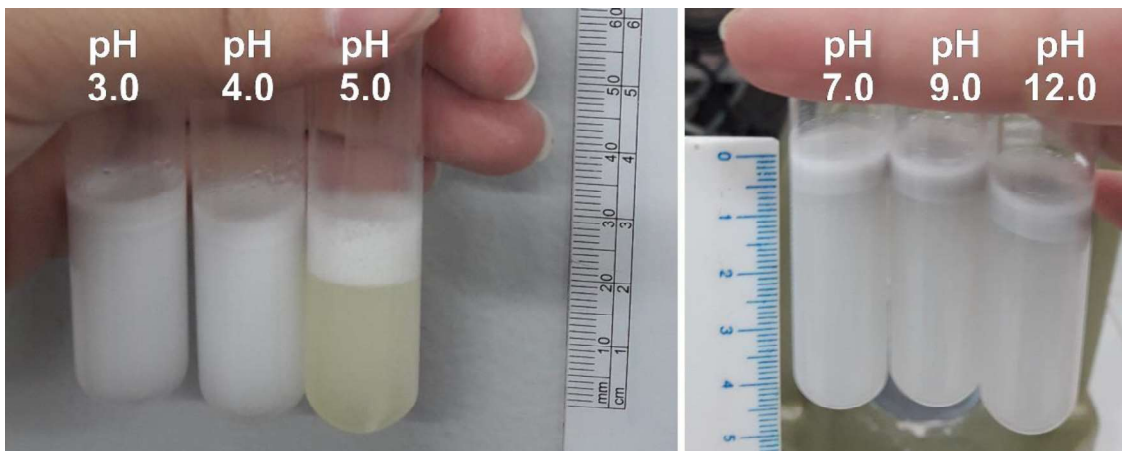
resultados obtidos de encapsulamento do óleo, quando comparados aos resultados obtidos por outros autores.

5.8 Efeito da modificação do pH

O pH do meio é um parâmetro importante durante a coacervação complexa, responsável por determinar o grau de ionização de polissacarídeo (grupo carboxila do açúcar). Muitos polissacarídeos carregados têm carga negativa, ajustar o pH das misturas de polissacarídeos pode favorecer a atração eletrostática, neutralização de carga e formação ou coacervação de complexos (KAYITMAZER, 2017; MUHOZA *et al.*, 2020). Segundo Pathak *et al.* (2017), a densidade de carga de um biopolímero é atribuída à carga disponível no biopolímero por unidade de comprimento e influencia significativamente na interação do biopolímero, ou seja, a alta densidade levará à precipitação, enquanto a baixa densidade irá favorecer a coacervação. A densidade de carga de um biopolímero e seu peso molecular são parâmetros que governam a atração eletrostática e a coacervação complexa.

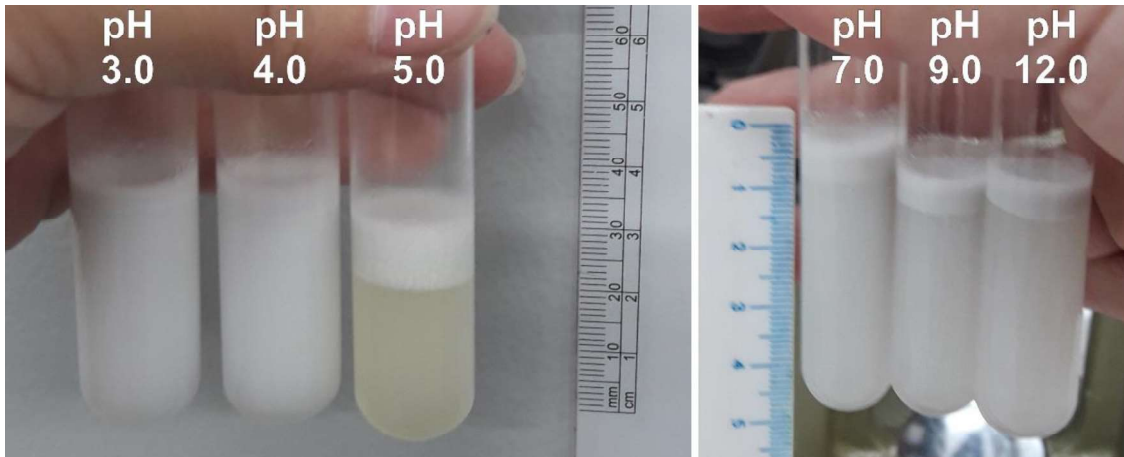
Para esse teste as emulsões foram preparadas de acordo com o parametros do teste secundário (página 48) e deixadas em temperatura ambiente ($27\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$) por 20 dias. Foi observado uma maior separação de fases, durante este periodo, para as amostras das formulações I e J, para todos os valores de pH que foram testados (3,0; 4,0; 5,0; 7,0; 9,0 e 12,0), conforme pode ser observado abaixo nas Figuras 46 e 47, respectivamente.

Figura 46 – Teste de pH para as amostras das formulações I após 20 dias



Fonte: a autora.

Figura 47 - Teste de pH para as amostras das formulações J após 20 dias



Fonte: a autora.

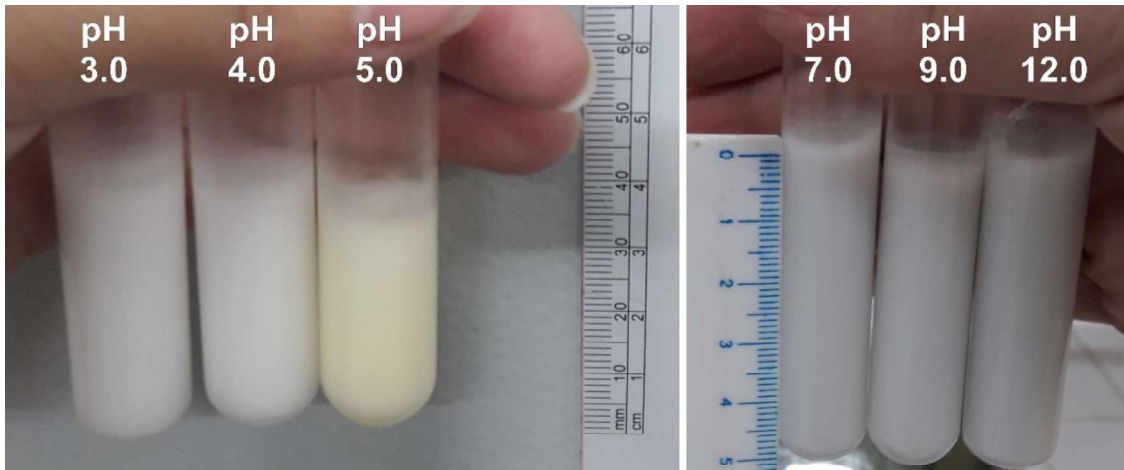
Para as outras formulações a separação de fases não eram nítidas após os 20 dias, como pode ser observado nas formulações A e E, Figuras 48 e 49, respectivamente. Entretanto, as amostras com o pH 5,0; que era o pH da mistura sem alterações, apresentaram coloração amarelada em relação as amostras com o pH ajustado para 3,0 e 4,0.

Figura 48 - Teste de pH para as amostras das formulações A após 20 dias



Fonte: a autora.

Figura 49 - Teste de pH para as amostras das formulações E após 20 dias

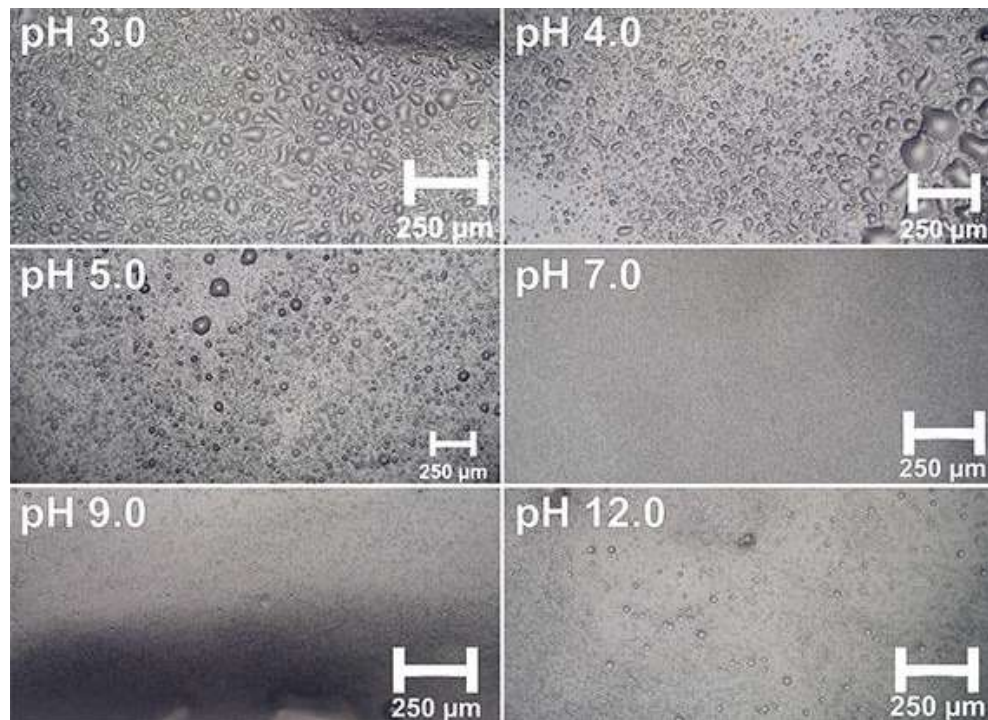


Fonte: a autora.

Para investigar se houve a formação de microcápsulas, alíquotas do coacervado (soro) de todas as amostras foram observadas em um microscópio óptico e as imagens estão apresentadas nas Figuras de 49 a 58. Qualitativamente, de modo geral, observou-se que em todas as amostras houve a formação de microcápsulas e que conforme o pH aumentava o número e o tamanho das microcápsulas diminuíam em relação as amostras com pH mais ácido.

Entretanto, na formulação A, Figura 50, pode-se observar a predominância de bolhas de óleo para as amostras com pH 3,0 e 4,0. Enquanto na amostra com o pH 5,0; pH da mistura assim que preparada, existe a formação de algumas microcápsulas. Em pH neutro, 7,0; a emulsão desta formulação apresentava uma coloração esbranquiçada que não permitia a observação da formação das microcápsulas como para os outros valores, porém, as microcápsulas estavam presentes e bastante pequenas. Conforme se aumentou o pH, foi possível observar as microcápsulas formadas nesta emulsão. Entretanto, elas estavam distantes umas das outras. Esta formulação não conta com a presença do emulsificante Tylose em sua composição, o que pode ter influenciado neste comportamento das microcápsulas. Além disso, esta emulsão foi preparada utilizando a solução estoque de HPMC 2,56% (m/m) e a CMC EMFAL. E como foi observado anteriormente no MEV, esta formulação não apresentava muitas microcápsulas.

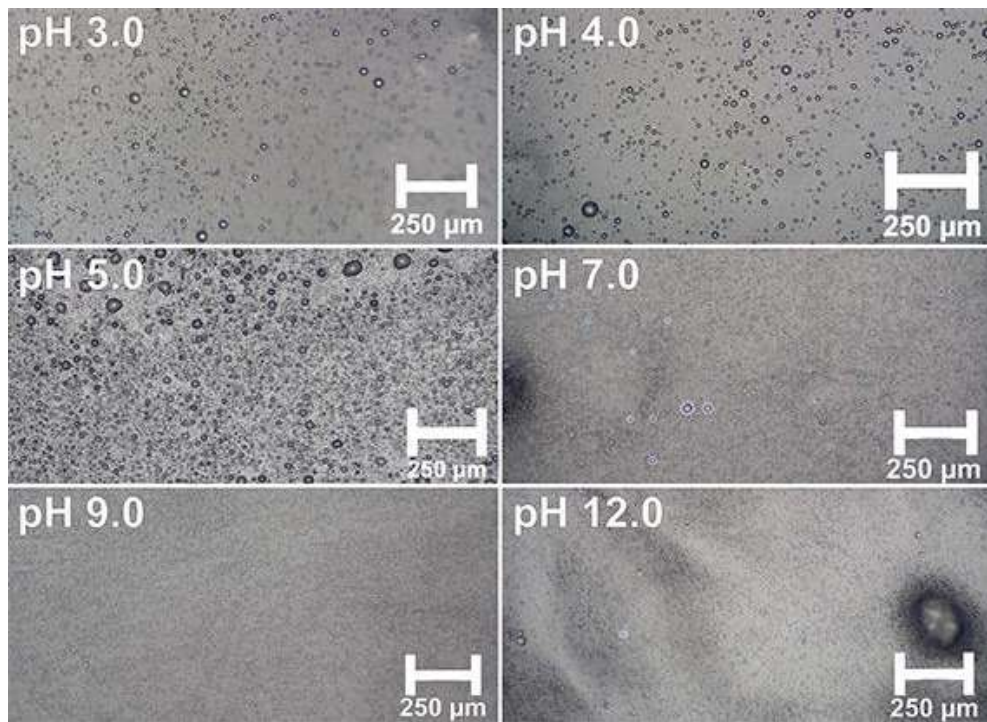
Figura 50 – Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação A em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

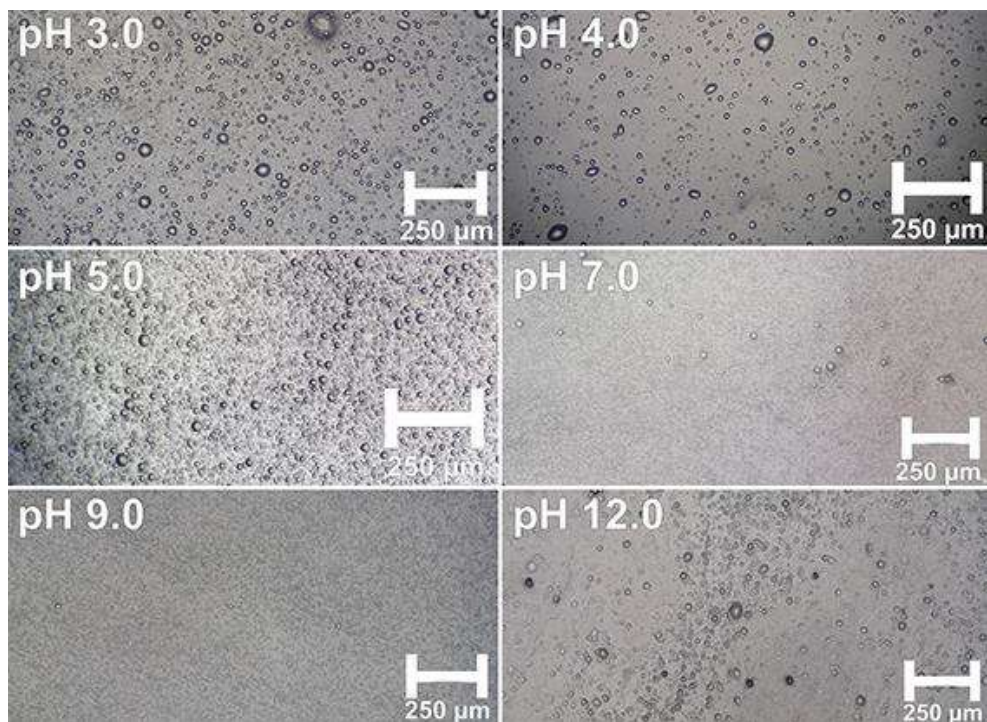
Já nas formulações B e C, Figuras 51 e 52 respectivamente, observa-se que em pH 3,0 e 4,0 as microcápsulas parecem mais arredondadas e uniformes, porém mais distantes devido a quantidade formada, em relação as amostras com o pH 5,0. Estas formulações contêm a presença do emulsificante Tylose, em concentração 0,31% para formulação B e 0,9% para a formulação C. Na micrografia observada anteriormente pelo MEV para a formulação C, notava-se a presença de poucas microcápsulas e a formação de estruturas indefinidas. Entretanto, as imagens observadas no MEV eram referentes ao filme formado pela emulsão da amostra.

Figura 51 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação B em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

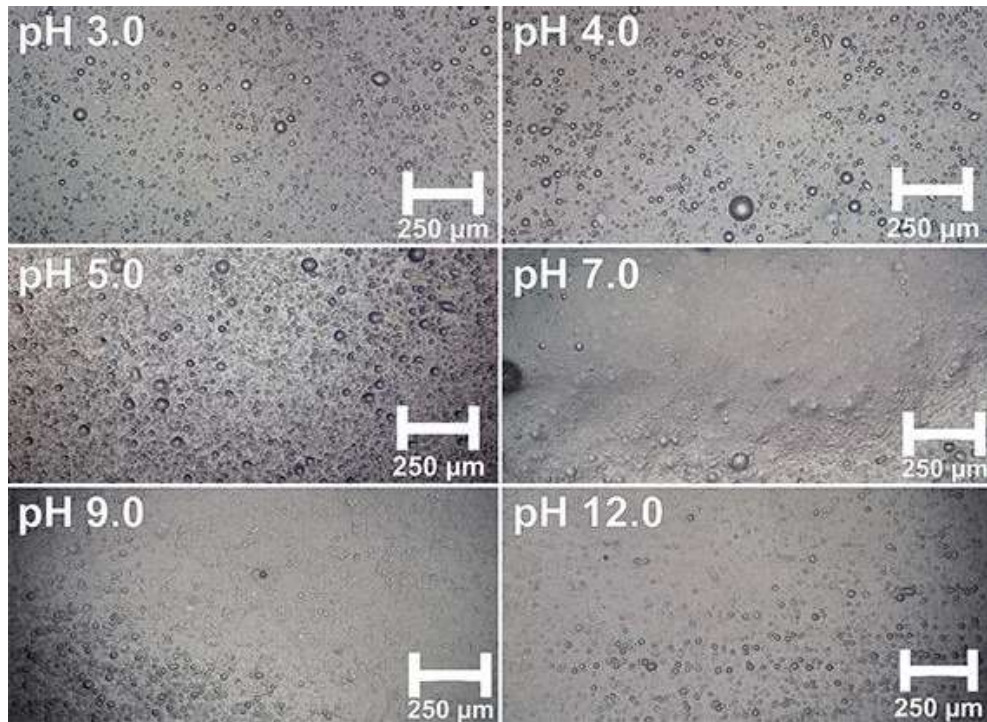
Figura 52 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação C em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

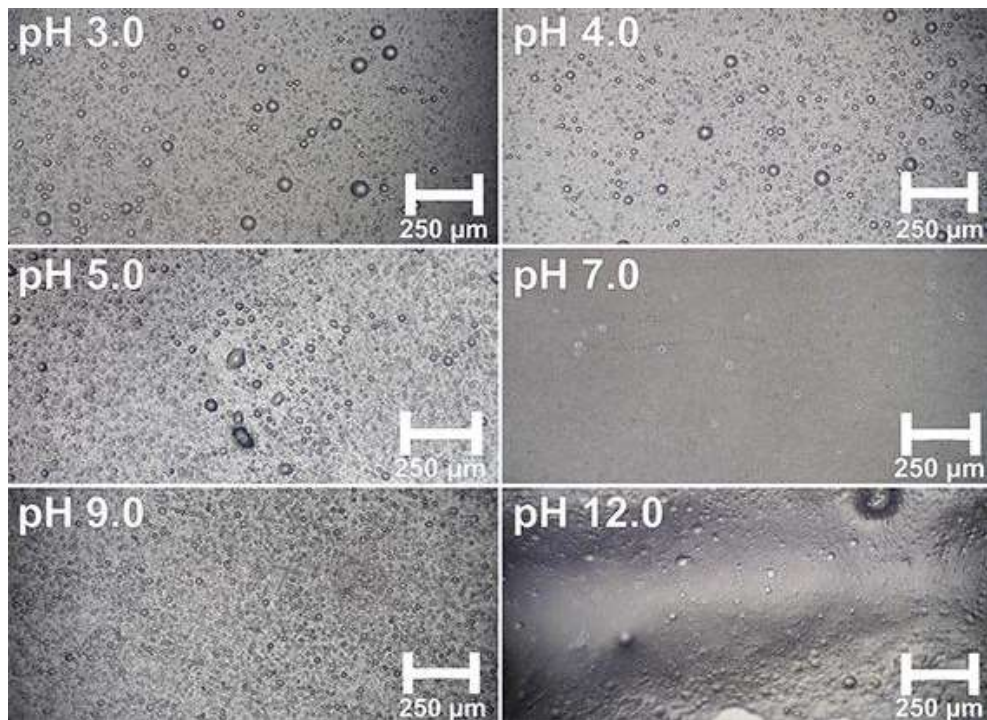
Nas Figuras de 53 a 55, pode-se observar as micrografias das formulações D, E e F, respectivamente. Estas formulações também contêm HPMC 2,56% (m/m) em sua composição, porém foram preparadas utilizando a CMC AMTEX. De maneira geral, nas formulações D, E e F, nota-se a presença das microcápsulas para todos os valores de pH investigados, tanto para as formulações com a presença do emulsificante, quanto para a formulação que não continha o emulsificante em sua composição, porém, com o aumento do pH há uma variação na quantidade de esferas formadas. Isso foi notado nas formulações onde foi utilizada a CMC EMFAL. Entretanto, na formulação F, para a amostra com o pH 4,0, observa-se a presença de muitas bolhas de óleo, talvez por conta da alíquota da amostra que foi utilizada para o teste.

Figura 53 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação D em função dos pH testados. Aumento de 100x



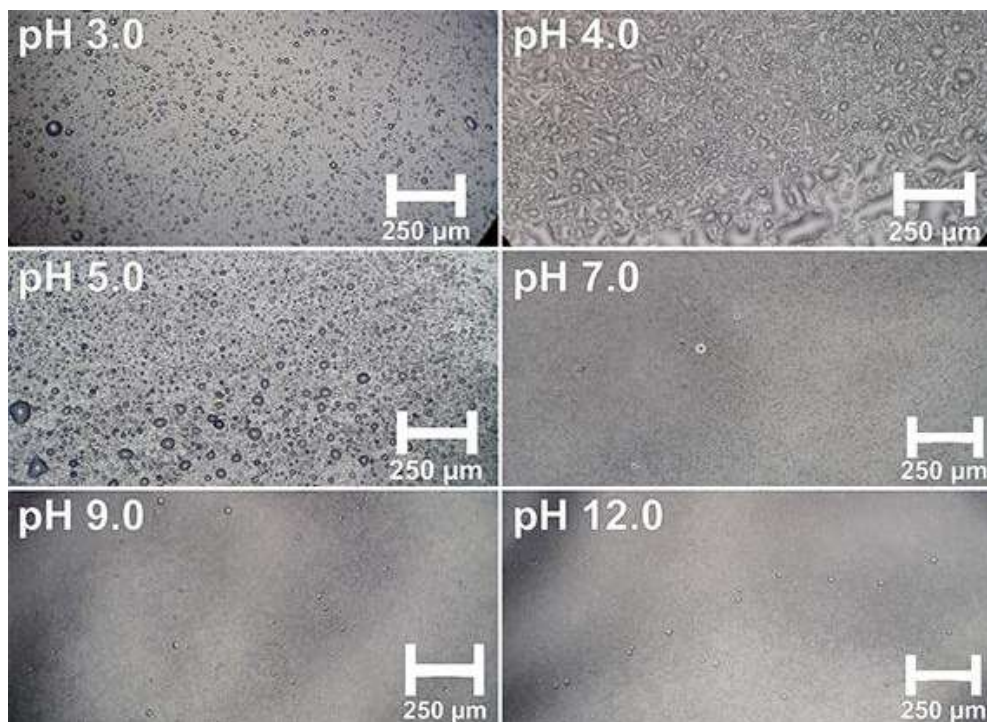
Fonte: a autora.

Figura 54 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação E em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

Figura 55 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação F em função dos pH testados. Aumento de 100x

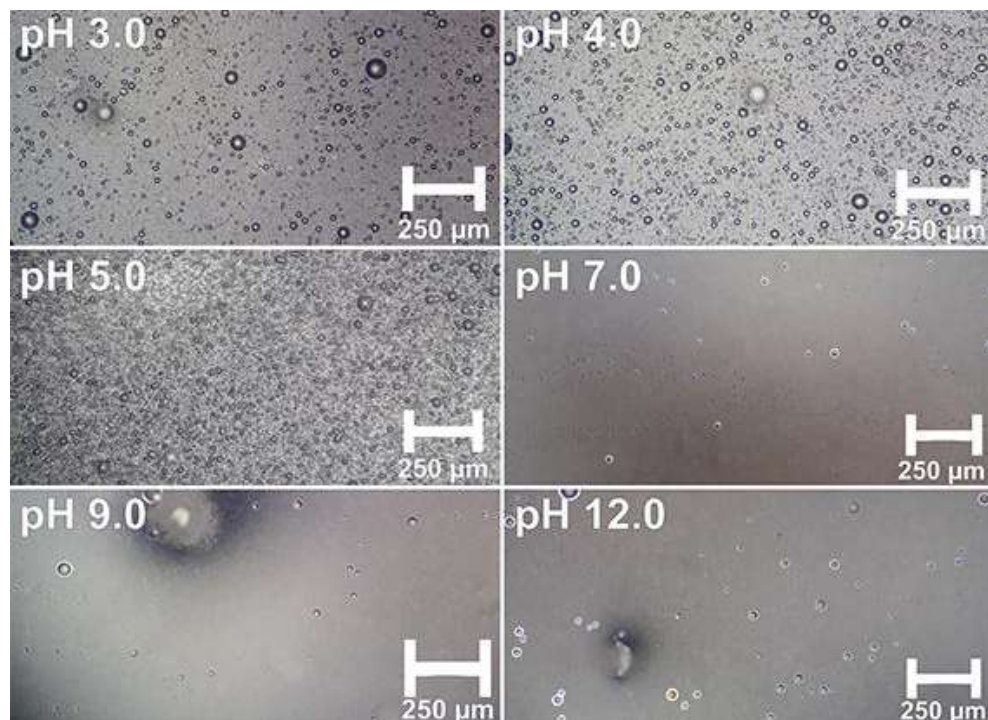


Fonte: a autora.

As micrografias das formulações G, H, I e J estão apresentadas nas Figuras de 56 a 59, respectivamente. Todas elas foram produzidas utilizando o HPMC 1% (m/m) em sua formulação, porém as formulações G e H utilizaram a CMC EMFAL, enquanto as formulações I e J foram produzidas com a CMC AMTEX. A presença ou ausência do emulsificante Tylose também as difere.

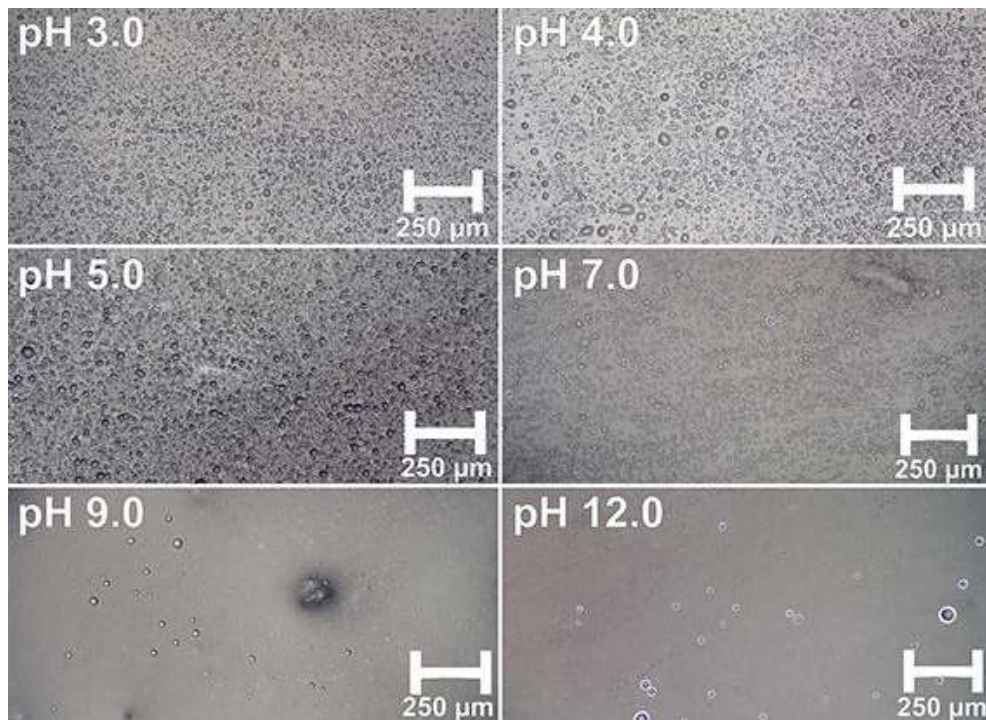
Para as formulações G e H, ambas utilizando CMC EMFAL, e a formulação H contém o emulsificante, pode-se observar nas micrografias, Figuras 56 e 57, respectivamente, que houve a formação das microcápsulas, entretanto, a presença do emulsificante Tylose, na formulação H aparentemente fez com que o número das esferas aumentassem, no entanto o tamanho e sua forma são irregulares quanto as esferas observadas na formulação, além disso, poucas esferas foram observadas nas micrografias das amostras com o pH básico, como já citado anteriormente.

Figura 56 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação G em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

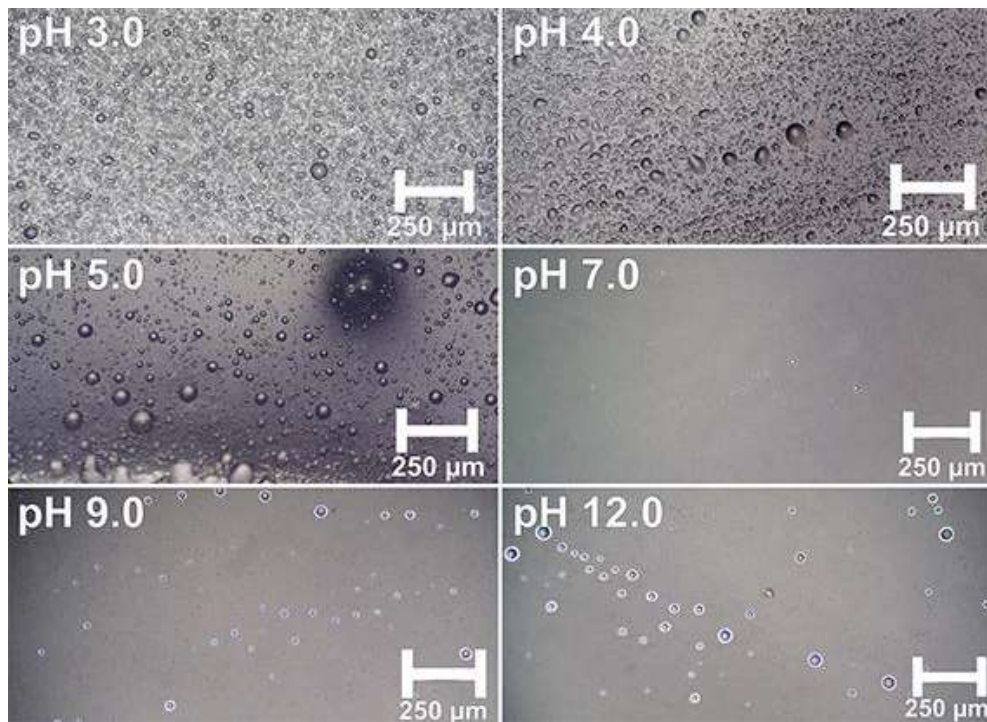
Figura 57 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação H em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

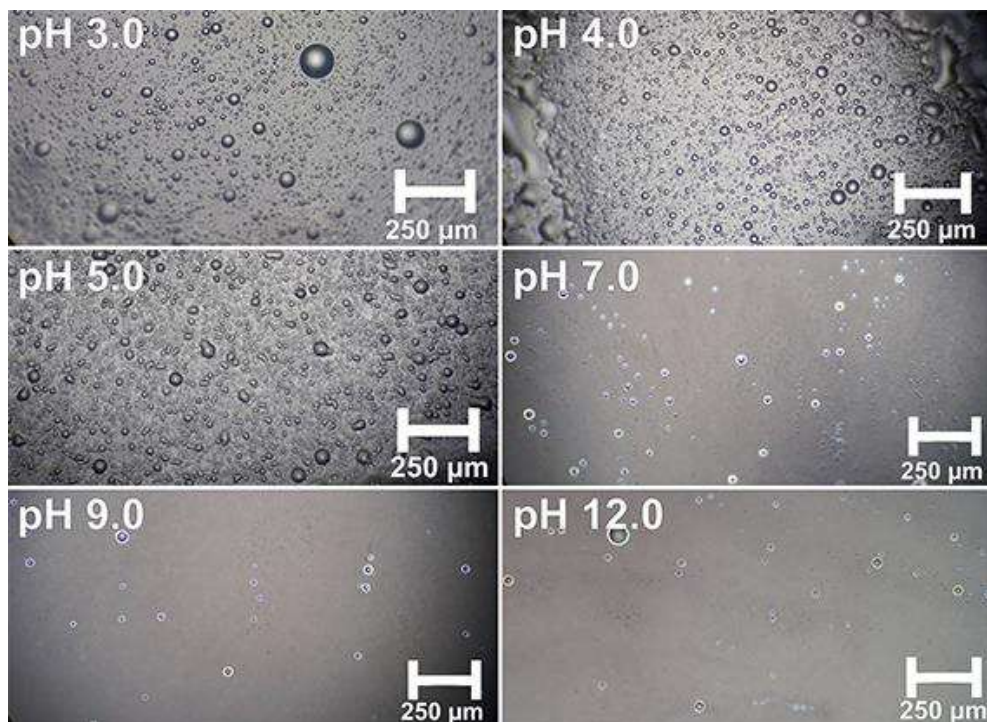
A formação das microcápsulas também foi observada nas formulações I e J, Figuras 58 e 59, respectivamente, que utilizavam a CMC AMTEX em sua composição. Nota-se que na formulação I, em pH neutro, quase não houve a formação de microcápsulas. A maior concentração de microcápsulas bem definidas nesta formulação está presente na amostra de pH 5,0. Observa-se também a presença de bolhas de óleo, tanto para o pH 3,0 quanto para o pH 4,0. Já na formulação J, a maior concentração de esferas bem definidas está presente nas amostras de pH 3,0 e 4,0. No pH 5,0 podemos observar que as esferas não estão tão bem definidas em relação as outras amostras. Porém no pH 7,0, a formulação J apresenta maior quantidade de esferas, na região observada, em relação a amostra da formulação I, nesta mesma faixa de pH. O que difere estas formulações é a presença do emulsificante Tylose 0,9% na formulação J, que pode ter influenciado neste comportamento.

Figura 58 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação I em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

Figura 59 - Imagens de microscopia óptica das amostras de formulação J em função dos pH testados. Aumento de 100x



Fonte: a autora.

Na literatura podemos encontrar diversos autores que investigaram o efeito do pH para a formação de microcápsulas utilizando a coacervação complexa. Devi *et al.* (2012), produziram microcápsulas utilizando gelatina A e alginato de sódio como material de parede e azeite de oliva como material do núcleo. Além de observarem que o pH ideal para produção de microcápsulas foi de 3,5/3,8, também relataram que os tamanhos das microcápsulas eram afetados conforme o aumento da concentração do polímero. Wang *et al.* (2014), utilizaram hexafosfato de gelatina-sódio (SHMP) para a microencapsulação de óleo de atum através da coacervação complexa. Relataram que o maior rendimento de coacervados foi obtido em pH 4,7. Sánchez *et al.* (2016), otimizaram o processo de microencapsulação de partículas de brócolis utilizando o método de coacervação complexa, com gelatina e goma arábica como materiais de parede. As microcápsulas obtidas apresentavam tamanho médio de 50 e 100 μm , eles também observaram a presença de partículas em formatos irregulares para os pH 4,5; 3,9 e 3,5.

No estudo de Piacentini *et al.* (2013), as partículas foram formadas utilizando óleo de girassol de grau alimentar como material de núcleo e gelatina de peixe de água fria e goma arábica como materiais de parede. A formação das microcápsulas com diâmetro médio de aproximadamente de 88 μm foram observadas no pH 3,5. Eratte *et al.* (2014), microencapsularam óleo de atum utilizando isolado de proteína de soro e goma arábica, relatando que o pH ideal para a coacervação foi de 3,75. Já Peng *et al.* (2014), utilizaram goma arábica e gelatina para a microencapsulação de óleo essencial da semente da mostarda com genipina. Para a formação das microcápsulas o pH 10,0 foi o que apresentou melhores resultados, com microcápsulas com tamanho de partícula de 5 a 10 μm .

Também podemos encontrar vários autores que estudam a coacervação complexa utilizando a CMC como material de parede. Como é o caso de Duhoranimana *et al.* (2017), que estudaram a coacervação complexa utilizando a gelatina e a CMC e a formação de coacervados em função do pH. Eles utilizaram três CMCs diferentes e observaram melhores resultados em 4,40. Duhoranimana *et al.* (2018), investigaram a influência do pH na coacervação complexa utilizando a gelatina e a CMC para encapsular o ácido linoleico conjugado (CLA), observando que a diminuição do pH influenciava no tamanho dos coacervados, que variavam entre 5 e 200 μm . E Jiaying *et al.* (2020), produziram nanocápsulas por coacervação complexa utilizando gelatina e carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) para o encapsulamento da zeaxantina extraído de *Lycium barbarum L.* O pH 4,5 favoreceu a formação das nanocápsulas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como principais conclusões podemos citar:

Foi possível determinar a massa molar viscosimétrica por meio das medidas de viscosidade para os derivados celulósicos, sendo determinados os seguintes valores: $2,3156 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ e $4,1157 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ para a CMC AMTEX e EMFAL, e de $3,2078 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ para a HPMC, respectivamente.

A análise térmica dos derivados mostrou uma boa estabilidade dos materiais em estudo, apresentado temperaturas de máxima degradação em $277,8 \text{ }^\circ\text{C}$ e $277,55 \text{ }^\circ\text{C}$ para as CMC AMTEX e EMFAL, e de $318,48 \text{ }^\circ\text{C}$ para o HPMC. Esses resultados são importantes, pois confirmam que a temperatura de $90 \text{ }^\circ\text{C}$ usada em uma das fases do processamento das emulsões não provoca degradação do material de partida.

Dos ensaios preliminares para o processo de coacervação observou-se que os parâmetros de processo como rotação e tempo no preparo das soluções, influenciam na formação de microesferas, assim como a massa molar das matrizes e a quantidade de emulsificante utilizado. Dessa etapa a formulação da emulsão 1 (HPMC 1%/Tylose 0,9%/CMC 2,4%/óleo) foi a que apresentou separação de fase, característico desse processo, e a formação de microesferas constatadas através das imagens de MEV obtidas da superfície de filmes formados pela evaporação do solvente dessa amostra. Além de apresentar o menor índice de cremosidade.

Do teste secundário, no qual alterou-se a rotação para 7.000 rpm, e tempo de 3 minutos de agitação na etapa de inserção da CMC a formulação I (HPMC 1%/CMC 2,4%/óleo) foi a que apresentou melhores resultados.

i-) na análise de eficiência de encapsulamento do óleo de macaúba os melhores resultados foram para a formulação I (72%), seguido das formulações: J (68%), G (61%) e H (53%);

ii-) formação de microesferas visualizados na região do coacervado por MEV apenas a formulação I, e por microscopia óptica todas as formulações: G, H, I e J.

A partir desses resultados é possível inferir que a CMC de menor massa molar (AMTEX - $2,3156 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$) foi a que apresentou melhor resultado (formulação I).

O emulsificante utilizado no estudo não tem muita influência na eficiência de encapsulamento do óleo e na formação das microesferas (formulação I e J).

Por fim, em relação a variação do pH, qualitativamente observou-se que em meio ácido há a formação de um número maior de microesferas (pH 3 e 4 para as formulações G, H, I e J) do que em meio básico (pH 9 e 12). Outro aspecto importante relacionado ao pH diz respeito a

morfologia das microesferas formadas (núcleo e casca), a qual requer um estudo mais detalhado.

Como conclusão geral do estudo o uso dos derivados celulósicos aqui proposto CMC-AMTEX e HPMC são promissores para a produção de nanocápsulas pelo método de coacervação complexa.

7 TRABALHOS FUTUROS

- Para as formulações secundárias (de A a J) quantificar o tamanho de partículas em função dos valores de pH, além de definir adequadamente o seu valor;
- Determinar o ponto isoelétrico para cada formulação estudada, assim como das formulações de partida, ou seja, as matrizes poliméricas;
- Propor um mecanismo de formação das microcápsulas (formação “core shell”) em função do pH;
- Avaliar essas formulações com um emulsificante de estrutura química e massa molar distinta a da Tylose;
- Testar outros tipos de óleos e aromas para essas formulações como proposta de aplicação.

REFERÊNCIAS

AGNIHOTRI, N.; MISHRA, R.; GODA, C.; ARORA, M. Microencapsulation: a novel approach in drug delivery: a review. **Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, Delhi, v. 1, n. 2, p. 1-20, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/235924354_Microencapsulation_-_A_Novel_Approach_in_Drug_Delivery_A_Review. Acesso em: 20 mar. 2021.

AMARAL, F. P. **Estudo das características físico-químicas dos óleos da amêndoa e polpa da Macaúba [*Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. ex Mart]**. 2007. Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Faculdade de Ciências Agrônômicas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2007. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/90468>. Acesso em: 12 out. 2020.

AMINABHAVI, T. M.; PATIL, G. V.; BALUNDGI, R. H.; HARLAPUR, S. F.; MANVI, F. V.; BHASKAR, C. A review on the sustained release of cardiovascular drugs through hydroxypropyl methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose polymers. **Designed Monomers and Polymers**, Abingdon, v. 1, n. 4, p. 347–372, 1998. DOI: [doi:10.1163/156855598x00215](https://doi.org/10.1163/156855598x00215). Disponível em: <http://https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1163/156855598X00215>. Acesso em: 30 set. 2020.

AMPAIWONG, J.; RATTANAWALEEDIROJN, P.; SAENKTIETIYUT, K.; RODTHONGKUM, N.; POTIYARAJ, P.; SOATTHIYANON, N. Reduced graphene oxide/carboxymethyl cellulose nanocomposites: novel conductive films. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, Stevenson Ranch, v. 19, p. 3544–3550, 2019. DOI: [doi:10.1166/JNN.2019.16120](https://doi.org/10.1166/JNN.2019.16120). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30744783/>. Acesso em: 4 out. 2020.

ALOYS, H.; KORMA, S. A.; TUYISHIME M. A.; NYINAWUMUNTU, C.; ALI, H. A.; ABED S. M.; HABINSHUTI, I. Microencapsulation by complex coacervation: methods, techniques, benefits, and applications - a review. **American Journal of Food Science and Nutrition Research**, New York, v. 3, n. 6, p. 188-192, 2016. Disponível em: http://https://www.researchgate.net/publication/326186301_Microencapsulation_by_Complex_Coacervation_Methods_Techniques_Benefits_and_Applications_-_A_Review. Acesso em: 26 set. 2020.

ARAÚJO, A. L. **Microencapsulação do ferro através da técnica de coacervação complexa**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso (Diplomação em Engenharia Química) – Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <http://000823818.pdf;sequence=1> (ufrgs.br). Acesso em: 02 out. 2020.

ARCA, H. C.; MOSQUERA-GIRALDO, L. I.; BI, V.; XU, D.; TAYLOR, L. S.; EDGAR, K. J. Pharmaceutical applications of cellulose ethers and cellulose ether esters. **Biomacromolecules**, Washington, v. 19, p. 2351–2376, 2018. DOI: [DOI:10.1021/ACS.BIOMAC.8B00517](https://doi.org/10.1021/ACS.BIOMAC.8B00517). Disponível em: <http://https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.8b00517>. Acesso em: 28 ago. 2021.

BACHTSI, A. R.; KIPARISSIDES, C. Synthesis and release studies of oil-containing poly (vinyl alcohol) microcapsules prepared by coacervation. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 38, n. 1, p. 49-58, 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00099-2](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00099-2). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0168365995000992?via%3Dihub>. Acesso em: 14 nov. 2020.

BARAN, T. Bio-synthesis and structural characterization of highly stable silver nanoparticles decorated on a sustainable bio-composite for catalytic reduction of nitroarenes. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1182, p. 213-218, 2019. DOI: [DOI:10.1016/J.MOLSTRUC.2019.01.057](https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2019.01.057). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286019300675>. Acesso em: 03 fev. 2021.

BARRA, G. **Fundamentos de reologia de materiais poliméricos**. [Salvador: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia], [2016]. Apostila de processos 4, parte 1. Disponível em: <http://www.ifba.edu.br/professores/edler/ENG%20520%20-%20McFluidos/Fundamentos%20Reologia%20polimeros.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2021.

BEHRA, J. S.; MATTSSON, J.; CAYRE, O. J.; ROBLES, E. S. J.; TANG, H.; HUNTER, T. N. Characterization of sodium carboxymethyl cellulose (NaCMC) aqueous solutions to support complex product formulation: a rheology and light scattering study. **ACS Applied Polymer Materials**. Washington, v. 1, p. 344-358, 2019. DOI: [DOI:10.1021/acsapm.8b00110](https://doi.org/10.1021/acsapm.8b00110). Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsapm.8b00110>. Acesso em: 12 jan. 2021.

<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsapm.8b00110>. Acesso em: 12 jan. 2021.

BRANDRUP, J.; IMMERGUT, E. H. **Polymer Handbook**, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1966.

CAETANO-SILVA, M. E.; CAPITANI, C. D.; ANTUNES, A. E. C.; VOUGT, E.; DA SILVA, V. S. N.; PACHECO, M. T. B. Whey protein-carboxymethylcellulose obtained by complex coacervation as an ingredient in probiotic fermented milk. **Food and Nutrition Sciences**, Irvine, v. 6, p. 571-580, 2015. DOI: [DOI:10.4236/fns.2015.66060](https://doi.org/10.4236/fns.2015.66060). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4236/fns.2015.66060>. Acesso em: 26 mar. 2021.

CAMARGO, A. A. S.; OLIVEIRA, D. D.; D'AMELIO, M. T. S. Obtenção de carboximetilcelulose (CMC) através da celulose do bagaço de malte utilizando a reação cruzada com epicloridrina. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, São Paulo, ano 4, ed. 7, v. 2, p. 131-163, jul. 2019. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/engenharia-quimica/obtencao-de-carboximetilcelulose>. Acesso em: 9 out. 2020.

CARVALHO, K. J.; SOUZA, A. L.; MACHADO, C. C. **Macaúba *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lood. ex Mart.**: ecologia, manejo, silvicultura e tecnologia da macaúba. Viçosa, MG: Pólo de Excelência em Florestas 2011. Disponível em: <http://www.bibliotecaflorestal.ufv.br/handle/123456789/11140>. Acesso em: 29 set. 2020.

CHEN, N.; NICOLAI, T.; CHASSENIEUX, C.; WANG, Y. pH and ionic strength responsive core-shell protein microgels fabricated via simple coacervation of soy globulins. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 105, 2020. [DOI:10.1016/j.foodhyd.2020.105853](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105853).

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X1932942X>. Acesso em: 13 ago. 2021.

CHEN, Y.; LONG, Y.; LI, Q.; CHEN, X.; XU, X. Synthesis of high-performance sodium carboxymethyl cellulose-based adsorbent for effective removal of methylene blue and Pb (II). **International Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 126, p. 107-117, 2018. DOI: [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.12.11](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.11). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813018351183>. Acesso em: 20 maio 2021.

CHOE, D. B. **New millenium, new leader in biotechandfine chemicals: hydroxypropylmethyl cellulose**. Samsung Fine Chemicals Co., Ltd, 2000. Disponível em: <http://www.sfc.samsung.co.kr>. Acesso em: 12 jan. 2021

DAI, R.; WU, G.; LI, W.; ZHOU, Q.; LI, X.; CHEN, H. Gelatin/carboxymethylcellulose/dioctyl sulfosuccinate sodium microcapsule by complex coacervation and its application for electrophoretic display. **Colloids and Surfaces A, Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 362, n. 1-3, p. 84–89, 2010. DOI: [DOI:10.1016/j.colsurfa.2010.03.041](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.03.041). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/229404606_Gelatincarboxymethylcellulosedioctyl_sulfosuccinate_sodium_microcapsule_by_complex_coacervation_and_its_application_for_electrophoretic_display. Acesso em: 2 nov. 2020.

DAI, R. Y.; YOU, S. Y.; LU, L. M.; LIU, Q.; LI, Z. X.; WEI, L.; YANG, Z. Y. High blades spreadability of chlorpyrifos microcapsules prepared with polysiloxane sodium carboxylate/sodium carboxymethylcellulose/gelatin via complex coacervation. **Colloids and Surfaces A, Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 530, p. 13–19, 2017. DOI: [DOI:10.1016/j.colsurfa.2017.06.057](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.06.057). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927775717306192>. Acesso em: 3 nov. 2020.

DEVI, N.; MAJI, T. K. Study of complex coacervation of gelatin a with sodium carboxymethyl cellulose: Microencapsulation of neem (*azadirachta indica a. Juss.*) Seed oil (NSO). **International Journal of Polymeric Materials**, New York, v. 60 n. 13, p. 1091–1105, 2011. DOI: [DOI:10.1080/00914037.2011.553851](https://doi.org/10.1080/00914037.2011.553851). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00914037.2011.553851>. Acesso em: 7 out. 2020.

DUHORANIMANA, E.; KARANGWA, E.; LAI, L.; XU, X.; YU, J.; XIA, S.; HABINSHUTI, I. Effect of sodium carboxymethyl cellulose on complex coacervates formation with gelatin: Coacervates characterization, stabilization and formation mechanism. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 69, p. 111–120, 2017. DOI: [DOI:10.1016/j.foodhyd.2017.01.035](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.01.035). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X16307846>. Acesso em: 10 fev. 2021.

DUHORANIMANA, E.; YU, J.; MUKESHIMANA, O.; HABINSHUTI, I.; KARANGWA, E.; XU, X.; ZHANG, X. Thermodynamic characterization of gelatin–sodium carboxymethyl cellulose complex coacervation encapsulating conjugated linoleic acid (CLA). **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 80, p. 149–159, 2018. DOI:

[DOI:10.1016/j.foodhyd.2018.02.011](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.011). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X17314923>. Acesso em: 8 fev. 2021.

ERCEG, T.; STUPAR, A.; CVETINOV, M.; VASIC, V.; RISTIC, I. Investigation the correlation between chemical structure and swelling, thermal and flocculation properties of carboxymethylcellulose hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, New York, p. 1-16, 2020. DOI: [DOI:10.1002/app.50240](https://doi.org/10.1002/app.50240). Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app.50240>. Acesso em: 26 abr. 2021.

FARIA, H. D. **Otimização de polímeros carregados produzidos por polimerização via radical livre (prl) e controlada (prc, variante raft) para o aumento da viscosidade de suas soluções aquosas**. 2014. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2014. Disponível em: <https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/bitstream/tede/672/5/Disserta%20c3%a7%20a3o%20de%20Henrique%20Dipe%20de%20Faria.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2021.

FAVARO-TRINDADE, C. S.; PINHO, S. C.; ROCHA, G. A. Revisão: microencapsulação de ingredientes alimentícios. **Brazilian Journal Food Technology**, Campinas, v. 11, n. 2, p. 103-112, abr./jun. 2008. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/237521407_Revisao_Microencapsulacao_de_ingredientes_alimenticios. Acesso em: 13 fev. 2021.

FUJIWARA, G. M.; CAMPOS, R.; COSTA, C. K.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D.; MARQUES, F. A.; ZANIN, S. M. W. Production and characterization of alginate-starch-chitosan microparticles containing stigmasterol through the external ionic gelation technique. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 49, n.3, p. 537-547, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000300015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/bVC3tR6GN8FmDmvxc5PHwSx/?lang=en>. Acesso em: 26 jan. 2021.

FUNDAÇÃO CENTRO TECNOLÓGICO DE MINAS GERAIS. **Produção de combustíveis líquidos a partir de óleos vegetais**. Belo Horizonte: CETEC 1983. 2 v. Disponível em: <http://bibliotecadigital.mg.gov.br/consulta/verDocumento.php?iCodigo=73657&codUsuario=0>. Acesso em: 13 out. 2020.

GAIOTTO, C. A. A. R. **Estabilidade de comprimidos de liberação controlada baseados em hidroxietilcelulose**. 2016. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciências de Materiais), Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2016.

GUPTA, S. S.; SOLANKI, N.; SERAJUDDIN, A. T. M. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME polymers. **American Association of Pharmaceutical**, Arlington, v. 17, n. 1, p. 148–157, 2015. DOI: [DOI:10.1208/s12249-015-0426-6](https://doi.org/10.1208/s12249-015-0426-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511936/>. Acesso em: 28 mar. 2021.

GUSTAFSSON, C.; BONFERONI, M. C.; CAMELLA, C.; LENNHOL, M.; NYSTROM, C. Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. **European**

Federation for Pharmaceutical Sciences ou Eur J Pharm Sci, Amsterdam, v. 9, n. 2, p. 171–184, 1999. DOI: [DOI:10.1016/s0928-0987\(99\)00054-8](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(99)00054-8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10620730/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

GUSTAFSSON, C.; NYSTRO, C. M.; LENNHOL, M.; BONFERONI, M. C.; CAMELLA, C. M. Characteristics of hydroxypropyl methylcellulose influencing compactibility and prediction of particle and tablet properties by infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Easton, v. 92, n. 3, p. 494–504, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.10323>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354916311984>. Acesso em: 18 jul. 2021.

HAMDAN, M. A.; RAMLI, N. A.; OTHMAN, N. A.; AMIN, K. N. M.; ADAMA, F. Characterization and property investigation of microcrystalline cellulose (MCC) and carboxymethyl cellulose (CMC) filler on the carrageenan-based biocomposite film. **Materials Today. Proceedings**, Cambridge, v. 42, p. 56-62, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.09.304>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214785320370140>. Acesso em: 28 abr. 2021.

JACKSON, L.S.; LEE, K. Microencapsulation and the food industry. **Lebensmittel Wissenschaft and Technology**, London, v. 24, n. 4, p. 289-297, 1991. Disponível em: <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301739444>. Acesso em: 23 nov. 2020.

JAVANBAKHT, S.; SHAABANI, A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, Guildford, v. 133, p. 21-29, 2019. DOI: [doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.04.07](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.07). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813019306415?via%3Dihub>. Acesso em: 2 abr. 2021.

JEGÁTI, C.; TAVERDET, L. J. Stirring speed influence study on the microencapsulation process an on the drug release from microcapsules. **Polymer Bulletin**, Berlin, v. 44, p. 345-351, 2000. DOI: [doi:10.1007/s002890050612](https://doi.org/10.1007/s002890050612). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/225462817_Stirring_speed_influence_study_on_the_microencapsulation_process_and_on_the_drug_release_from_microcapsules. Acesso em: 7 fev. 2021.

JIAYING, Z.; JIAA, G.; WANBIN, Z.; MINGHAO, J.; WEI, Y.; HAO, J.; SUN, A. Nanoencapsulation of zeaxanthin extracted from *Lycium barbarum* L. by complex coacervation with gelatin and CMC. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 112. 2020. DOI: [doi:10.1016/j.foodhyd.2020.106280](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106280). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X19328735>. Acesso em: 30 jan. 2021.

JOSHI, G.; NAITHANI, S.; VARSHNEY, V. K.; BISHT, S. S.; RANA, V.; GUPTA, P. K. Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose from office waste paper: A greener approach towards waste management. **Waste Management**, v. 38, p. 33–40, 2015. DOI: [doi:10.1016/j.wasman.2014.11.015](https://doi.org/10.1016/j.wasman.2014.11.015). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0956053X14005650>. Acesso em: 10 fev. 2021.

KAYITMAZER, A. B. Thermodynamics of complex coacervation. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 239, p. 169–77, 2017. DOI:

[DOI:10.1016/J.CIS.2016.07.006](https://doi.org/10.1016/J.CIS.2016.07.006). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868616301270#:~:text=Complex%20coacervation%20is%20a%20liquid,%2C%20and%20surfactants%20%5B3%5D.&text=This%20technique%20as%20such%20is,system%20of%20oppositely%20charged%20macroions>. Acesso em: 2 mar. 2021.

KATONA, J. M.; SOVILJ, V. J.; PETROVIĆ, L. B. Microencapsulation of oil by polymer mixture–ionic surfactant interaction induced coacervation. **Carbohydrate Polymers**, London, v. 79, n. 3, p. 563–570, 2010. DOI: [doi:10.1016/j.carbpol.2009.09.007](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.09.007). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861709005025>. Acesso em: 8 fev. 2021.

KOUPANTISIS, T.; PAVLIDOU, E.; PARASKEVOPOULOU, A. Flavour encapsulation in milk proteins – CMC coacervate-type complexes. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 37, p. 134–142, 2014. DOI: [doi:10.1016/j.foodhyd.2013.10.031](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.10.031). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X13003482>. Acesso em: 2 dez. 2020.

KOUPANTISIS, T.; PAVLIDOU, E.; PARASKEVOPOULOU, A. Glycerol and tannic acid as applied in the preparation of milk proteins e CMC complex coacervates for flavour encapsulation. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 57, p. 62-71, 2016. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.01.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X16300078>. Acesso em : 4 dez. 2020.

KUPSKA, I.; LAPCIK, L.; LAPCIKOVA, B.; ŽAKOVA, K.; JURIKOVA, J. The viscometric behaviour of sodium hyaluronate in aqueous and KCl solutions. **Colloids and Surfaces A, Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 454, p. 32–37, 2014. DOI: [doi:10.1016/j.colsurfa.2014.04.018](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.04.018). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/261853112_The_viscometric_behaviour_of_sodium_hyaluronate_in_aqueous_and_KCl_solutions. Acesso em: 22 jan. 2021.

LENGOWSKI, E. C.; MUNIZ, G. I. B.; NISGOSKI, S.; MAGALHÃES, W. L. E. Avaliação de métodos de obtenção de celulose com diferentes graus de cristalinidade. **Scientia Forestalis**, Piracicaba, v. 41, n. 98, p. 185-194, 2013. Disponível em: <https://www.ipef.br/publicacoes/scientia/nr98/cap04.pdf>. Acesso em: 18 set. 2020.

LI, L.; WANG, F.; SHAO, Z.; LIU, J.; ZHANG, Q.; JIAO, W. Chitosan and carboxymethyl cellulose-multilayered magnetic fluorescent systems for reversible protein immobilization. **Carbohydrate Polymers**, London, v. 201, p. 357–366, 2018. DOI: [doi:10.1016/J.CARBPOL.2018.08.088](https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2018.08.088). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241829/>. Acesso em: 2 mai. 2021.

LIMA, Bruna Vital de. **Avaliação das propriedades físico-químicas de sistemas a base de carboximetilcelulose e poli (N-isopropilacrilamida) em soluções aquosas para aplicação**

na indústria do petróleo. 2014. Tese (Doutorado em Físico-Química; Química), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/17797>. Acesso em: 19 fev. 2021.

LOPEZ, C. G.; ROGERS, S. E.; COLBY, R. H.; GRAHAM, P.; CABRAL, J. T. Structure of sodium carboxymethyl cellulose aqueous solutions: A SANS and rheology study. **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, [New Jersey], v. 53, n. 7, p. 492–501, 2014. DOI: [doi:10.1002/polb.23657](https://doi.org/10.1002/polb.23657). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/polb.23657>. Acesso em: 28 jan. 2021.

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. Viscosimetria. *In*: LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. **Caracterização de polímeros: determinação de peso molecular e análise térmica**. Rio de Janeiro: e-papers, 2001. cap. 6, p. 125-149.

MACHADO, G. O. **Preparação e caracterização de CMC e CMC graftizada**. 2000.

MACHADO, G. O.; PAWLICKA, A.; HILLING, E.; SCHIRMER, W. N. Eletrólitos sólidos poliméricos a partir da hidroxietilcelulose. *In*: SEMANA DE ESTUDOS FLORESTAIS, 10.; SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO FLORESTAL, 1., 2010, Irati. **Anais [...]** Irati: Unicentro, 2010. Disponível em: <https://anais.unicentro.br/sef/isef/palestrantes/Minicurso%2014.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2021.

MADAN, P. Microencapsulation I: Phase separation or coacervation. **Drug development and industrial pharmacy**, New York, v. 4, n. 1, p. 95-116, 1978. DOI: <https://doi.org/10.3109/03639047809055641>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639047809055641?journalCode=iddi20>. Acesso em: 10 out. 2020.

MARFIL, P. H. M. **Microencapsulação de óleo de palma por coacervação complexa em matrizes de gelatina/goma arábica e gelatina/alginato**. 2014. Tese (doutorado), Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/122169?show=full>. Acesso em: 5 maio 2021.

MORGADO, D. L. **Biocompostos a partir de celulose de linter: filmes de acetatos de celulose/celulose e quitosana/celulose**. 2009. Tese (Doutorado em Ciências, Físico-química), Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2009. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75131/tde-25022010-152850/pt-br.php>. Acesso em: 9 abr. 2021.

MUHOZA, B.; XIA, S.; WANG, X.; ZHANG, X.; LI, Y.; ZHANG, S. Microencapsulation of essential oils by complex coacervation method: preparation, thermal stability, release properties and applications. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, 2020. DOI: [doi:10.1080/10408398.2020.1843132](https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1843132). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2020.1843132>. Acesso em: 20 jan. 2021.

NAIRM, J. Coacervation-phase separation technology. **Advances in Pharmaceutical Sciences**, London, v. 7, p. 93-219, 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0065-3136\(06\)80005-1](https://doi.org/10.1016/S0065-3136(06)80005-1). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065313606800051>. Acesso em: 19 jun. 2021.

NETO, W. P. F. **Extração e caracterização de nanocristais de celulose a partir de casca de soja, e sua aplicação como agente de reforço em nanocompósitos poliméricos utilizando carboximetilcelulose como matriz.** 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Exatas e da Terra), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17361>. Acesso em: 16 jan. 2021.

NEWTON, D. W. Coacervation: principles and applications. *In*: TARCHA, P. J. **Polymers for controlled drug delivery.** North Chicago: CRC Pres, 1991. ch. 4, p. 67-81.

OCAK, B.; GÜLÜMSER, G.; BALOĞLU, E. Microencapsulation of melaleuca alternifolia (tea tree) oil by using simple coacervation method. **Journal of Essential Oil Research**, London, v. 23, n. 4, p. 58-65, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1080/10412905.2011.9700470>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10412905.2011.9700470>. Acesso em: 26 maio 2021.

PEANPARKDEE, M.; IWAMOTOA, S.; YAMAUCHIA, R. Microencapsulation: a review of applications in the food and pharmaceutical industries. **The Journal of Agricultural Science**, Cambridge, v. 4, p. 56-65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7831/ras.4.56>. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ras/4/0/4_56/_article. Acesso em: 12 dez. 2020.

PEKEL, N. Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropylmethylcellulose. **Carbohydrate Polymers**, London, v. 55, n. 2, p. 139-147, 2004. DOI: [doi:10.1016/j.carbpol.2003.08.015](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2003.08.015). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014486170300239X>. Acesso em: 29 mar. 2021.

PÉREZ-LIMIÑANA, M. Á.; PAYÁ-NOHALES, F. J.; ARÁN-AIS, F.; ORGILÉS-BARCELÓ, C. Effect of the shell-forming polymer ratio on the encapsulation of tea tree oil by complex coacervation as a natural biocide. **Journal of Microencapsulation**, London, v. 31, n. 2, p. 176-183, 2014. DOI: [doi:10.3109/02652048.2013.824512](https://doi.org/10.3109/02652048.2013.824512). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937208/>. Acesso em: 7 ago. 2021.

PINSETTA JUNIOR, J. S. **Recobrimento comestível com Hidroxipropilmetilcelulose e agentes antiescurecimento em berinjela minimamente processada.** 2018. Dissertação (Mestrado em Agronomia, Produção Vegetal). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/183114>. Acesso em: 24 jan. 2021.

RAMOS, A. **Guia de práticas de físico-química.** 3. ed. Aracaju: Universidade Tiradentes, 2004.

RANI, S.; GOEL, A. Microencapsulation technology in textiles: A review study. **The Pharma Innovation Journal**, New Delhi, v. 10, p. 660-663, 2021. Disponível em: <https://www.thepharmajournal.com/special-issue?year=2021&vol=10&issue=5S&ArticleId=6438>. Acesso em: 20 dez. 2020.

ROWE, R. C. The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropylmethylcellulose used in the film coating of tablets. **Journal of Pharmacol**, London, v. 32, p. 116-119, 1980. DOI: [doi:10.1111/j.2042-7158.1980.tb12865.x](https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1980.tb12865.x). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6103031/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

SAADIAH, M. A.; ZHANG, D.; NAGAO, Y.; MUZAKIR, S. K.; SAMSUDIN, A. S. Reducing crystallinity on thin film based CMC/PVA hybrid polymer for application as a host in polymer electrolytes. **Journal of non-Crystalline Solids**, Amsterdam, v. 511, p. 201-211, 2019. DOI: [DOI:10.1016/J.JNONCRY SOL.2018.11.032](https://doi.org/10.1016/J.JNONCRY SOL.2018.11.032). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022309319300183>. Acesso em: 6 dez. 2020

SARAVANAN, M.; RAO, K. P. Pectin–gelatin and alginate–gelatin complex coacervation for controlled drug delivery: Influence of anionic polysaccharides and drugs being encapsulated on physicochemical properties of microcapsules. **Carbohydrate Polymers**, London, v. 80, n. 3, p. 808-816, 2010. DOI: [doi:10.1016/j.carbpol.2009.12.036](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.12.036). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861709007553>. Acesso em: 19 set. 2020.

SCHMITT, C.; TURGEON, S. L. Protein/polysaccharide complexes and coacervates in food systems. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 167, n. 1-2, p. 63-70, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.10.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868610001740>. Acesso em: 11 maio 2021.

SHAHIDI, F.; HAN, X. Encapsulation of food ingredients. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Boca Raton, v. 33, n. 6, p. 501-547, 1993. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408399309527645>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8216812/>. Acesso em: 29 nov. 2020.

SHIMOKAWA, K.; SAEGUSA, K.; WADA, Y.; ISHII, F. Physicochemical properties and controlled drug release of microcapsules prepared by simple coacervation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, Amsterdam; New York, v. 104, p. 1-4, 2013. DOI: [doi:10.1016/j.colsurfb.2012.11.036](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.11.036). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23298580/>. Acesso em: 25 fev. 2021.

SILVA, G. M.; DA ROCHA, R. F. P.; COSTA, P. M.; DELPECH, M. C.; FERREIRA, I. L. M. Avaliação das propriedades viscosimétricas da carboximetilcelulose por extrapolação gráfica e pelo método de determinação por um único ponto. *In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS*, 23., 2018, Foz do Iguaçu. **Anais [...]**. Foz do Iguaçu, [ABC; ABM; ABPol], 2018. p. 7218-7222. Disponível em: <https://1library.org/document/yr0epr7y-avalia%C3%A7%C3%A3o-propriedades-viscosim%C3%A9tricas-carboximetilcelulose-extrapol%C3%A7%C3%A3o-gr%C3%A1fica-m%C3%A9todo-determina%C3%A7%C3%A3o.html>. Acesso em: 22 jun. 2021.

SILVA, L.; GOMES, T.; MADEIRA, A. C.; MELLER, J. G.; BENAVIDES C. R.; FIORI, M. A.; PAULA, M. M. S. Determinação de peso molecular e efeito polieletrólítico por viscosimetria. *In: CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS*, 10., 2009, Foz do Iguaçu.

Anais [...]. Foz do Iguaçu: ABPol, 2009. Disponível em: <https://www.ipen.br/biblioteca/cd/cbpol/2009/PDF/692.pdf>. Acesso em: 4 maio 2021.

SILVA, T. M.; RODRIGUES, L. Z.; CODEVILLA, C. F.; SILVA, C. B.; MENEZES, C. R. Coacervação complexa: uma técnica para a encapsulação de probióticos. **Ciência e Natura**, Santa Maria, v. 37, ed. esp., p. 49-55, dez. 2015. DOI: [DOI:10.5902/2179-460X19714](https://doi.org/10.5902/2179-460X19714). Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/4675/467547645006.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2020.

SING, C. E. Development of the modern theory of polymeric complex coacervation. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 239, p. 2-16, 2016. DOI: [doi:10.1016/j.cis.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.04.004). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868616300495>. Acesso em: 3 jul. 2021.

SING, C. E.; PERRY, S. L. Recent progress in the science of complex coacervation. **Soft Matter**, Cambridge, v. 12, 2020. DOI: [doi:10.1039/d0sm00001a](https://doi.org/10.1039/d0sm00001a). Disponível em: https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1888&context=che_faculty_pubs. Acesso em: 1 jul. 2021.

SOUZA, R. S. **Influência da concentração de óleo essencial de alecrim (Rosmarinus officinalis) nas propriedades de filmes à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)**. 2016. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/168207>. Acesso em: 26 mar. 2021.

SOVILJ, V.; MILANOVIC, J.; KATONA, J.; PETROVIC, L. Preparation of microcapsules containing different contents of different kinds of oils by a segregative coacervation method and their characterization. **Journal of the Serbian Chemical Society**, Serbia, v. 75, n. 5, p. 615-627, 2010. DOI: [doi:10.2298/jsc091008042s](https://doi.org/10.2298/jsc091008042s). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/44118111_Preparation_of_microcapsules_containin_g_different_contents_of_different_kinds_of_oils_by_a_segregative_coacervation_method_and_their_characterization. Acesso em: 8 set. 2020.

SPERLING, L. H. **Introduction to physical polymer science**, 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Revista Saúde e Ambiente / Health and Environment Journal**, v. 7, n. 2, 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/A-Pezzin/publication/228663357_Microencapsulacao_Inovacao_em_diferentes_areas/links/5594102c08ae21086d1ebdb6/Microencapsulacao-Inovacao-em-diferentes-areas.pdf. Acesso em: 2 nov. 2020.

SUGANYA, V.; ANURADHA, V. Microencapsulation and nanoencapsulation: A review. **International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, Sikar, v. 9, n. 3, p. 233-239, 2017. DOI: [doi:10.25258/ijpcr.v9i3.8324](https://doi.org/10.25258/ijpcr.v9i3.8324). Disponível em: <http://impactfactor.org/PDF/IJPCR/9/IJPCR,Vol9,Issue3,Article11.pdf>. Acesso em: 29 set. 2020.

SZE HUEI, G. O.; MUNIYANDY, S.; SATHASIVAM, T.; VEERAMACHINENI, A. K.; JANARTHANAN, P. Iron cross-linked carboxymethyl cellulose–gelatin complex coacervate beads for sustained drug delivery. **Chemical Papers**, [Slovak], v. 70, n. 2, 2016. DOI: [doi:10.1515/chempap-2015-0197](https://doi.org/10.1515/chempap-2015-0197). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/282483492_Iron_cross-linked_carboxymethyl_cellulose-gelatin_complex_coacervate_beads_for_sustained_drug_delivery. Acesso em: 15 abr. 2021.

SZPIZ, R. R.; REGINA, C. A.; LAGO, F. H.; PEREIRA J. D. A. **Óleos de macaúba: uma alternativa para a oleoquímica**. Guaratiba: EMBRAPA/CTAA, 1989. (EMBRAPA/CTAA. Comunicado técnico, 14). Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/118253/1/oleos-de-macauba.pdf>. Acesso em: 17 out. 2020.

THOMAS, S.; CHONG, Y. N.; CHAW, C. S. Preparation and characterization of enteric microparticles by coacervation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, London, v. 39, n. 7, p. 1142-1151, 2012. DOI: [DOI:10.3109/03639045.2012.725734](https://doi.org/10.3109/03639045.2012.725734). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23003201/>. Acesso em: 21 set. 2020.

TIMILSENA, Y. P.; AKANBI, T. O.; KHALID, N.; ADHIKARI, B.; BARROW, C. J. Complex coacervation: Principles, mechanisms and applications in microencapsulation. **International Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 121, p. 1276-1286, 2018. DOI: [doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.144](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.144). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813018348967>. Acesso em: 5 fev. 2021.

URE, D.; AWADA, A.; FROWLEY, N.; MUNK, N.; STANGER, A.; MUTUS, B. Greenhouse tomato roots/carboxymethyl cellulose method for the efficient removal and recovery of inorganic phosphate from agricultural wastewater. **Journal of Environmental Management**, London, v. 233, p. 258–263, 2019. DOI: [DOI:10.1016/J.JENVMAN.2018.12.053](https://doi.org/10.1016/J.JENVMAN.2018.12.053). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580121/>. Acesso em: 4 mar. 2021.

VEIS, A. A review of the early development of the thermodynamics of the complex coacervation phase separation. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 167, p. 2-11, 2011. DOI: [doi:10.1016/j.cis.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.cis.2011.01.007). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377640/>. Acesso em: 30 maio 2021.

XIAO, Z.; LIU, W.; ZHU, G.; ZHOU, R.; NIU, Y. A review of the preparation and application of flavour and essential oils microcapsules based on complex coacervation technology. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, London, v. 94, n. 8, p. 1482-1494, 2013. DOI: [doi:10.1002/jsfa.6491](https://doi.org/10.1002/jsfa.6491). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282124/>. Acesso em: 20 set. 2020.

XIONG, W.; REN, C.; TIAN, M.; YANG, X.; LI, J.; LI, B. Complex coacervation of ovalbumin-carboxymethylcellulose assessed by isothermal titration calorimeter and rheology: Effect of ionic strength and charge density of polysaccharide. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 73, p. 41-50, 2017. DOI: [doi:10.1016/j.foodhyd.2017.06.031](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.06.031). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317948409_Complex_coacervation_of_ovalbumin-

carboxymethylcellulose assessed by isothermal titration calorimeter and rheology Effect of ionic strength and charge density of polysaccharide. Acesso em: 26 jun. 2021.

XIONG, W.; DENG, Q.; LI, J.; LI, B.; ZHONG, Q. Ovalbumin-carboxymethylcellulose complex coacervates stabilized high internal phase emulsions: Comparison of the effects of pH and polysaccharide charge density. **Food Hydrocolloids**, Oxford; Washington, v. 98, p. 105-282, 2020. DOI: [doi:10.1016/j.foodhyd.2019.105282](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105282). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X19309373>. Acesso em: 21 jun. 2021.

WANG, S.; XU, H.; LI, W.; DOLOCAN, A.; MANTHIRAM, A. Interfacial chemistry in solid-state batteries: Formation of interphase and its consequences. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 140, p. 250-257, 2017. DOI: [DOI:10.1021/JACS.7B09531](https://doi.org/10.1021/JACS.7B09531). Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.7b09531>. Acesso em: 26 set. 2020.

WEINBRECK, F.; MINOR, M.; DE KRUIF, C. G. Microencapsulation of oils using whey protein/gum arabic coacervates. **Journal of microencapsulation**, London, v. 21, n. 6, p. 667-679, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1080/02652040400008499>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652040400008499>. Acesso em: 2 fev. 2021.

WU, G.; DAI, R. Y.; LI, W. G.; YIN, P. P.; CHEN, H. Z.; WANG, M. Preparation of stable gelatin/sodium carboxymethylcellulose/sodium lauryl sulfonate microcapsules with ultra-thin capsule wall for electrophoretic displays. **Current Applied Physics**, [South Korea], v. 11, n. 3, p. 321-326, 2011. DOI: [doi:10.1016/j.cap.2010.07.027](https://doi.org/10.1016/j.cap.2010.07.027). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567173910002373>. Acesso em: 26 jan. 2021.

YOSHIHARA, L. M. B.; ARÊAS, E. P. G. Protein/polyelectrolyte coacervation: Investigating its occurrence in the lysozyme-carboxymethylcellulose system. **Biophysical Chemistry**, Amsterdam, v. 236, p. 8-14, 2018. DOI: [doi:10.1016/j.bpc.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.bpc.2018.03.001). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301462217304003>. Acesso em:

YOUSSEF, A. M.; EL-SAYED, S. M.; EL-SAYED, H. S.; SALAMA, H. H.; DUFRESNE, A. Enhancement of egyptian soft white cheese shelf life using a novel chitosan/carboxymethyl cellulose/zinc oxide bionanocomposite film. **Carbohydrate Polymers**, London, v. 151, p. 9-19, 2016. DOI: [DOI:10.1016/J.CARBPOL.2016.05.023](https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2016.05.023). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474538/>. Acesso em: 9 jun. 2021.

YOUSSEF, A. M.; EL-SAYED, S. M. Bionanocomposites materials for food packaging applications: Concepts and future outlook. **Carbohydrate Polymers**, London, v. 193, p. 19-27, 2018. DOI: [DOI:10.1016/J.CARBPOL.2018.03.088](https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2018.03.088). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861718303485>. Acesso em: 4 jun. 2021.

ZACCARON, C. M. **Blendas de hidroxipropilmetilcelulose/poli (1-vinilpirrolidona-coacetato de vinila) ou alginato de sódio: miscibilidade, propriedades mecânicas e estabilidade térmica**. 2005. Dissertação (Mestrado em Química, Físico-química), Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Florianópolis, 2005. Disponível em:

<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/102335/221572.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 29 out. 2020.

ZUGENMAIER, P. **Crystalline cellulose and derivates**. New York, Springer, 2008.