



**Programa de Pós-Graduação em Química
Instituto de Química
Universidade Federal de Uberlândia**

**Síntese e caracterização de partículas de acetato de
celulose, a partir do caroço de manga, para produção
de matrizes de liberação controlada de drogas.**

Alisson Costa da Cruz

**Uberlândia – MG
Junho - 2010**



**Programa de Pós-Graduação em Química
Instituto de Química
Universidade Federal de Uberlândia**

Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para produção de matrizes de liberação controlada de drogas.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte do requisito para a obtenção do título de Mestre em Química.
(área de concentração: Físico-Química).

Mestrando: Alisson Costa da Cruz

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

Co-orientador: Prof. Dr. Guimes Rodrigues Filho

**Uberlândia – MG
Junho - 2010**

- C957s Cruz, Alisson Costa da, 1980-
Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para produção de matrizes de liberação controlada de drogas [manuscrito] / Alisson Costa da Cruz. - 2010.
70 f.
- Orientadora: Rosana Maria Nascimento de Assunção.
Co-orientador: Guimes Rodrigues Filho.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Química.
Inclui bibliografia.
1. Acetato de celulose - Teses. 2. Manga - Semente - Teses. I. Assunção, Rosana Maria Nascimento de. II. Rodrigues Filho, Guimes. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

CDU: 661.728.82



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Instituto de Química
Programa de Pós Graduação em Química – MESTRADO
E-mail: pgqquimica@ufu.br - Fone: 3239-4385

ALUNO(A): ALISSON COSTA DA CRUZ

NÚMERO DE MATRÍCULA: 93819

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: QUÍMICA

PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA: NÍVEL MESTRADO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:

“Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para a produção de matrizes de liberação controlada de drogas”

ORIENTADOR(A):

PROFª DRA. ROSANA MARIA NASCIMENTO DE ASSUNÇÃO

A Dissertação foi **APROVADA** em apresentação pública realizada na sala 308 do Bloco 3D, no Campus Santa Mônica, no dia 21 de junho de 2010, às 14:00 horas, tendo como Banca Examinadora:

NOME:

ASSINATURA:

Profª Dra. Rosana Maria Nascimento de Assunção

(IQUFU)

Profª Dra. Harumi Otaguro

(UFSCAR)

Prof. Dr. Reinaldo Ruggiero

(IQUFU)

Uberlândia, 21 de junho de 2010.

Rosana M. N. de Assunção

Harumi Otaguro

Reinaldo Ruggiero

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho aos meus pais,
Romilda e José do Carmo, pelas suas
doações de vida para realização dos meus
objetivos.

À Fabiana, companheira de todas as
horas, por todo apoio e dedicação em
todos os momentos. Também a toda sua
família.

- A minha orientadora Rosana, pela oportunidade que me foi fornecida na realização deste trabalho, pela paciência e compreensão.
- Ao meu co-orientador Guimes pelo apoio.
- Aos amigos e amigas do laboratório de reciclagem de polímeros, Carla, Daniel, Moacir, Bárbara, Elaine, Julia, Sabrina, por todo apoio no laboratório, discussões na hora do café e momentos de descontração, em especial à Carla pela paciência e grande atenção dispensada a mim.
- Também aos amigos dos outros laboratórios.
- Aos técnicos dos laboratórios, que sempre me ajudaram.
- À CAPES, pela bolsa e pela disponibilização do Portal Periódicos.

Índice

Índice de Figuras	i
Índice de Tabelas.....	i
Lista de símbolos e abreviaturas.....	i
Resumo	i
Capítulo I. Introdução	1
I.1- Caroço de manga	2
I.2 - Fibras lignocelulósicas.....	3
I.2.1 – Celulose.....	3
I.2.3 - Hemicelulose	5
I.2.3 – Lignina	6
I.3- Acetato de celulose.....	7
I.4- Aplicação do acetato de celulose na produção de matrizes.....	9
I.5 – Formação de partículas	11
Objetivos	14
Capítulo II. Procedimento Experimental	15
II.I.1- Caracterização do caroço de manga.....	16
II.I.1.1- Lignina Klason.....	16
II.I.1.2- Obtenção da holocelulose	16
II.I.1.3- Obtenção da celulose	17
II.I.1.4- Purificação do caroço de manga bruto	18
II.I.1.5- Determinação da massa molecular viscosimétrica da celulose do caroço de manga purificado....	18
II.I.2- Produção e caracterização do acetato de celulose	19
II.I.2.1- Acetilação da celulose do caroço de manga purificado	19
II.I.2.2- Determinação do grau de substituição do acetato de celulose	20
II.I.2.3- Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR – IVTF).	20
II.I.2.4 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC – CED).....	20

II.I.3- Produção e caracterização das partículas triacetato de celulose/paracetamol	21
II.I.3.1- Produção das partículas.....	21
II.I.3.2- Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	21
II.I.4-Avaliação da incorporação de paracetamol nas micropartículas	21
II.I.5-Avaliação da liberação de paracetamol das partículas	21
Capítulo III. Resultados e Discussão	23
III.1- Caracterização do material de partida.....	24
III.2. Produção e caracterização do triacetato de celulose.	28
III.3. Preparação e caracterização do diacetato de celulose.....	30
III.4. Preparação e caracterização das micropartículas de acetato de celulose e paracetamol.....	33
III.4.1. Micropartículas produzidas a partir do diacetato de celulose.....	33
III.4.2. Micropartículas produzidas a partir do triacetato de celulose.....	38
Capítulo IV. Conclusão	45
Capítulo V. Trabalhos Futuros	47
Capítulo VI. Trabalho resultante desta Dissertação	47
Capítulo VII. Referências bibliográficas.....	51

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura da D-Glucose.....	4
Figura 2: Unidade base de celulose – Celobiose.	4
Figura 3: Esquema da estruturação das fibras da celulose.	5
Figura 4: Açúcares que compõem as unidades de hemiceluloses.	6
Figura 5: Unidades estruturais precursoras da lignina: G- guaiacilpropano, S- siringilpropano, H- p-hidroxifenilpropano.	7
Figura 6: Estrutura do acetato de celulose.....	7
Figura 7: Esquema do mecanismo da reação de produção do acetato de celulose.	8
Figura 8: Paracetamol (Acetominofeno).	10
Figura 9: Diagrama esquemático do método de evaporação de solvente: preparação de micropartículas a partir de emulsão óleo/água (O/A) [adaptação referência, 38].	12
Figura 10: Espectro na região do infravermelho para caroço de manga original e celulose extraída do caroço.....	26
Figura 11: Espectro de infravermelho para o acetato de celulose.	28
Figura 12: Estrutura da D-Glucose termograma de DSC para o acetato de celulose (Triacetato de celulose).....	29
Figura 13. Espectro na região do infravermelho para o diacetato de celulose produzido a partir do triacetato de celulose das fibras do caroço de manga.	30
Figura 14. Termograma de DSC para o diacetato de celulose.	31
Figura 15. Termograma de DSC para o diacetato comercial da Rhodia®.	32
Figura 16. Esquema de produção das partículas de diacetato de celulose carregadas com paracetamol. ...	33
Figura 17. Espectro na região do infravermelho para o Paracetamol.....	34
Figura 18. Termograma de DSC para o Paracetamol.....	35
Figura 19. Espectros na região do infravermelho para: diacetato de celulose (DAC), micropartícula de DAC vazia (DACMPV) e micropartícula de diacetato de celulose e paracetamol (DACMPC).....	35
Figura 20. Termogramas de DSC para: Diacetato de celulose puro (DAC), micropartícula de diacetato de celulose vazia (DACMPV) e micropartícula de diacetato de celulose carregada (DACMPC).	36
Figura 21. Microscopia eletrônica de varredura das micropartículas de diacetato de celulose incorporado com paracetamol (DACMPC).	37
Figura 22. a) espectros na região do infravermelho para o triacetato de celulose (TAC), micropartícula de TAC vazia (TACMPV) e micropartícula carregada com paracetamol (TACMPC). b) destaque da região de 4000 a 2700 cm ⁻¹ para TAC, TACMPV, TACMPC, PVA e Paracetamol.	38

Figura 23. Termogramas de DSC: Triacetato de celulose (TAC), micropartícula de TAC vazia (BTAC) e micropartícula carregada com paracetamol (PTAC), (a) primeira varredura e (b) segunda varredura.	39
Figura 24. Micropartículas de triacetato de celulose não carregadas.	41
Figura 25. Micropartículas de triacetato de celulose e Paracetamol.	42

Índice de Tabelas

Tabela 1. Porcentagem de celulose e lignina presentes na fibra do caroço de manga bruto e deslignificada.	25
Tabela 2. Principais atribuições das bandas na região do infravermelho para a celulose purificada do caroço de manga.	27
Tabela 3. Principais bandas de absorção de ligninas [47,49].	27
Tabela 4. Atribuições das principais bandas no FTIR do acetato de celulose[39].	29
Tabela 5. Dados obtidos a partir dos termogramas de DSC.	40
Tabela 6. Porcentagem de fármaco liberado com o tempo.	43

Lista de símbolos e abreviaturas

- AC = Acetato de Celulose
- IV = Infravermelho
- DSC = Calorimetria Diferencial Exploratória
- MEV = Microscopia Eletrônica de Varredura
- $\overline{M}_v$ = Massa Molecular Média Viscosimétrica
- a = parâmetro do solvente utilizado em viscosimetria.
- K = parâmetro do solvente utilizado em viscosimetria.
- GS = Grau de Substituição
- %GA = porcentagem de grupos acetila
- $[\eta]$ = viscosidade intrínseca
- η_r = viscosidade relativa

Resumo

No presente trabalho o acetato de celulose produzido a partir da celulose das fibras do caroço de manga foi utilizado como matriz para a confecção de micropartículas processadas utilizando o método de evaporação de solvente. Foram produzidas micropartículas vazias e carregadas com o paracetamol visando avaliar a incorporação de um agente ativo pelo polímero durante a formação das micropartículas. A caracterização dos sistemas produzidos foi feita através das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (IV), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). O uso do diacetato de celulose como matriz para produção das micropartículas levou a incorporação do paracetamol observada através de um pico endotérmico de fusão do paracetamol no termograma de DSC. As partículas produzidas são em sua maior parte irregulares com um tamanho médio de 3 μ m, a maior parte do material mantém uma estrutura fibrosa sem a produção de partículas. Para o triacetato de celulose observa-se a formação de micropartículas esféricas e bem formadas com um diâmetro médio de 1 μ m. A incorporação do paracetamol pode ser confirmada a partir de alterações no envelope de algumas bandas na região do infravermelho e da mudança no valor da temperatura de transição vítrea (Tg) fato que indica a existência de interações entre a matriz e o fármaco incorporado. Quantitativamente observa-se uma incorporação de 1,58% de paracetamol, com uma liberação de 54,8% do fármaco com 60 minutos de hidrólise. Os resultados obtidos mostram a viabilidade de produzir matrizes microparticuladas para incorporação de fármacos a partir de fontes celulósicas alternativas.

PALAVRAS-CHAVE - Caroço de manga, acetato de celulose, micropartículas, paracetamol

Abstract

In this work the cellulose acetate produced from cellulose fibers of the mango seed was used as a matrix for production of microparticles processed using the method of solvent evaporation. Empty microparticles and loaded paracetamol particles were produced to evaluate the incorporation of an active agent by the polymer during the formation of microparticles. The characterization of the systems produced was done by Infrared spectroscopy (IR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM). The use of cellulose diacetate as a matrix for production of microparticles led to incorporation of paracetamol observed through an endothermic peak of melting of paracetamol in the DSC thermogram. The particles produced are mostly irregular with few average size of 3 μ m, the bulk of the material has a fibrous structure without particle production. For cellulose triacetate was observe the formation of spherical and well shaped microparticle with a diameter of 1 μ m. The incorporation of paracetamol can be confirmed from changes in the pattern of several bands in the infrared region and change the value of the glass transition temperature (T_g) a fact which indicates the existence of interactions between the matrix and the drug incorporated. Quantitatively, there is an incorporation of 1.58% for paracetamol, with a release of 54.8% of the drug after 60 minutes of hydrolysis. The results indicate the feasibility of producing microparticles matrices for incorporation of drugs from renewable cellulosic alternatives

KEY-WORDS - Mango seed, Cellulose Acetate, Microparticles, Paracetamol

Capítulo I. Introdução

I.1- Carço de manga

O caroço de manga é um resíduo abundantemente descartado pela indústria de sucos principalmente devido ao crescimento das atividades do setor de fruticultura. O Brasil é hoje o terceiro maior produtor mundial de frutas, a produção de manga chega a cerca de 1.3 milhões de toneladas. Esta é utilizada no mercado de frutas processadas, indústria de sucos, por exemplo, e produz um resíduo que até então é de pouco interesse para reciclagem, o qual tem sido descartado ou queimado. O caroço, que é o principal resíduo da manga, constitui 40% (quarenta por cento) do peso bruto desta fruta. Na região do Triângulo Mineiro, em apenas uma empresa do setor de fruticultura de Araguari, são descartados 1.300 ton/ano (mil e trezentos toneladas por ano) de caroço de manga.

Neste sentido, buscamos uma alternativa para o uso deste resíduo, uma vez que, na literatura, a maioria dos trabalhos relacionados à manga, ou gira em torno da qualidade e caracterização das polpas¹, ou do aproveitamento dos resíduos produzidos pela indústria como, por exemplo, subprodutos da extração do suco, semente e casca, visando a extração de compostos bioativos (enzimas, compostos fenólicos, carotenóides, vitaminas, pectina)² ou do emprego do amido presente na semente da manga para a produção de glicose³.

O caroço é constituído de uma camada externa mais dura, chamada tegumento e pela amêndoa que esta na parte interna⁴, figura 1. O tegumento é constituído de componentes como celulose, lignina e hemiceluloses, o que leva ao interesse neste material como uma fonte alternativa destes materiais⁵.



Figura 1: Estrutura do caroço de manga, a esquerda tegumento e a direita amêndoa.

I.2 - Fibras lignocelulósicas

As fibras lignocelulósicas podem ser consideradas como compósitos de fibrilas de celulose, mantidas coesas por uma matriz constituída de ligninas e hemiceluloses, sendo estes os principais constituintes das fibras. Estes constituintes têm sido alvo de intenso estudo e são encontrados nas mais variadas aplicações. Silva e colaboradores⁶ apresentaram uma série de estudos sobre as principais aplicações destes materiais, dentre elas, a utilização de hemiceluloses para a produção de um derivado benzilado, utilizado para produção de filmes com capacidade de reter oxigênio.

As hemiceluloses também podem ser encontrada atuando como plastificante em filmes de acetato de celulose, melhorando propriedades mecânicas destes⁷.

A lignina tem sido reportada como estabilizante para plásticos e borrachas, atuando como antioxidante, retardando a foto-oxidação do material quando exposto a radiação UV.

A celulose é encontrada sendo utilizada para a produção de nanocompósitos com nanocristais de celulose, além de vários derivados de grande importância industrial, como nitrato de celulose e acetato de celulose⁶.

I.2.1 – Celulose

A celulose é o principal componente da parede celular e um dos mais importantes polímeros naturais existentes. É um polímero linear e consiste de várias unidades de β -D-glucose ligadas entre si por ligações β -1,4-glicosídicas. O polímero é denominado como sendo anidro devido ao fato de ter sido eliminada água da unidade de glucose, no momento de sua condensação para formá-lo. A designação D refere-se ao posicionamento do grupo OH (hidroxila) à direita do átomo de carbono assimétrico, C₂, figura 2.

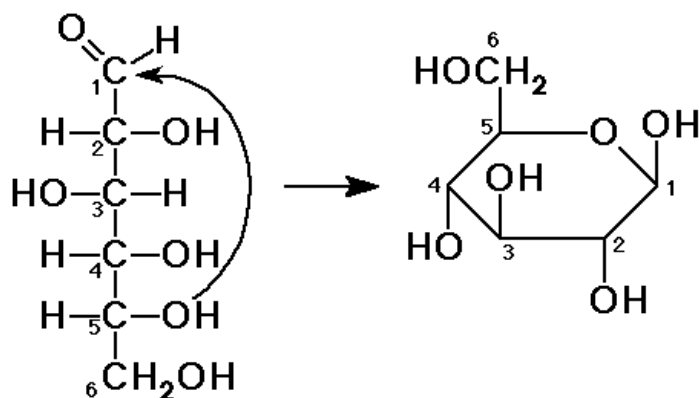


Figura 2: Estrutura da D-Glucose.

A ligação β resulta na rotação de 180° do plano das unidades alternadas da glucose, essa ligação glicosídica é do tipo 1,4. Duas unidades de anéis glicosídicos invertidos entre si, com um ângulo de 180° em relação a um mesmo plano, formam uma unidade de celulose denominada celobiose⁸, figura 3.

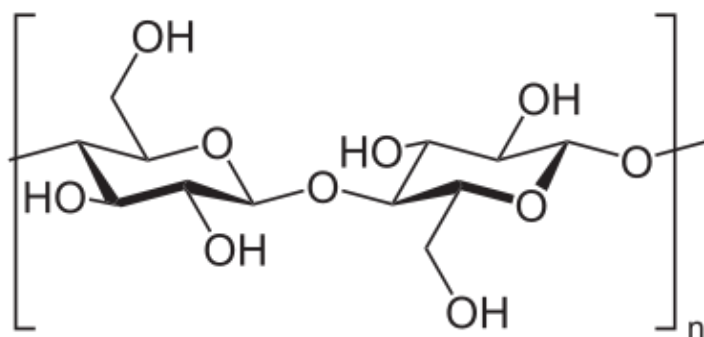


Figura 3: Unidade base de celulose – Celobiose.

Cada unidade de glucose contém três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6, respectivamente. Devido à disponibilidade destes grupos hidroxilas, as macromoléculas de celulose tendem a formar ligações de hidrogênio, intermoleculares (entre unidades de glicoses de moléculas adjacentes) e intramoleculares (entre unidades de glicose da mesma molécula), as quais são extremamente importantes para suas características químicas e físicas.

As ligações intramoleculares conferem à celulose uma significativa rigidez, enquanto as intermoleculares são responsáveis pela formação da fibra vegetal, ou seja, as moléculas de celulose se alinham, formando as microfibrilas, as quais formam as fibrilas, que, por sua vez, se

ordenam para formar as sucessivas paredes celulares da fibra⁹, figura 4. Dentro das microfibrilas da celulose existem duas fases distintas: uma fase com grande ordenamento das moléculas, denominada fase cristalina e outra, com baixo ordenamento, denominada fase amorfa. Na região cristalina, a fibra tem maior resistência à tração, ao alongamento e à solvatação (absorção de solvente).

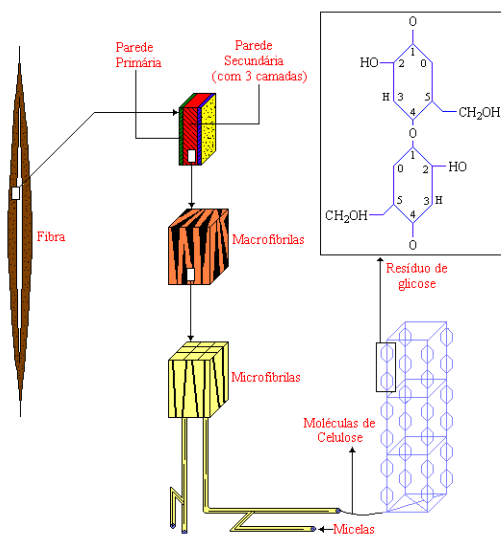


Figura 4: Esquema da estruturação das fibras da celulose.

I.2.3 - Hemicelulose

As hemiceluloses são uma mistura de polissacarídeos de baixa massa molecular, os quais estão associados intimamente à celulose, nos tecidos das plantas. São compostas por vários monossacarídeos polimerizados, incluindo carboidratos que possuem cinco átomos de carbono, chamadas pentoses (xilose e arabinose), seis átomos de carbono, chamadas hexoses (galactose, glucose e manose), ácido 4-O-metil-glucurônico e resíduos de ácido galactorônico. A massa molecular das hemiceluloses é cerca de 10 a 100 vezes menor que a da celulose e apresenta ramificação em sua estrutura. As hemiceluloses são diferenciadas da celulose pela facilidade de hidrólise ocasionada por ácidos diluídos e pela solubilidade em soluções alcalinas. A figura 5 mostra as unidades de açúcar mais comuns que constituem as hemiceluloses¹⁰.

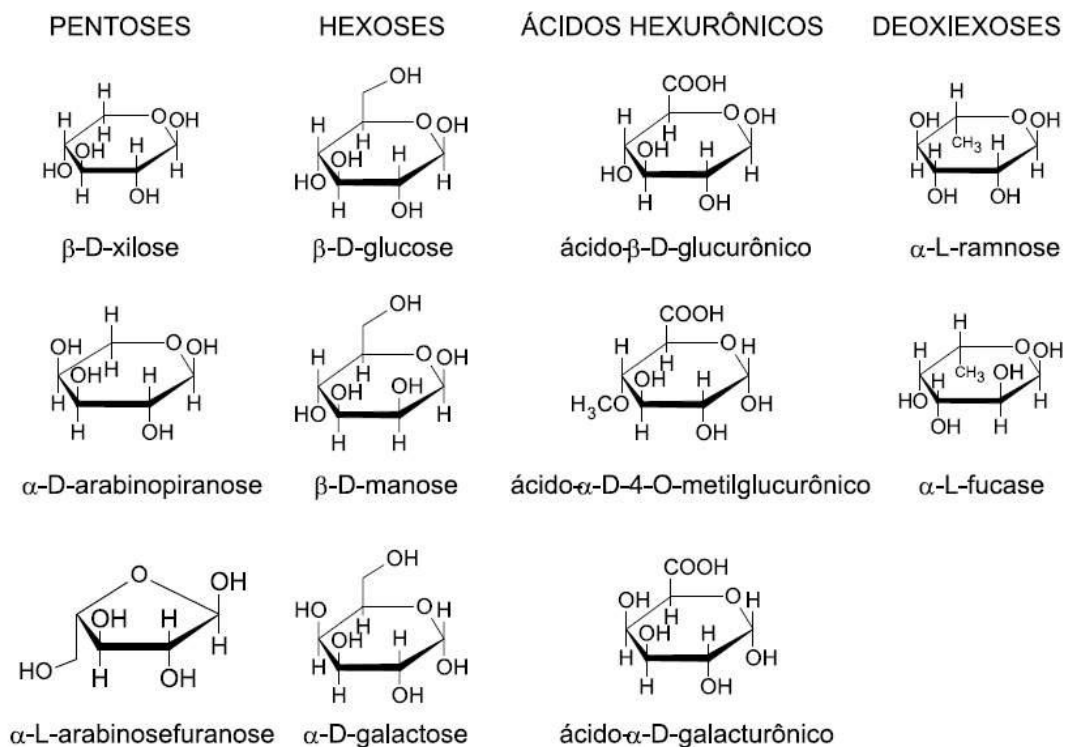


Figura 5: Açúcares que compõem as unidades de hemiceluloses[10].

I.2.3 – Lignina

As ligninas são hidrocarbonetos macromoleculares complexos, formados por grupos alifáticos e aromáticos. É um material hidrofóbico, altamente ramificado e pode ser classificado como um polifenol. É constituído por um arranjo irregular de várias unidades de fenilpropano, que pode conter grupos hidroxila e metoxila como substituintes do grupo fenil. Sua estrutura principal provém da polimerização desidrogenativa (iniciada por enzimas) de precursores fenilpropanóides como p-hidroxifenilpropano (H), guaiacilpropano(G) e siringilpropano(S), figura 6.

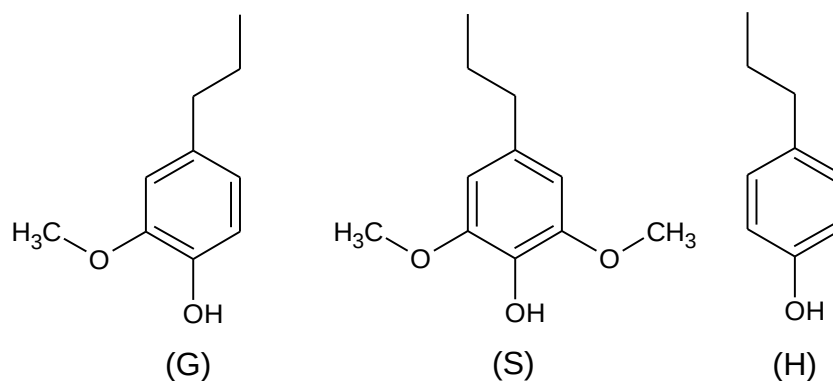


Figura 6: Unidades estruturais precursoras da lignina: G- guaiacilpropano, S- siringilpropano, H- p-hidroxifenilpropano.

A lignina é uma substância química que confere rigidez à parede celular e age como um agente permanente de ligação entre as células, gerando uma estrutura resistente ao impacto, compressão e dobra. É encontrada em muitas plantas, porém sua constituição não é a mesma em todas elas, daí pode ser classificada, geralmente, segundo a abundância dos seus precursores: ligninas de madeiras duras, ou angiospermas, são formadas principalmente de unidades G e S; ligninas de madeiras moles, ou gimnospermas, são formadas fundamentalmente de unidades G; enquanto ligninas de gramíneas são formadas de unidades G-S-H^{9, 10}.

I.3- Acetato de celulose

O acetato de celulose, figura 7, é um dos derivados de celulose de grande importância comercial, devido a sua larga aplicação em fibras, plásticos, dentre outros¹¹⁻¹³

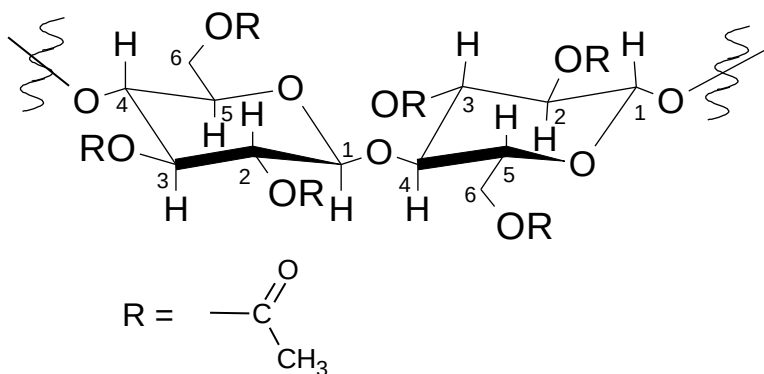


Figura 7: Estrutura do acetato de celulose.

O acetato é produzido pela esterificação dos grupos hidroxila das unidades de anidroglicose, com grupos acetila. Cada unidade de anidroglicose contém três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6, portanto, materiais com diferentes grau de substituição (GS) podem ser obtidos. O GS é definido como sendo o número médio de grupos hidroxilas, esterificadas com grupos acetilas, por unidade de anidro glucose da celulose; pode variar de zero, para a celulose, até três, no caso de um triacetato¹⁴.

O acetato de celulose pode ser obtido a partir de uma reação de acetilação da celulose, pelo método homogêneo ou heterogêneo. Ambos os métodos caracteriza-se pela reação da celulose com uma mistura de ácido acético e anidrido acético, na presença de ácido sulfúrico ou perclórico como catalisador. A principal diferença entre os dois métodos é que na acetilação heterogênea, utiliza-se um agente não-inchante, como o tolueno, que mantém a estrutura fibrosa da celulose. Na acetilação homogênea não se utiliza, este agente e, então a celulose é solubilizada no meio reacional, o que causa mudanças na morfologia das fibras de celulose¹⁵. A figura 8 mostra o esquema do mecanismo da reação de acetilação da celulose.

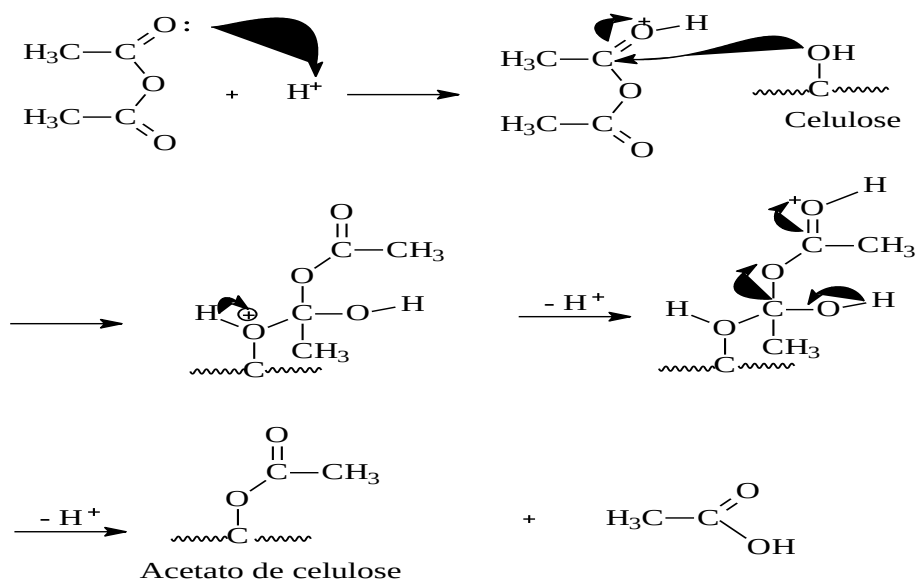


Figura 8: Esquema do mecanismo da reação de produção do acetato de celulose.

Sassi e Shanzy¹⁵ propuseram que quando as cadeias de celulose tornam-se suficientemente acetiladas, desprendem-se do cristal tornando-se, solúveis no meio reacional. Em

consequência o cristal torna-se quebradiço e isso pode ser identificado por uma série de entalhes de onde foram retiradas as cadeias acetiladas. No caso da reação heterogênea, o agente não-inchante evitaria que as cadeias se desprendessem dos microcristais, mesmo depois de acetiladas, ou seja, a acetilação ocorre apenas nas cadeias localizadas na superfície das fibras de celulose.

Na literatura encontram-se diferentes metodologias para a obtenção do acetato de celulose a partir da celulose de madeira e de resíduos agroindustriais^{7, 16, 17}. O Grupo de Reciclagem de Polímeros da Universidade Federal de Uberlândia vem demonstrando a viabilidade de produzir acetato de celulose a partir do bagaço de cana-de-açúcar pela metodologia heterogênea¹⁸ e homogênea¹⁹⁻²⁷, a partir do jornal pós-uso²⁸ e recentemente a partir da celulose do caroço de manga²⁹.

O acetato de celulose produzido a partir destas matérias-primas tem sido avaliado, por exemplo, para a produção de membranas que podem ser utilizadas em processos de separação³⁰⁻³³. Neste trabalho o acetato de celulose foi estudado com a intenção de produzir partículas como possíveis matrizes para liberação controlada de drogas.

I.4- Aplicação do acetato de celulose na produção de matrizes

Os ésteres de celulose, particularmente o acetato de celulose, têm assumido um papel vital na produção de matrizes para liberação controladas de drogas (filmes resistentes e micro e nanopartículas, por exemplo) devido a propriedades essenciais como: baixa toxicidade, boa estabilidade, elevada permeação a água, elevada temperatura de transição vítrea T_g e compatibilidade com uma série de agentes ativos³⁴.

Os fenômenos físicos de dissolução e de difusão, bem como, a degradação química dessas matrizes são de grande importância para a liberação dos agentes bioativos. Além disto, a forma de incorporação do fármaco tem grande relevância, uma vez que este pode estar disperso molecularmente na fase volumétrica da membrana ou micropartícula, ou adsorvido superficialmente³⁵. Neste caso, o tipo de interação observada é fundamental na previsão do perfil de liberação do fármaco, além de ser um parâmetro na discussão do tipo de sistema terapêutico desenvolvido (vias de administração tópica, enteral e parenteral)³⁴.

Em trabalho anterior²⁷, membranas de acetato de celulose produzidas a partir da celulose extraída do bagaço de cana de açúcar, foram preparadas com a adição de PEG 600 g/mol. Os

resultados obtidos a partir da análise das curvas de DSC mostraram que as matrizes apresentaram modificações morfológicas que são mais intensificadas em elevadas porcentagens de PEG 600 (CA/PEG 50% m/m). Além disto, as membranas produzidas não apresentaram toxicidade segundo os resultados dos ensaios de viabilidade celular. Estas mudanças morfológicas da matriz aliada a não toxicidade são importantes no desenvolvimento de sistemas para a liberação de fármacos. A modificação da matriz, pela presença de aditivos plastificantes, tende a aumentar a velocidade de liberação dos fármacos principalmente se este plastificante for hidrofílico, como no caso do PEG³⁴.

Considerando estes aspectos, o acetato de celulose produzido a partir de uma fonte celulósica alternativa (caroço de manga) foi empregado na produção de partículas como matrizes para a incorporação de paracetamol, utilizado como espécie bioativa para avaliação da capacidade de incorporação da matriz produzida.

O Paracetamol ou Acetaminofeno, apresentado na figura 9, é um fármaco com propriedades analgésicas que atua por inibição da síntese das prostaglandinas, mediadores celulares responsáveis pelo aparecimento da dor. Esta substância tem também efeitos antipiréticos e faz parte da composição de uma série de fármacos usados contra a constipação comum e gripe.

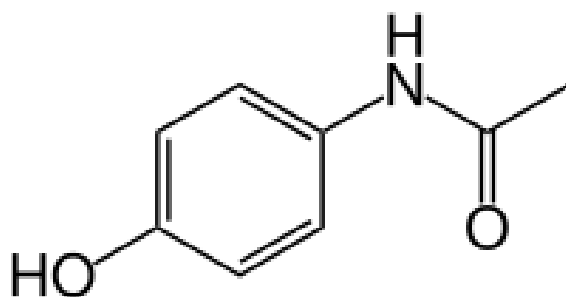


Figura 9: Paracetamol (Acetaminofeno).

O Paracetamol é um pó cristalino branco que apresenta boa solubilidade em água, álcool, acetona e glicerol. É também solúvel em soluções alcalinas, entretanto sua estabilidade é reduzida neste meio assim como no meio ácido^{36,37}.

I.5 – Formação de partículas

Existem vários métodos para produção de matrizes para liberação controlada de fármacos como a dispersão homogênea do fármaco em uma matriz homogênea (filme ou membrana) ou a produção de partículas.

Na produção de micropartículas, métodos mecânicos são utilizados, dentre eles:

- Suspensão no ar, onde o fármaco na forma de pequenas partículas é suspenso em uma corrente de ar ao mesmo tempo em que o polímero de revestimento é reduzido a partículas em uma câmara com ar ciclizado. O tamanho das micropartículas obtidas é da ordem de 35 a 5000 μm ;
- Processo de centrifugação por multiorifício, onde a força centrífuga é usada para lançar o princípio ativo através de um filme do polímero;
- Revestimento em turbinas, o polímero é aplicado geralmente atomizado sobre o fármaco colocado em uma turbina em movimento. O solvente usado para solubilizar o material é facilmente removido por corrente de ar quente. Este processo gera micropartículas entre 500 a 600 μm ;
- Método de secagem por atomização (Spray – dryer), onde o fármaco é disperso em uma solução do polímero que é atomizada levando a uma rápida solidificação do revestimento, neste processo o fármaco deve ser pouco solúvel no solvente usado, neste caso as micropartículas produzidas tem cerca de 600 μm .

Além dos métodos mecânicos citados acima existem outros métodos, físicos e químicos, dentre eles, o método de evaporação de solvente que consiste em dissolver o polímero em um solvente imiscível em água e o medicamento é disperso ou dissolvido na solução polimérica. A dispersão resultante é então emulsificada em uma fase aquosa contínua para formar gotas discretas. As micropartículas são produzidas a partir da difusão do solvente orgânico dentro da fase aquosa e então a evaporação do solvente na interface água/ar³⁸. A descrição simplificada do processo pode ser visualizada esquematicamente na figura 10.

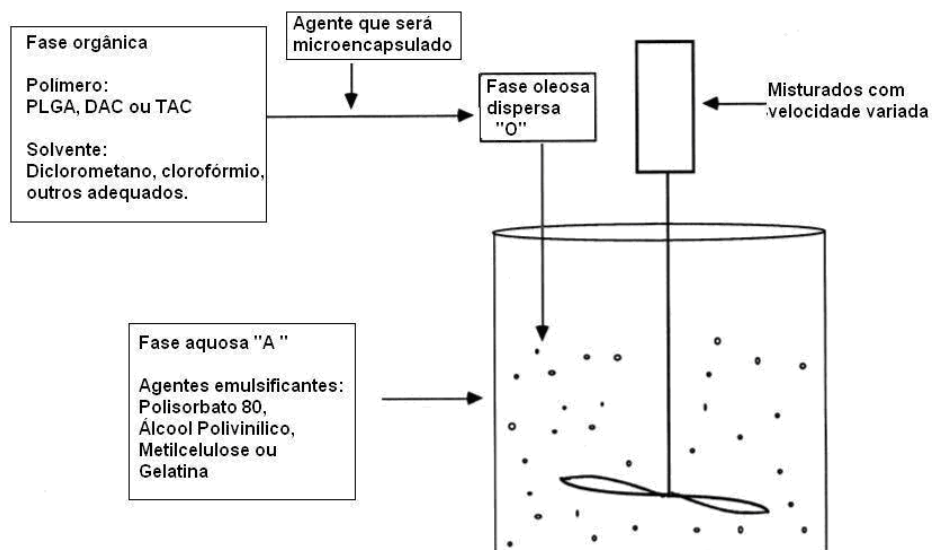


Figura 10: Diagrama esquemático do método de evaporação de solvente: preparação de micropartículas a partir de emulsão óleo/água (O/A) [adaptação referência, 38].

O método convencional de microencapsulamento óleo/ água (O/A) tem como principal premissa a emulsificação da solução polimérica em uma fase aquosa contínua conforme o apresentado esquematicamente na figura 10. A emulsão O/A é produzida pela agitação de dois líquidos imiscíveis. A droga é dispersa ou dissolvida na solução polimérica ou capturada na fase dispersa da emulsão. A agitação do sistema deve ser mantida até que o solvente seja particionado na fase aquosa e então removido por evaporação, o que resulta na formação de micropartículas rígidas com a substância bioativa encapsulada³⁸.

Parâmetros do processo como a solubilidade da droga na fase orgânica ou na fase aquosa, tipo e porcentagem de surfactante empregado, velocidade de evaporação do solvente e massa molecular do polímero influenciam de forma significativa o processo quanto à eficiência de encapsulação, tamanho das partículas produzidas e taxa de liberação do fármaco.

A encapsulação de drogas solúveis em água pelo método convencional de evaporação de solvente em emulsões O/A normalmente resulta em um rápido particionamento do fármaco da fase orgânica para a fase aquosa levando a formação de micropartículas com nenhuma ou baixa porcentagem do fármaco incorporado. Para melhorar a incorporação do fármaco, modificações do método O/A foram propostas. Uma delas é o emprego de sistemas anidros. A fase orgânica contendo o polímero e a droga é adicionada a outro óleo pouco miscível para produzir uma

emulsão O/O. A eliminação da água tende a diminuir a separação da droga na fase contínua uma vez que esta é insolúvel neste meio e com isto aumento a eficiência de incorporação. Outro processo empregado para incorporação de drogas solúveis em água é o método de produção de múltiplas emulsões. Um exemplo deste sistema é a produção de duas emulsões: i) A/O e ii) a dispersão da primeira emulsão sobre uma fase aquosa contínua (A/O/A). Neste sistema a primeira emulsão é produzida freqüentemente entre a solução aquosa do fármaco e a solução orgânica polimérica (A/O). Esta emulsão é então transferida gota a gota para uma fase aquosa contínua sob agitação, semelhante ao realizado no processo convencional, com a produção de emulsão (A/O/A). O processo é finalizado com a evaporação do solvente e formação das micropartículas³⁸.

Considerando os aspectos citados acima, neste trabalho estudamos a viabilidade de se produzir matrizes para liberação controlada de drogas a partir do acetato de celulose produzido da celulose extraída do caroço de manga. Para a produção das partículas utilizou-se o método de evaporação do solvente com a produção de múltiplas emulsões.

Objetivos

- i) Utilização do caroço de manga para produção de acetato de celulose;
- ii) Utilização do acetato de celulose para a produção de micropartículas;
- iii) Avaliação do potencial de incorporação de fármaco nas micropartículas produzidas.

Capítulo II. Procedimiento Experimental

II.I.1- Caracterização do caroço de manga

II.I.1.1- Lignina Klason

Nesta metodologia os polissacarídeos são removidos por hidrólise com ácido sulfúrico 72% deixando como resíduo a lignina. A metodologia é descrita a seguir³⁹: 1,00 g do caroço de manga bruto, livre de extrativos, foram transferidos para um balão onde foram adicionados 30 mL de ácido sulfúrico (72%), lentamente e sob agitação. A amostra foi então mantida durante 2 horas em um banho à temperatura ambiente (25 °C) sob agitação. O conteúdo do balão foi então adicionado em 560 mL de água destilada, lentamente e sob agitação. O sistema foi colocado sob refluxo a uma temperatura de 100 °C, para que não ocorresse perda de água por evaporação, e conseqüentemente, alteração na concentração da solução de ácido. Após 4 horas, o sistema foi deixado em repouso para a sedimentação do material insolúvel. Este material foi filtrado em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavado com 500 mL de água destilada quente. Em seguida, foi seco em estufa a 105 °C, por 12 horas, e pesado para quantificação do resíduo insolúvel (lignina Klason).

II.I.1.2- Obtenção da holocelulose

A holocelulose é o produto resultante da extração da lignina e é constituída por celulose e hemiceluloses. Este processo de deslignificação utiliza o clorito de sódio e está baseado na reação entre lignina e ClO_2 , ClO^- , produtos estes formados em reações redox de ClO_2^- em meio ácido segundo a equação



O procedimento para obtenção da holocelulose é descrito a seguir³⁹: 5,00 g do caroço de manga bruto foram colocados em um balão e adicionou-se 100 mL de água destilada. O balão foi colocado em banho-maria, a 75 °C e adicionou-se 2,0mL de ácido acético e 3,00 g de clorito de sódio, nesta ordem, tampando o balão para não ocorrer à perda do gás produzido na reação. Após 1 hora, adicionou-se novamente 2,0mL de ácido acético e 3,00 g de clorito de sódio. Esse

processo foi repetido por mais duas vezes. A mistura foi então resfriada a 10 °C, filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavada com água destilada a 5°C até que o resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi então seco em estufa a 105 °C por 6 horas, resfriado em dessecador e pesado para se quantificar o rendimento da holocelulose.

II.I.1.3- Obtenção da celulose

A celulose distingue-se analiticamente das hemiceluloses pela sua insolubilidade em soluções alcalinas aquosas. A extração sucessiva da holocelulose (preparada pelo método do clorito ácido) com hidróxido de potássio 5 e 24 % resulta em valores que, somados, representam a fração de hemiceluloses. Assim, a fração de hemiceluloses solubilizada pelo hidróxido de potássio 5 % é designada hemicelulose A, a fração solubilizada pelo hidróxido de potássio 24 % é designada hemicelulose B e o resíduo fibroso após as duas extrações é designado celulose¹⁰. O procedimento para obtenção da quantidade de celulose nos materiais é descrito a seguir³⁹: transferiu-se 3,0 g de holocelulose para um erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se 100 mL de solução de KOH (5%) e fez-se uma atmosfera inerte pela passagem de gás nitrogênio, durante os cinco minutos iniciais da extração para evitar a oxidação da celulose. O erlenmeyer foi vedado, e mantido em agitação constante por 2 horas. A mistura foi então filtrada em funil de placa porosa, lavada com 50 mL de solução de KOH (5%) e em seguida com 100 mL de água destilada. O filtrado foi então recolhido em um erlenmeyer de 1L e precipitado com uma solução de partes iguais de ácido acético e etanol (completando-se o volume do erlenmeyer), obtendo-se assim a hemicelulose A.

Para a obtenção da hemicelulose B, o resíduo fibroso retido no funil foi transferido novamente para o Erlenmeyer de 250 mL. O mesmo procedimento para a obtenção da hemicelulose A foi repetido utilizando solução de KOH (24 %). Para lavagem do resíduo fibroso retido no funil, utilizou-se 25 mL de solução de KOH (24%), 50 mL de água destilada, 25 mL de ácido acético (10%) e 100 mL de água destilada, respectivamente. O filtrado recolhido em erlenmeyer de 1L foi precipitado com uma solução de partes iguais de ácido acético e etanol (completando-se o volume do erlenmeyer), obtendo-se assim a hemicelulose B.

Após a extração dos componentes solúveis em soluções aquosas de hidróxido de potássio, o resíduo fibroso foi lavado com água destilada até que o filtrado apresentasse pH neutro. O resíduo foi então lavado com 50 mL de acetona, seco a 105 °C, e pesado. Esse resíduo é denominado celulose.

II.I.1.4- Purificação do caroço de manga bruto

A metodologia utilizada para purificação do caroço de manga bruto é o método etanol/ácido nítrico descrito por Rodrigues Filho et al¹⁸ modificado, e se baseia na oxidação da lignina pelo ácido nítrico. O procedimento é descrito a seguir: O caroço de manga bruto lavado, seco e moído foi colocado em refluxo com 3 porções sucessivas de uma mistura 20% v/v de ácido nítrico e etanol. A cada hora a mistura reacional foi trocada e o material lavado com água destilada. Após 3 horas de refluxo a mistura foi filtrada e lavada com água destilada até que a solução da lavagem estivesse incolor. Em seguida o material foi colocado em uma solução de NaOH 1mol L⁻¹ por 24 horas, após este período a mistura foi novamente lavada e neutralizada com uma solução de ácido acético 10%. O caroço foi colocado para secar em estufa a 105° C durante 3 horas. Depois de seco, foi triturado em um liquidificador.

II.I.1.5- Determinação da massa molecular viscosimétrica da celulose do caroço de manga purificado

Para determinação da massa molecular viscosimétrica da celulose seguiu-se o procedimento descrito na norma ABNT NBR 7730⁴⁰

Pesou-se 0,2500 ±0,0005 g do caroço de manga purificado triturado e seco em estufa em temperatura aproximada de 105°C. Transferiu-se para um erlenmeyer e adicionou-se 25 mL de água destilada, agitou-se continuamente até que a pasta estivesse completamente dispersa.

Transferiu-se 25mL da solução de cuproetilenodiamina e purgou-se com N₂ por 1 minuto. O frasco foi vedado e colocado em agitação até a dissolução do material, aproximadamente 1 hora.

Para as medidas de viscosidade usou-se um viscosímetro capilar de Ostwald, imerso em um banho termostatizado de aproximadamente 25°C.

Inicialmente o viscosímetro foi preenchido, 10 mL, com a solução usada para dissolver a celulose. Esperou-se 5 minutos para que a temperatura do solvente entrasse em equilíbrio térmico com o banho. Com o auxílio de um pipetador de borracha elevou-se o nível do sistema solvente até a marca superior do capilar e marcou-se o tempo de escoamento até a segunda marca. Foram feitas 5 medidas e em seguida repetiu-se o mesmo procedimento para solução do caroço de manga purificado.

II.I.2- Produção e caracterização do acetato de celulose

II.I.2.1- Acetilação da celulose do caroço de manga purificado

A reação de acetilação foi realizada seguindo procedimento descrito em Cerqueira et al ²⁰⁻²¹ como segue: adicionou-se 25 mL de ácido acético glacial a 1,0 g do caroço de manga purificado. Agitou-se por 30 min em temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se uma solução contendo 0,08 mL de H₂SO₄ concentrado em 9,0 mL de ácido acético glacial e agitou-se por 25 min. em temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Ao filtrado adicionou-se 32 mL de anidrido acético, agitou-se e retornou-se o filtrado ao frasco inicial com o material. A solução foi agitada por mais 30 min. e deixada em repouso. Após 14 horas adicionou-se água destilada ao meio reacional até que não houvesse mais a formação de precipitado. Filtrou-se a mistura lavando com água destilada e o material foi neutralizado com uma solução 10% de carbonato de sódio. O material foi seco em estufa por 90 min. a 105° C.

Posteriormente o material foi desacetilado para a obtenção de um diacetato de celulose, sendo que o procedimento é descrito a seguir: a um balão de fundo chato de 250 mL contendo 20 mL de ácido acético adicionou-se 1,0 g de triacetato de celulose. Em seguida foram adicionados 0,75 mL de ácido sulfúrico e 2,2 mL de água. O balão foi colocado rapidamente num banho a 80 °C e acoplado a um condensador mantendo em refluxo por 10 min. Logo após, a solução foi filtrada em um funil de placa porosa com o kitassato contendo uma certa quantidade de água destilada para que se formasse o precipitado. Filtrou-se a mistura a vácuo lavando com água destilada até a neutralização. O material foi seco em estufa por 90 min. a 105° C.

II.I.2.2- Determinação do grau de substituição do acetato de celulose

A determinação do grau de substituição foi realizada por uma reação de saponificação seguindo procedimento descrito em Rodrigues Filho et al⁴¹.

Adicionou-se 5,0 mL de hidróxido de sódio 0,25 mol.L⁻¹ e 5 mL de etanol a 0,10 g de acetato de celulose e deixou-se a mistura em repouso. Após 24 horas adicionou-se 10 mL de ácido clorídrico 0,25 mol.L⁻¹ e deixou-se em repouso por mais 30 minutos, em seguida a solução foi titulada com hidróxido de sódio, utilizando-se o indicador fenolftaleína. Este procedimento foi feito em triplicata.

O grau de substituição foi calculado de acordo com a equação 1:

$$\%GA = \frac{[(Vb_i + Vb_t)\mu_b - (Va \cdot \mu_a)]M \cdot 100}{m_{ac}} \quad 1)$$

Onde: %GA = porcentagem de grupos acetila; Vb_i = volume de hidróxido de sódio adicionado; Vb_t = Volume de hidróxido de sódio obtido na titulação; μ_b = molaridade do hidróxido de sódio; V_a = volume de ácido clorídrico adicionado; μ_a = molaridade do ácido clorídrico; M = massa molar dos grupos acetil; m_{ac} = massa de acetato de celulose utilizada.

II.I.2.3- Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR – IVTF).

Foram feitas pastilhas do acetato de celulose com KBr na proporção de 1/100 m/m. Os experimentos foram realizados em um aparelho Shimadzu IRPrestige-21. Foram feitas 32 varreduras na resolução de 4 cm⁻¹.

II.I.2.4 – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC – CED).

Os experimentos foram realizados em um equipamento modelo Q-20,TA. A velocidade de aquecimento utilizada foi 10 °Cmin⁻¹ em atmosfera de nitrogênio a 50 cm³min⁻¹. Utilizando 5,0 mg da amostra.

II.I.3- Produção e caracterização das partículas triacetato de celulose/paracetamol

II.I.3.1- Produção das partículas

Devido a elevada solubilidade do paracetamol em água a produção das micropartículas foi realizada em dois estágios. No primeiro, 0,01 g de Paracetamol foram dissolvidos em 2 mL de água destilada. Esta solução foi adicionada lentamente sobre uma solução de 0,1000 g de triacetato de celulose em 15 mL de diclorometano. A fase orgânica estava sob vigorosa agitação o que permitiu a formação de uma emulsão A/O. Esta emulsão foi adicionada lentamente sob vigorosa agitação a 100 mL de solução aquosa, contendo 1,5 % de álcool polivinílico (PVA) com a produção de uma nova emulsão (A/O/A). Após a emulsificação, a solução foi submetida à agitação (placa agitação magnética) até a total evaporação do diclorometano e a precipitação de glóbulos de finas partículas fármaco/polímero. A figura 10 resume as etapas do procedimento experimental.

II.I.3.2- Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As amostras foram primeiramente metalizadas com ouro e a morfologia foi avaliada em um Microscópio Eletrônico de Varredura modelo Shimadzu SSX-550 operando a 10 kV. Este experimento foi realizado no laboratório de microscopia da Universidade de Caxias do Sul.

II.I.4-Avaliação da incorporação de paracetamol nas micropartículas

Pesou-se 50mg da partícula com o fármaco, triturou e colocou em 100 mL de água. Agitou por 4 horas. Filtrou e analisou essa solução, com o emprego de um espectrofotômetro na região do UV/visível (UV-250 1 PC Shimadzu) no comprimento de onda de 244 nm.

II.I.5-Avaliação da liberação de paracetamol das partículas

Na liberação da droga utilizou-se um banho termostático MA 184 Marconi, para garantir que a temperatura do experimento fosse mantida a 36,5 °C. Foi preparada uma solução

tampão com pH 7,4. As partículas foram inicialmente pesadas. A liberação do fármaco na solução foi acompanhada espectrofotometricamente, com o emprego de um espectrofotômetro na região do UV/visível (UV-250 1 PC Shimadzu) no comprimento de onda de 244 nm.

Capítulo III. Resultados e Discussão

III.1- Caracterização do material de partida.

Neste trabalho o acetato de celulose produzido a partir da acetilação da celulose obtida das fibras do caroço de manga foi utilizado como matéria prima na confecção de matrizes para a liberação controlada de fármacos, particularmente micropartículas carreadoras. Recentemente, o acetato de celulose, produzido a partir da celulose extraída do bagaço de cana de açúcar foi utilizado com sucesso na incorporação do fármaco doxíciclina em membranas. Um dos aspectos de maior importância na produção do acetato de celulose é o material de partida empregado. Na produção do acetato de celulose em escala industrial é utilizada polpa celulósica da madeira de elevada pureza⁴². As principais características esperadas para a fonte celulósica empregada são: elevado conteúdo de α -celulose, baixa quantidade de impurezas (resinas, ceras, sais entre outras) e massa molecular moderada.

Resíduos remanescentes de hemicelulose, os quais também são acetilados no processo, apresentam um impacto negativo nas propriedades do acetato de celulose como, por exemplo, uma piora nos processos de filtração. Um aspecto fundamental na produção de matrizes poliméricas é a capacidade de formação de filme ou agregados microparticulados. Esta propriedade é extremamente dependente da massa molecular do polímero utilizado. Fischer et. Al⁴³. Verificaram que o acetato de celulose com maior massa molecular forma partículas menores, mais regulares e com estrutura fechada, diferente do acetato de celulose com baixa massa molecular que leva a formação de partículas menores, abertas e pouco uniformes.

Considerando este aspecto, é fundamental caracterizar a celulose de partida considerando o processo de purificação (remoção dos constituintes indesejáveis como a lignina e as hemiceluloses) e o valor da massa molecular da celulose, uma vez que materiais de baixa massa molecular são suscetíveis a hidrólise extensiva durante o processo de acetilação o que pode levar a uma baixa qualidade do acetato de celulose produzido. A tabela 1 apresenta a caracterização das fibras do caroço de manga bruto e purificado quanto aos conteúdos de celulose e lignina e a massa molecular viscosimétrica média da celulose extraída da fibra do caroço de manga.

Tabela 1: Porcentagem de celulose e lignina presentes na fibra do caroço de manga bruto e deslignificada.

Amostra	(%) Celulose	(%) Lignina
Caroço Original	59,98±0,1	26,6 ± 1,0
Caroço Purificado	97,83±0,50	0,2 ± 0,03
Massa molecular média da celulose do caroço purificado	98.000 g.mol ⁻¹	

O teor de celulose para a fibra do caroço bruto (cerca de 60%) é superior aos valores encontrados para outros resíduos agroindustriais como o bagaço de cana de açúcar (cerca de 40% de celulose), sabugo de milho (cerca de 30% de celulose), palha de arroz (43% de celulose) entre outros, sendo ainda superior ou igual à porcentagem de celulose na madeira (cerca de 50%)⁴⁶. Após a realização do processo de purificação das fibras do caroço de manga, o material resultante possui cerca de 98,0% de celulose e 0,2 % de lignina, sendo os 1,8 % restantes polioses. A alvura da polpa celulósica obtida é elevada corroborando de forma qualitativa a remoção significativa da lignina e de resíduos da hemicelulose responsáveis pela coloração da polpa como as xilanas^{45,46}.

Além do elevado teor de celulose, a fibra deslignificada apresenta massa molecular viscosimétrica média de 98.000 g.mol⁻¹. Devido a hidrólise parcial da celulose durante as reações de acetilação, é importante que a celulose apresente uma massa molecular moderada, em relação a massa molecular média comercial que gira em torno de 160.000g.mol⁻¹, que permita que as reações de acetilação ocorram sem degradação excessiva da celulose durante o processo. O valor obtido é adequado a produção do acetato de celulose.

Os espectros na região do infravermelho, apresentados na figura 11, apresentam o perfil típico esperado para materiais lignocelulósicos e estão de acordo com os resultados apresentados na tabela 1 quanto ao teor de lignina na celulose extraída das fibras do caroço de manga, uma vez que algumas bandas atribuídas à presença da lignina não aparecem ou tem sua intensidade muito reduzida como, por exemplo, as bandas em 1750 cm^{-1} atribuída ao estiramento C=O não conjugado ao anel aromático, 1515 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-C de anéis aromáticos na lignina, 1278 cm^{-1} e 810 cm^{-1} atribuídas ao estiramento C-O de anéis guaiacílicos^{47, 48}. Este fato está de acordo com o baixo teor de lignina retido na celulose após purificação. A atribuição das principais bandas presentes nos espectros na região do infravermelho do material bruto e do purificado estão resumidas na tabela 2.

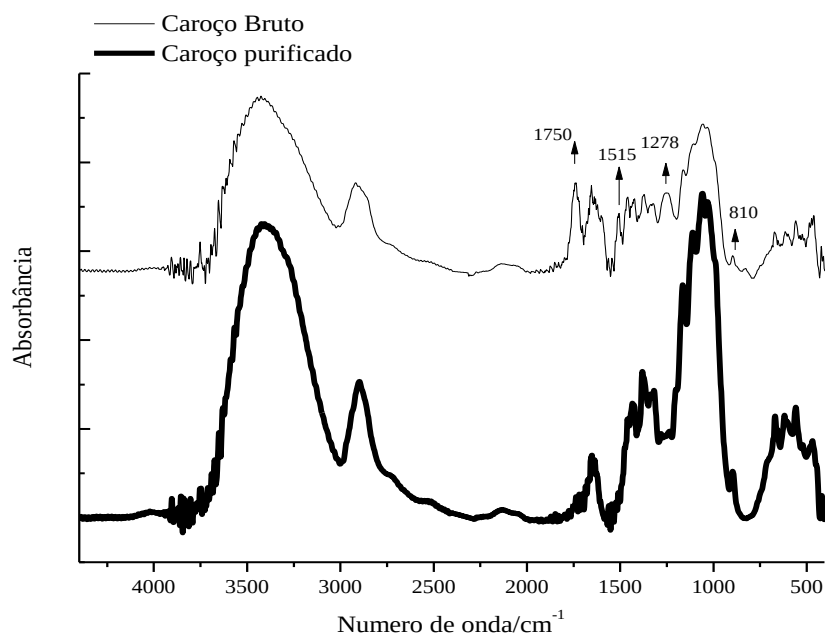


Figura 11: Espectro na região do infravermelho para caroço de manga original e celulose extraída do caroço.

Tabela 2: Principais atribuições das bandas na região do infravermelho para a celulose purificada do caroço de manga.

Atribuições	
3401	Estiramento da ligação O - H
2894	Estiramento da ligação C – H de grupos CH ₂
1649	Deformação angular da molécula de água absorvida
1430	Deformação angular CH ₂ /deformação O - H
1372	Deformação C – H
1327	Deformação da ligação O - H
1313	“wagging” balanço grupo CH ₂
1250	Deformação da ligação O – H / estiramento simétrico C-O-C
1165	Estiramento assimétrico (C5-O-C1)
1072	Estiramento O - H/C - O
897	Estiramento (C1-O-C4) da ligação glicosídica

O espectro na região do infravermelho para a fibra do caroço de manga bruto apresenta as bandas típicas da presença de lignina e hemicelulose, conforme atribuição resumida na tabela 3.

Tabela 3: Principais bandas de absorção de ligninas[47,49].

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuição
~1700	Estiramento da ligação C = O de grupos carboxílicos alifáticos ou ésteres arílicos ou insaturados.
1610 – 1595	Estiramento das ligações C = C dos anéis aromáticos em ligninas
1510	Estiramento das ligações C = C dos anéis aromáticos em ligninas
1315	Deformação do anel siringila associada ao estiramento C-O
1250	Deformação do anel guaiacila associada ao estiramento C-O
~1200	Deformação angular O-H, com caráter de estiramento do anel aromático.
1160	Estiramento C-O-C em celulose e hemicelulose

III.2. Produção e caracterização do triacetato de celulose.

O acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga possui um grau de substituição (GS) de 2,87, valor característico de um triacetato de celulose, fato confirmado através do perfil típico do espectro na região do infravermelho apresentado na figura 12 (TAC). As principais bandas que caracterizam a acetilação da celulose do caroço de manga e o grau de substituição do derivado são: a presença de conjunto de bandas de baixa intensidade na região de 3700 a 3100 atribuídas aos grupos hidroxilas remanescentes na estrutura do polímero, uma banda intensa em 1750 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ do grupo éster e uma banda intensa em 1230 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}-\text{O}$.⁴⁹ O envelope da banda na região de 3700 a 3100 e sua baixa intensidade em relação a intensidade da banda atribuída ao grupo carbonila é uma confirmação qualitativa do grau de substituição do polímero.

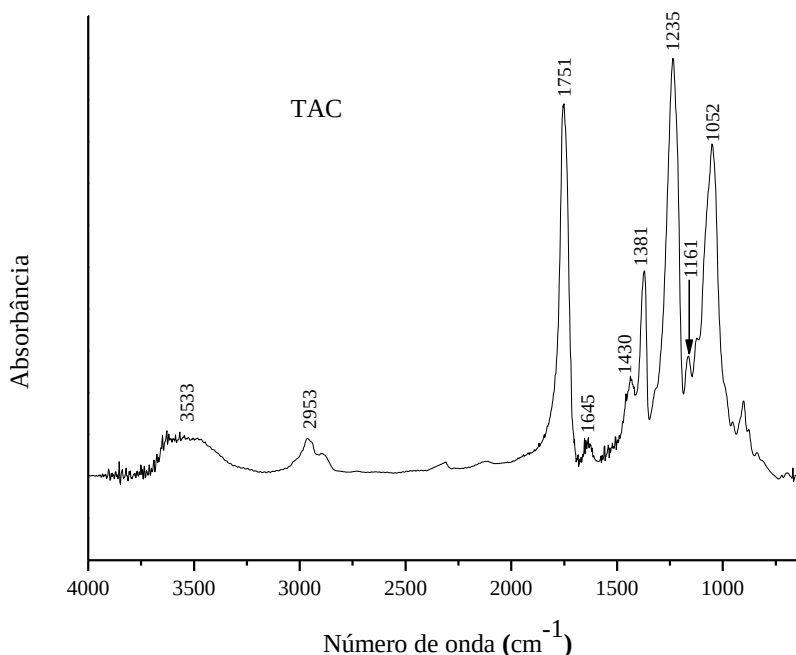


Figura 12: Espectro de infravermelho para o acetato de celulose.

A tabela 4 resume a atribuição para as principais bandas na região do infravermelho associadas aos triacetato celulose.

Tabela 4: Atribuições das principais bandas no FTIR do triacetato de celulose[39].

Posição (cm^{-1})	Atribuições
3533	Estiramento O-H
2953	Estiramento assimétrico CH_3
1751	Estiramento de carbonila de éster
1645	Deformação da água
1430	Deformação assimétrica CH_2
1381	Deformação simétrica CH_3
1235	Estiramento C-O de acetato
1161	Estiramento C-O
1052	Estiramento C-O

O termograma apresentado na figura 13 corrobora as discussões acima, pois apresenta o perfil típico esperado para o triacetato de celulose: i) endoterma de saída de água que está adsorvida na estrutura do derivado celulósico, entre 25 a 100°C , ii) uma exoterma em 197°C referente a cristalização do triacetato de celulose durante a varredura e iii) uma endoterma em 310°C atribuída a fusão dos cristais formados do triacetato de celulose. A posição da endoterma de fusão é uma característica do polímero em questão. Para o triacetato de celulose a temperatura de fusão é próxima a 300°C , sendo este valor próximo ao observado experimentalmente para o acetato de celulose produzido neste trabalho.

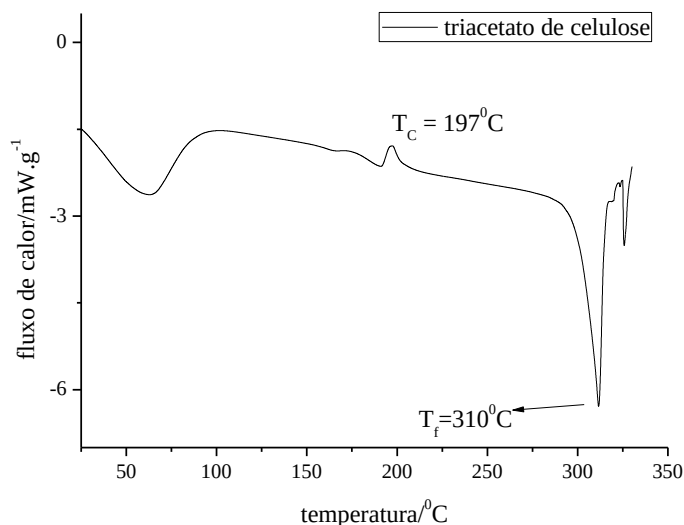


Figura 13: Termograma de DSC para o acetato de celulose (triacetato de celulose).

III.3. Preparação e caracterização do diacetato de celulose

A produção do diacetato de celulose é alcançada através da hidrólise ácida do triacetato de celulose. O processo se inicia pela protonação do grupo carbonila, o grupo acetil protonado sofre um ataque nucleofílico pela água com subsequente desprotonação e produção de ácido acético⁴².

Com a aplicação desta metodologia foi produzido o diacetato de celulose. O material apresenta um grau de substituição (GS) de 2,23 dentro da faixa esperada para um diacetato de celulose. Outro aspecto que corrobora a produção do polímero é a mudança de solubilidade deste em outros solventes particularmente a acetona. O triacetato de celulose é solúvel em diclorometano, no entanto com a desacetilação do polímero observa-se um aumento na solubilidade do material em acetona.

A figura 14 apresenta o espectro na região do infravermelho para o diacetato de celulose produzido. O perfil obtido é semelhante ao observado para o triacetato de celulose na figura 12.

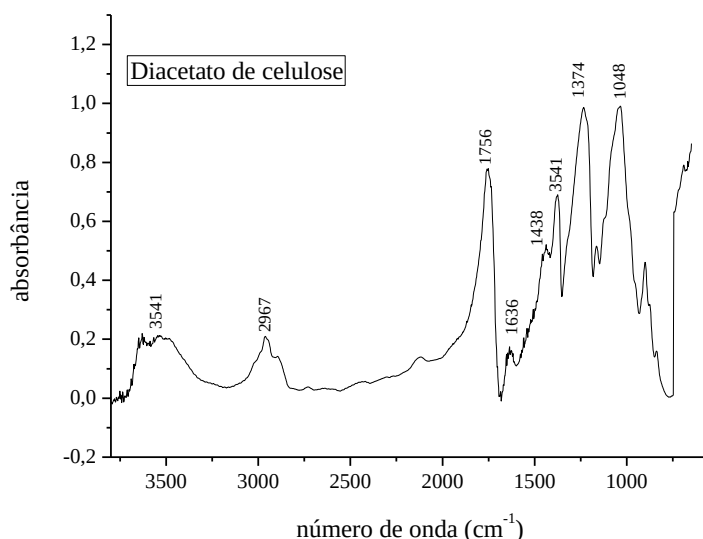


Figura 14: Espectro na região do infravermelho para o diacetato de celulose produzido a partir do triacetato de celulose das fibras do caroço de manga.

Embora se esperasse uma mudança no formato da banda na região de 3500 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação OH, com a formação de uma banda mais simétrica e intensa, qualitativamente se observa que a razão entre as intensidades da banda em 1750 cm^{-1} e 3500 cm^{-1} para o diacetato de celulose é inferior a razão observada para o triacetato de celulose, fato que é

esperado com a diminuição do grau de substituição do polímero. Outro aspecto importante que pode ser observado de forma qualitativa é que as bandas se apresentam mais alargadas e comparativamente ao espectro do triacetato de celulose, mesmo intensas. Esta mudança embora ligada a diminuição do grau de substituição também pode estar associada a diminuição do grau de ordenamento do polímero após o processo de desacetilação.

Uma forma de verificar tal fato é através da análise do termograma de DSC para o diacetato de celulose produzido, como pode ser observado na figura 15.

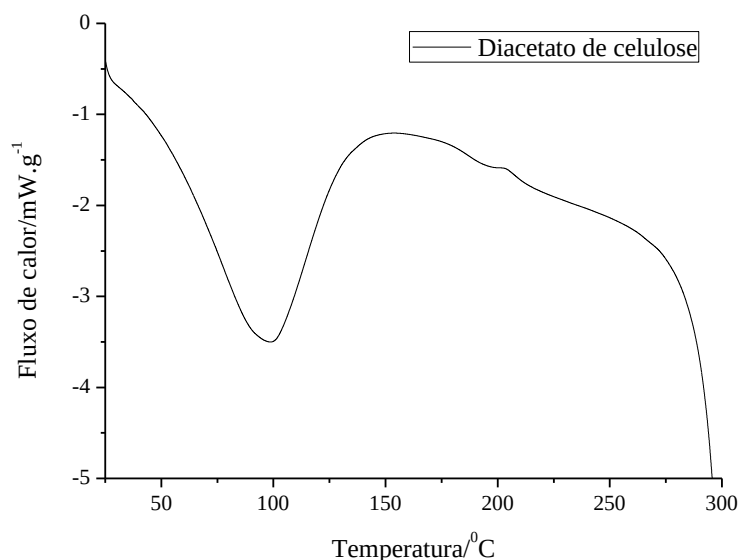


Figura 15: Termograma de DSC para o diacetato de celulose.

Observam-se nitidamente diferenças entre o termograma do triacetato e diacetato de celulose produzidos. Neste último a endoterma de saída de água se encontra deslocada para temperatura mais elevadas, este fato indica que a água está mais fortemente ligada a estrutura do diacetato de celulose que no triacetato, o que deveríamos esperar, pois o diacetato de celulose é mais hidrofílico e portanto a adsorção deve ser mais intensa. O pico exotérmico referente a cristalização do polímero durante a varredura está presente, entretanto o processo é menos significativo do que aquele observado para o triacetato de celulose. Por último, a curva térmica apresenta uma queda drástica nos valores do fluxo de calor com o aumento da temperatura na região entre 225 a 300 °C. Este processo indica que o diacetato de celulose é degradado durante a varredura.

A figura 16 apresenta o termograma de DSC para o diacetato de celulose comercial. O perfil observado é semelhante ao obtido para o material desacetilado a partir do triacetato de celulose da fibra do caroço de manga até a temperatura de 200⁰C.

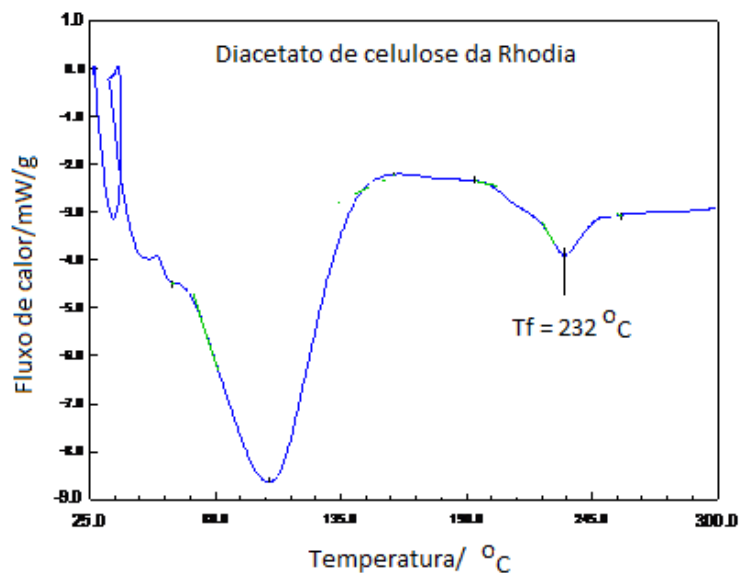


Figura 16: Termograma de DSC para o diacetato comercial da Rhodia®.

Na região entre 200 e 300⁰C, observa-se para o material comercial a presença de uma endoterma de fusão próximo a 230⁰C. Este é o comportamento esperado para o diacetato de celulose, entretanto a figura 15 apresenta nesta região uma mudança tão drástica no fluxo de calor que pode ser associada a degradação térmica do diacetato produzido neste trabalho. Esta degradação ocorre durante a hidrólise do triacetato de celulose, pois o oxigênio da ligação glicosídica pode ser atacado levando a diminuição do grau de polimerização do polímero. A dependência cinética do grau de substituição e do grau de polimerização é bem reportada na literatura⁴², sendo um dos aspectos que explica o comportamento observado. Outro aspecto importante é o valor da massa molecular do triacetato de celulose de partida que embora seja mais elevada que o material diacetilado, seu valor inicialmente mais baixo poderia ocasionar a formação de um diacetato de celulose de baixa qualidade.

III.4. Preparação e caracterização das micropartículas de acetato de celulose e paracetamol.

A incorporação de fármacos em matrizes poliméricas é uma estratégia bem conhecida para modificar as dosagens e velocidade de liberação da droga no meio de interesse. Neste sentido, existem vários processamentos possíveis, que podem ser divididos em dois grupos principais: i) desenvolvimento de micropartículas nas quais a droga é encapsulada e/ou adsorvida na matriz, e ii) produção de membranas com a incorporação volumétrica da droga ou sua acomodação na superfície por fenômenos de adsorção³⁸. Neste trabalho, foram desenvolvidas matrizes microparticuladas usando como matéria prima o diacetato e o triacetato de celulose.

III.4.1. Micropartículas produzidas a partir do diacetato de celulose.

A produção de sistemas microparticulados usando o diacetato de celulose foi realizada utilizando uma adaptação do método de evaporação por solvente conforme descrito no procedimento experimental e apresentado de forma esquemática na figura 17. Para avaliar a capacidade de carregamento das micropartículas produzidas, o paracetamol foi utilizado como a espécie biologicamente ativa.

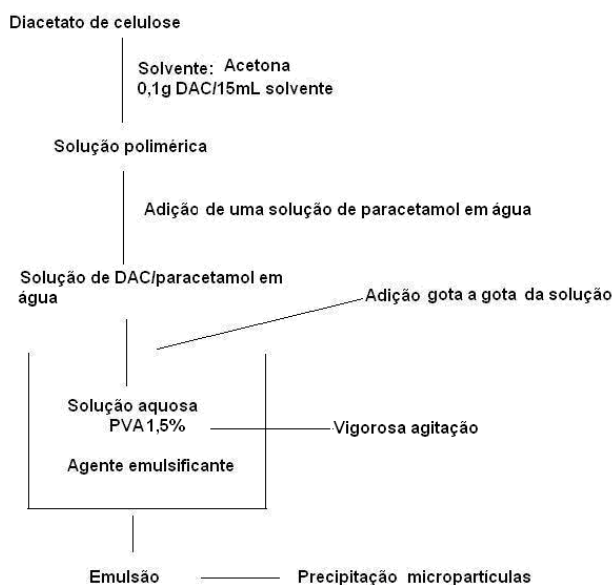


Figura 17: Esquema de produção das partículas de diacetato de celulose carregadas com paracetamol.

Para uma avaliação qualitativa da incorporação do paracetamol nas micropartículas produzidas, o espectro na região do infravermelho e o termograma de DSC para o Paracetamol foram obtidos, uma vez que estas duas técnicas foram amplamente utilizadas na avaliação das matrizes produzidas.

A figura 18 apresenta o espectro na região do infravermelho para o Paracetamol.

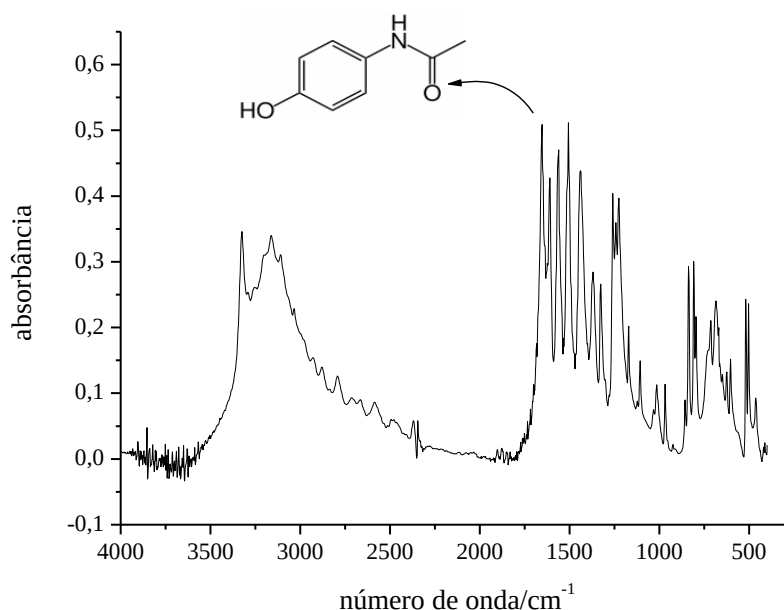


Figura 18: Espectro na região do infravermelho para o Paracetamol.

O espectro na região do infravermelho para o Paracetamol apresenta um conjunto de bandas intensas entre 3500 e 2500 cm⁻¹ atribuídas ao estiramento da ligação O – H ligado ao anel aromático e N – H do grupo amida. Apresenta ainda uma banda intensa próxima a região de 1660 cm⁻¹ atribuída a carbonila do grupo amida

Outra técnica utilizada freqüentemente de forma qualitativa para avaliar a incorporação do fármaco a matriz polimérica é a calorimetria exploratória diferencial. O paracetamol é um sólido cristalino que apresenta um ponto de fusão de 169⁰C, conforme pode ser observado no termograma de DSC apresentado na figura 19.

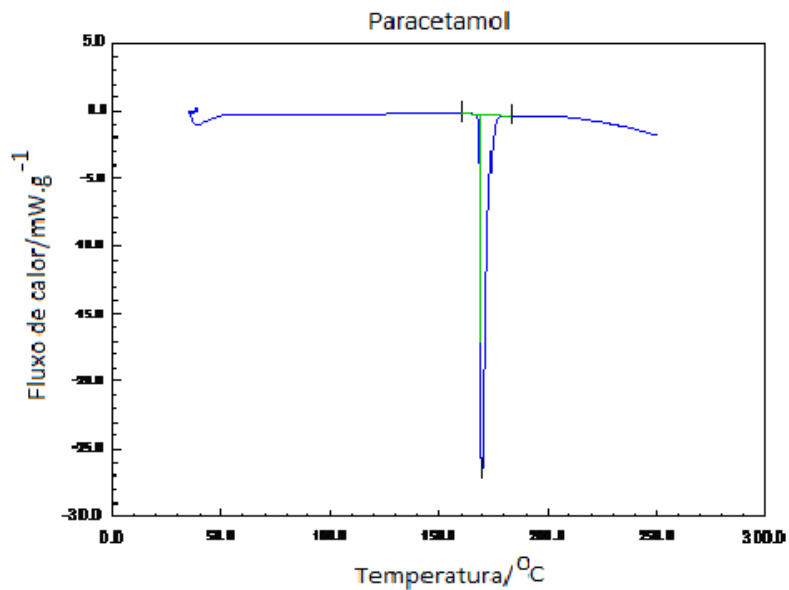


Figura 19: Termograma de DSC para o Paracetamol.

A figura 20 apresenta os espectros na região do infravermelho para o diacetato de celulose (DAC), micropartícula de DAC vazia (DACMPV) e micropartícula de diacetato de celulose e paracetamol (DACMPC).

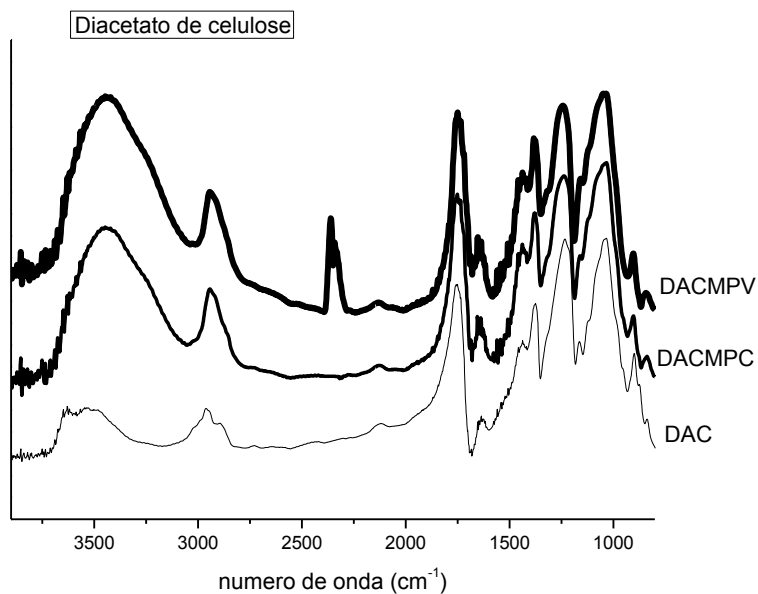


Figura 20: Espectros na região do infravermelho para: diacetato de celulose (DAC), micropartícula de DAC vazia (DACMPV) e micropartícula de diacetato de celulose e paracetamol (DACMPC).

Não se observa modificações drásticas do perfil dos espectros na região do infravermelho. A principal alteração observada é a mudança tanto da intensidade como do formato da banda na região de 3500 cm^{-1} . Como esta alteração pode ser observada nas amostras de micropartículas e está relacionada ao processamento. Na produção das micropartículas, o álcool polivinílico é utilizado como agente tensoativo, sendo removido por centrifugação no momento da separação das partículas produzidas de diacetato. O resultado apresentado no infravermelho, no entanto, mostra que parte do PVA se mantém ligado a micropartícula produzida, uma vez que esta alteração das bandas é observada tanto para a micropartícula vazia como para aquela carregada com paracetamol. O álcool polivinílico apresenta uma banda intensa na região de 3600 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{O} - \text{H}^{50}$. Como o Paracetamol apresenta bandas na mesma região e foi adicionado em menor quantidade não é possível afirmar que este esteja presente nas micropartículas do diacetato de celulose.

Para avaliar a presença do paracetamol incorporado às micropartículas foram feitos os ensaios de DSC. O resultado está resumido na figura 21.

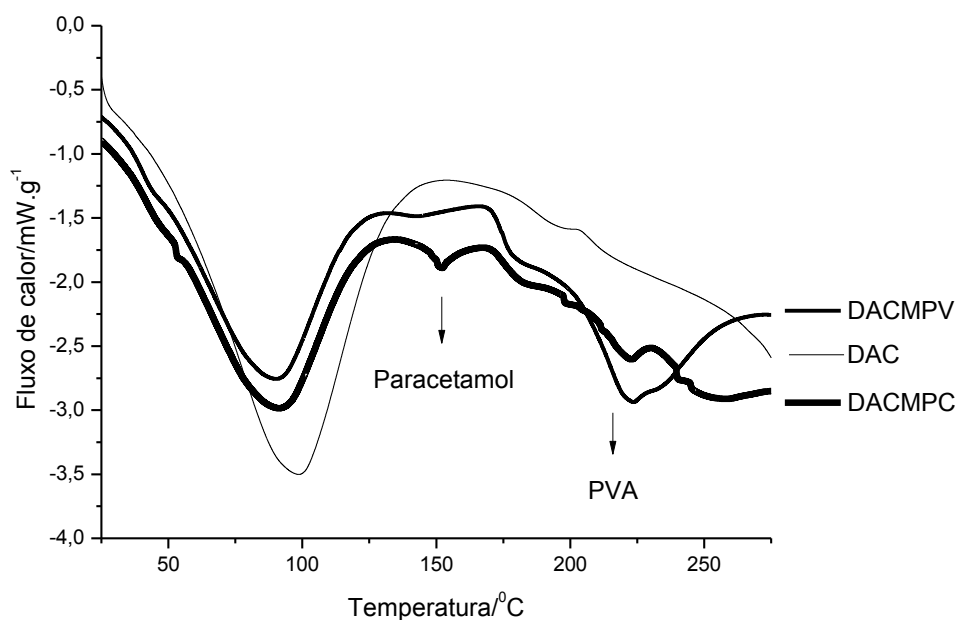


Figura 21: Termogramas de DSC para: Diacetato de celulose puro (DAC), micropartícula de diacetato de celulose vazia (DACMPV) e micropartícula de diacetato de celulose carregada (DACMPC).

Os termogramas de DSC para as micropartículas apresentam diferenças significativas que estão relacionadas ao processamento dos materiais. Na curva térmica para a micropartícula vazia (DACMPV), observa-se nitidamente a presença de uma endoterma de 210 a 225⁰C. Esta endoterma pode ser atribuída a dois processos: a fusão do PVA incorporado às micropartícula, na literatura observa-se que o PVA apresenta uma endoterma de fusão em aproximadamente 205⁰C⁵⁰ e a degradação térmica do diacetato de celulose, este fato, confirma a presença do PVA nas micropartículas produzidas conforme verificado nos espectros na região do infravermelho.

Para a micropartícula carregada com paracetamol é nítida a presença na mesma região de uma endoterma atribuída a degradação do polímero e a fusão do PVA. Observa-se também a presença de uma endoterma por volta de 160⁰C, esta endoterma está relacionada a fusão do paracetamol incorporado as micropartículas, uma vez que o paracetamol apresenta um ponto de fusão próximo a esta região. Este fato confirma a incorporação do paracetamol pelas micropartículas produzidas.

A caracterização da morfologia das micropartículas de diacetato de celulose produzidas foi avaliada pela técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV), conforme apresentado na figura 22.

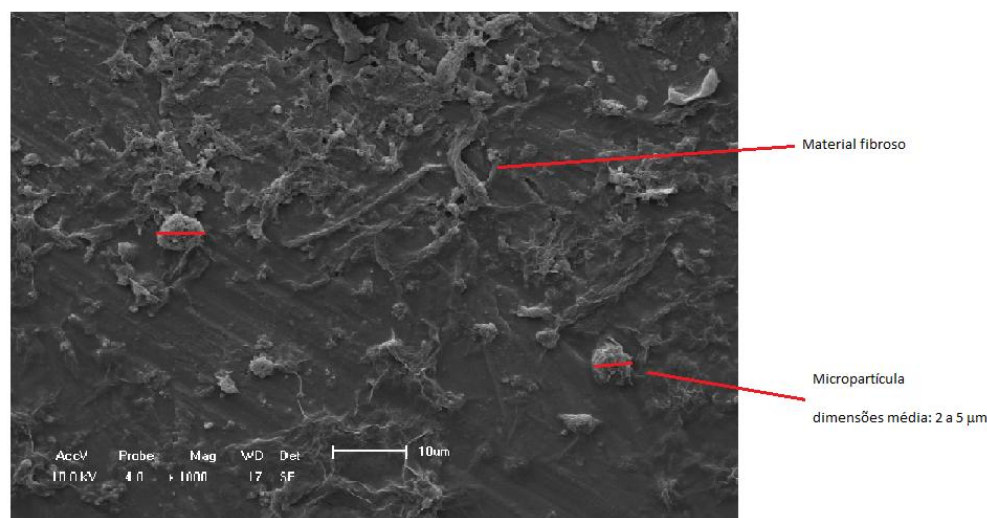


Figura 22: Microscopia eletrônica de varredura das micropartículas de diacetato de celulose incorporado com paracetamol (DACMPC).

Observa-se a formação de um número restrito de micropartículas de dimensões entre 2 a 3 µm e a presença de grandes quantidades de acetato de celulose fibroso. As micropartículas

produzidas são relativamente esféricas e porosas apresentando estrutura heterogênea parcialmente deformada. É possível que a estrutura observada esteja relacionada com a baixa massa molecular do diacetato de celulose produzido. Uma vez que a formação de micropartículas menores, esféricas e homogêneas ocorre quando o polímero possui maior massa molecular. Embora não tenham sido feitas medidas de viscosidade intrínseca dos acetatos de celulose produzidos, os dados de caracterização por DSC indicam que o triacetato de celulose é mais estável termicamente que o diacetato de celulose que degrada durante a varredura. Esta degradação ocorre devido a diminuição do grau de polimerização e consequentemente da diminuição da massa molecular do polímero.

III.4.2. Micropartículas produzidas a partir do triacetato de celulose.

A incorporação do fármaco foi avaliada qualitativamente a partir das técnicas espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC), uma vez que estas técnicas permitem confirmar a incorporação do fármaco assim como investigar a natureza da interação entre o fármaco e a matriz polimérica.

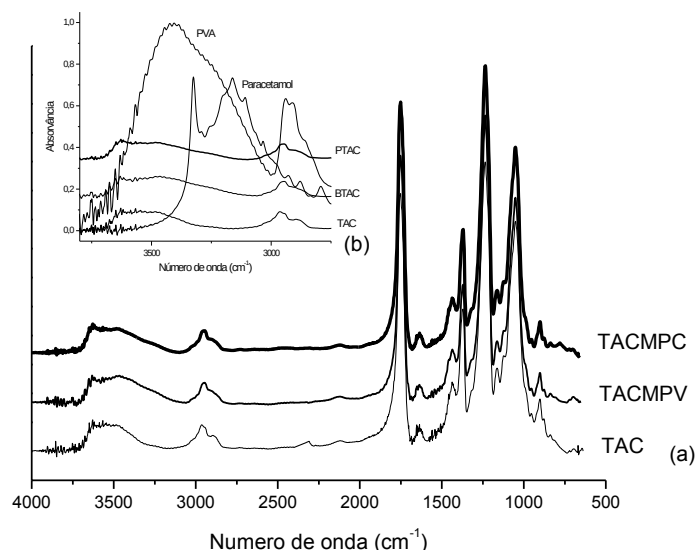


Figura 23: a) Espectros na região do infravermelho para o triacetato de celulose (TAC), micropartícula de TAC vazia (TACMPV) e micropartícula carregada com paracetamol (TACMPC). b) Destaque da região de 4000 a 2700 cm⁻¹ para TAC, TACMPV, TACMPC, PVA e Paracetamol.

A figura 23a apresenta os espectros na região do infravermelho para as micropartículas vazias (TACMPV) e carregadas (TACMPC). Observa-se praticamente uma repetição do perfil do espectro do TAC em relação aos espectros das micropartículas, entretanto, uma pequena alteração pode ser observada na região de 4000 a 2700 cm^{-1} (destaque na fig. 22b), com aparecimento de um ombro próximo a 3300 cm^{-1} nos espectros das micropartículas. Esta mudança no perfil da banda pode estar relacionada a retenção de PVA durante a preparação, embora as quantidades retidas sejam residuais uma vez que o PVA apresenta uma banda larga e intensa nesta região e não se observa aumentos significativos na intensidade das bandas analisadas nos espectros das micropartículas. O espectro do Paracetamol apresenta duas bandas intensas atribuídas ao estiramento da ligação O – H em 3324 e 3162 $\text{cm}^{-1(51)}$. Estas bandas podem aparecer como ombros ou um aumento na intensidade da banda de estiramento da ligação O – H do polímero indicando neste caso a presença do fármaco na matriz no caso da micropartícula (TACMPC).

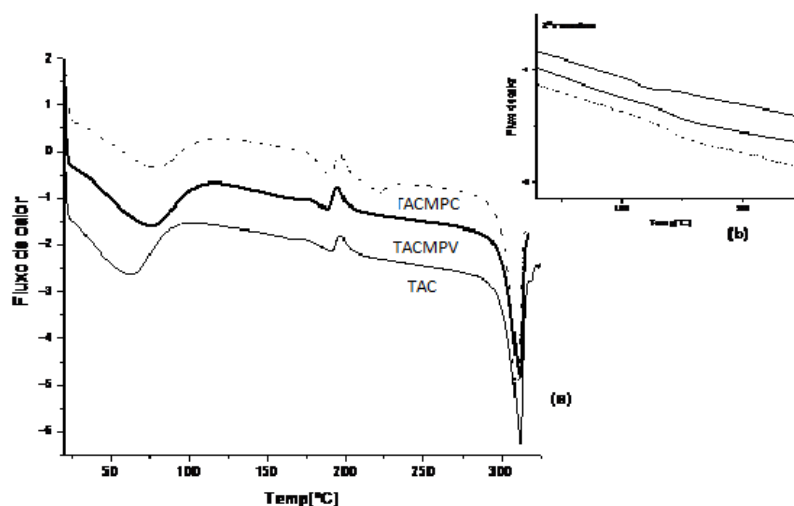


Figura 24: Termogramas de DSC: Triacetato de celulose (TAC), micropartícula de TAC vazia (TACMPV) e micropartícula carregada com paracetamol (TACMPC), (a) primeira varredura e (b) segunda varredura.

A figura 24a (TAC) apresenta o termograma para o triacetato de celulose. Os principais eventos térmicos observados são uma endoterma centrada em 61⁰C associada à dessorção de água

ligada a estrutura do derivado celulósico, um pico exotérmico por volta de 196^oC que está associado à cristalização do polímero durante a varredura e uma endoterma em aproximadamente 310^o C atribuída a fusão do TAC⁵².

A associação do fármaco com a matriz pôde ser confirmada a partir da análise dos termogramas de DSC em primeira (a) e segunda (b) varredura para o triacetato de celulose (TAC) e para as micropartículas vazias (TACMPV) e carregadas (TACMPC). O perfil observado na primeira varredura é o mesmo para todas as amostras indicando qualitativamente que não existem alterações. Entretanto, quantitativamente é possível se observar diferenças em relação a alguns eventos térmicos particularmente a temperatura de saída de água e a temperatura de transição vítrea, Tg, conforme dados resumidos na tabela 5.

Tabela 5: Dados obtidos a partir dos termogramas de DSC.

Amostras	Parâmetros quantitativos		
	T H ₂ O (°C)	ΔH fusão (KJ.g ⁻¹)	Tg (°C)
TAC	62,51	30,17	155,56
BTAC	74,85	26,27	170,66
PTAC	77,34	26,54	166,93

Na tabela 5, os valores de temperatura de saída de água das micropartículas são deslocados para temperaturas mais altas em relação ao polímero original. O aumento da temperatura indica que a água está mais fortemente retida na estrutura o que pode ser explicado por um aumento de rigidez do sistema com a formação das micropartículas. Este dado está intimamente ligado ao processamento assim como a variação observada na entalpia de fusão das amostras. Observa-se uma diminuição de 12% na entalpia de fusão da matriz após a produção das micropartículas, esta diminuição indica que o processamento leva a um pequeno desordenamento do sistema. Esta diminuição na cristalinidade é um dos fatores que pode ser favorável a difusão de fármacos através da matriz e sua liberação no meio.

A incorporação do fármaco pode ser confirmada qualitativamente através da análise dos valores da temperatura de transição vítrea, Tg (segunda varredura) apresentados na tabela 5. O aumento no valor da Tg para as micropartículas confirma o aumento de rigidez da matriz. A incorporação do fármaco, no entanto, causa uma diminuição no valor da Tg das micropartículas

em comparação as micropartículas vazias, este fato além de confirmar a incorporação do fármaco mostra a existência de interação fármaco – matriz que leva a um aumento de mobilidade do sistema em relação ao que se observou para as micropartículas vazias. Um aspecto importante que pode ser salientado é o fato de que não se observa nos termogramas de DSC um processo de fusão referente ao fármaco. Este fato indica que o fármaco está disperso na matriz de forma homogênea e que não existe a formação de agregados. Um dos fatores responsáveis por este resultado pode estar relacionado a baixa concentração de fármaco utilizada em relação a massa de polímero, 10%, e a provável baixa porcentagem de incorporação.

O triacetato de celulose é um polímero facilmente processável na forma de membranas através do espalhamento de soluções com o uso de solventes como o diclorometano. Para produção de micropartículas a partir deste sistema o método mais adequado é o de evaporação de solvente³⁸, onde a fase orgânica (polímero+fármaco) é dispersa em pequenas gotículas sob uma solução aquosa de um agente emulsificante (álcool polivinílico e polietilenoglicol). Após a evaporação do solvente as gotículas dispersas resultam na formação de micropartículas. Como o paracetamol, fármaco utilizado como modelo, é pouco solúvel em solventes orgânicos uma emulsão água (solução aquosa de paracetamol)/óleo (fase orgânica formada pelo polímero + solvente) é produzida. Esta emulsão água/óleo é então adicionada sob agitação a uma solução aquosa do álcool polivinílico. Após a evaporação do solvente são formadas micropartículas vazias e carregadas, cuja morfologia pode ser observada nas microscopias eletrônicas de varredura (MEV) apresentadas nas figuras 24 e 25.

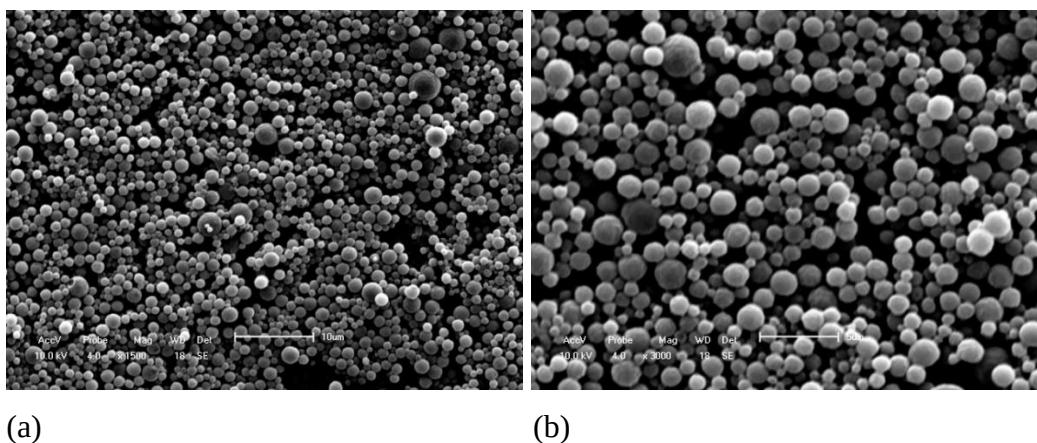


Figura 25: Micropartículas de triacetato de celulose não carregadas. Em a) aproximação de 1000x e em b) aproximação de 3000x.

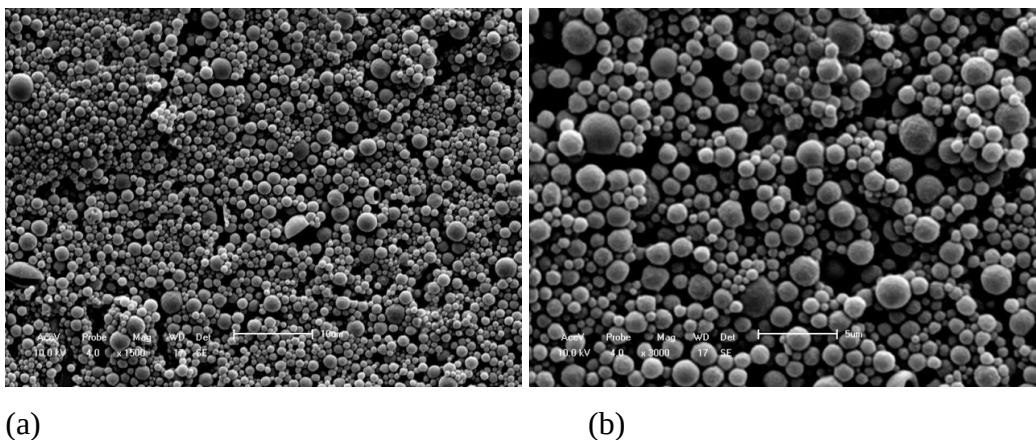


Figura 26: Micropartículas de triacetato de celulose e Paracetamol. Em a) aproximação de 1000x e em b) aproximação de 3000x.

Observa-se em ambos os casos a formação de micropartículas esféricas com diâmetro médio de $1,01\ \mu\text{m}$ para as micropartículas vazias e de $0,95\ \mu\text{m}$ para as micropartículas carregadas. Este fato demonstra que a matriz polimérica produzida a partir das fibras do caroço de manga e o processamento são eficazes na produção de sistemas carreadores miniaturizados

III.5. Incorporação e liberação de paracetamol

Como é possível observar comparando as microscopias eletrônicas de varredura para as micropartículas (figuras 21 e 25,26) obtidas a partir do diacetato de celulose e do triacetato de celulose, observa-se que as últimas apresentam maior uniformidade, melhor tamanho de partículas e uma estrutura esférica melhor. Estas qualidades tornam esta matriz mais adequada a incorporação e posterior liberação do fármaco. Portanto, neste item, a incorporação de paracetamol por micropartículas de triacetato de celulose foi avaliada.

Os ensaios realizados no item III.4.2. são utilizados para avaliar a incorporação do fármaco de forma qualitativa. O que pode ser observado na análise dos resultados de calorimetria exploratória diferencial tanto para o diacetato de celulose como para o triacetato de celulose.

Uma avaliação mais quantitativa da porcentagem de fármaco incorporado foi obtida a partir da análise espectrofotométrica de uma solução aquosa de paracetamol removido por trituração do polímero. A porcentagem de fármaco incorporado foi obtida através da equação (1).

$$(\%) \text{ F\u00e1rmaco na formula\u00e7\u00e3o} = (M_F/M_{MP}).100 \quad (1)$$

Onde, M_F \u00e9 a massa f\u00e1rmaco incorporado, e M_{MP} \u00e9 a massa do f\u00e1rmaco usado no experimento para a forma\u00e7\u00e3o da micropart\u00edcula.

A porcentagem de f\u00e1rmaco incorporado foi de 1,58%. O baixo valor encontrado corrobora os resultados observados nas endotermas de DSC, onde mudan\u00e7as na posi\u00e7\u00e3o da temperatura de transi\u00e7\u00e3o v\u00edtreas foram observadas, fato que indica que o paracetamol est\u00e1 agindo como um agente plastificante. Um aspecto fundamental \u00e9 o n\u00e3o aparecimento de uma endoterma de fus\u00e3o para o Paracetamol nos termogramas de DSC. Este fato pode indicar dispers\u00e3o homog\u00eanea do f\u00e1rmaco, diferente do observado para o diacetato de celulose em que a elevada concentra\u00e7\u00e3o de paracetamol incorporado leva a uma distribui\u00e7\u00e3o mais heterog\u00eaneas onde agregados do f\u00e1rmaco est\u00e3o distribu\u00eddos atrav\u00e9s da matriz.

Este resultado pode ser explicado devido a baixa solubilidade do paracetamol em diclorometano e sua elevada solubilidade em \u00e1gua, sendo o paracetamol facilmente mantido predominantemente na fase aquosa. A prepara\u00e7\u00e3o de uma primeira emuls\u00e3o O/A melhora a dispers\u00e3o do paracetamol e por isso \u00e9 poss\u00edvel observar a incorpora\u00e7\u00e3o do f\u00e1rmaco mesmo em pequenas quantidades.

Ensaio preliminares de libera\u00e7\u00e3o controlada do paracetamol foram realizados usando uma solu\u00e7\u00e3o tamp\u00e3o de pH = 7,4 em um banho termostatzado a temperatura de 36,5⁰C. Medidas espectrofotom\u00e9tricas com o tempo foram realizadas e a tabela 6 resume os resultados obtidos.

Tabela 6: Porcentagem de f\u00e1rmaco liberado com o tempo, para microp\u00e9rticulas de TAC.

Tempo/min	% de Paracetamol
20	6,1
40	23,9
60	54,8

A tabela 6 apresenta as quantidades de paracetamol liberadas com o tempo. Observa-se que para 60 minutos de permanência das micropartículas com paracetamol na solução 54,8% do fármaco é liberado. Para matriz de comprimido de paracetamol, a Farmacopéia Americana (USP, 1995) preconiza que 80% de paracetamol devem ser liberados a partir de matriz de comprimido em 30 min⁵³. O resultado obtido de liberação é inferior ao obtido para comprimidos fato que deve ser esperado uma vez que ambas as matrizes possuem características diferentes, formulações de comprimidos usam como matriz celulose microcristalina e amido o que promove a rápida liberação do fármaco. O triacetato de celulose é mais hidrofóbico e sua interação com a água mais limitada, assim a liberação do fármaco nesta matriz pode ser considerada rápida.

Capítulo IV. Conclusão

Foi possível produzir micropartículas de acetato de celulose (diacetato e triacetato de celulose) produzido a partir da celulose extraída das fibras do caroço de manga. As partículas produzidas usando o diacetato de celulose são deformadas e fibrosas com dimensões médias superiores a 3µm. As micropartículas produzidas a partir do triacetato de celulose são esféricas, possuem um aspecto rígido e suas dimensões variam entre 0,9 a 1,1 µm. O processamento modifica algumas propriedades da matriz com o aumento de rigidez do sistema observado através do aumento no valor da Tg em relação ao polímero original e diminuição da cristalinidade em cerca de 12,0% fato que favorecerá o transporte do fármaco durante sua liberação. Na produção de micropartículas incorporadas com um fármaco teste, o paracetamol, sua incorporação foi confirmada através das mudanças das propriedades térmicas da matriz, com o fármaco atuando como um agente plastificante diminuindo a temperatura de transição vítrea do polímero em relação a Tg observada para as micropartículas vazias, indicando claramente a incorporação do fármaco e sua interação com a matriz polimérica. Quantitativamente observa-se uma incorporação de 1,58% de paracetamol sendo que 54,8% do paracetamol incorporado são liberados após 60 minutos. Os resultados obtidos mostram a viabilidade de produzir matrizes microparticuladas para incorporação de fármacos a partir de fontes celulósicas alternativas.

Capítulo V. Trabalhos Futuros

- 1) Obtenção do perfil completo de liberação do paracetamol;
- 2) Melhorar a qualidade do diacetato de celulose para produção de micropartículas com paracetamol;
- 3) Incorporação de fármacos lipossolúveis a matriz de triacetato de celulose.

Capítulo VI. Trabalho resultante desta dissertação

Artigo submetido:

Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados.

Química Nova

Utilization of cellulose acetate produced from mango seed cellulose as matrix for production of microparticles systems

Abstract

In this work cellulose acetate produced from mango seed fibers cellulose was used as a matrix for preparation of microparticles using the solvent evaporation method. Microparticles empty and load with acetoaminophen (Paracetamol) were produced to evaluate the incorporation of an active agent for polymer during the formation of microparticles. The microparticles are characterized by Fourier Transformed Infrared spectroscopy (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Scanning Electron Microscopy (SEM). The incorporation of paracetamol can be confirmed by the change in value of glass transition temperature (T_g), fact which indicates the existence interactions between the matrix and the drug incorporated. The formation of microparticles was observed by SEM. The microparticles are spherical showed an average diameter of 1.010 μm for empty microparticles and 0.950 μm for load microparticle.

Keywords: mango seed cellulose, cellulose acetate, microparticles

Capítulo VII. Referências bibliográficas

1. Olle, D.; Lozano, Y. F.; Brillouet, J. M., Isolation and characterization of soluble polysaccharides and insoluble cell wall material of the pulp from four mango (*Mangifera indica* L.) cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1996, 44, (9), 2658-2662.
2. Ajila, C. M.; Bhat, S. G.; Rao, U. J. S. P., Valuable components of raw and ripe peels from two Indian mango varieties. *Food Chemistry* 2007, 102, (4), 1006-1011.
3. Velan, M.; Krishnan, M. R. V.; Lakshmanan, C. M., Conversion of Mango Kernel Starch to Glucose Syrups by Enzymatic-Hydrolysis. *Bioprocess Engineering* 1995, 12, (6), 323-326.
4. Borges, C. A. M.; Siqueira, D. L.; Dias, D. C. F. S.; Cardoso, A. A., Caracterização e correlações biométricas de sementes das mangueiras ‘espada’ e ‘ubá’. *Revista Ceres* 1999, 46, 219-229.
5. Meireles, C. S.; Rodrigues Filho, G.; Júnior, M. F.; Cerqueira, D. A.; Assunção, R. M. N.; Ribeiro, E. A. M.; Zeni, M.; Mello, K., Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed. *Carbohydrate Polymers* 2010, 80, 954-961.
6. Silva, R.; Haraguchi, S. K.; Muniz, E. C.; Rubira, A. F., Aplicações de fibras lignocelulósicas na química de polímeros e em compósitos. *Química Nova* 2009, 32, (3), 661-671.
7. Shaikh, H. M.; Pandare, K. V.; Nair, G.; Varma, A. J., Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: Novel use of residual hemicelluloses as plasticizer *Carbohydrate Polymers* 2009, in press.
8. Klemm, D.; Heublein, B.; Fink, H.-P.; Bohn, A., Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. *Angewandte Chemie* 2005, 44, 3358-3393.
9. D'Almeida, M. L. O., *Celulose e papel- Tecnologia de fabricação da pasta celulósica*. São Paulo, 1988.
10. Moraes, S. A. L.; Nascimento, E. A.; Melo, D. C., Análise da madeira de pinus oocarpa parte I: Estudo dos constituintes macromoleculares e extrativos voláteis. *Revista Árvore* 2005, 29, (03), 461-470.

11. Chou, W. L.; Yu, D. G.; Yang, M. C.; Jou, C. H., Effect of molecular weight and concentration of PEG additives on morphology and permeation performance of cellulose acetate hollow fibers. *Separation and Purification Technology* 2007, 57, (2), 209-219.
12. Garg, A.; Gupta, M.; Bhargava, H. N., Effect of formulation parameters on the release characteristics of propranolol from asymmetric membrane coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007, 67, (3), 725-731.
13. Sossna, M.; Hollas, M.; Schaper, J.; Scheper, T., Structural development of asymmetric cellulose acetate microfiltration membranes prepared by a single-layer dry-casting method. *Journal of Membrane Science* 2007, 289, (1-2), 7-14.
14. Puleo, A. C.; Paul, D. R.; Kelley, S. S., The effect of degree of acetylation on gas sorption and transport behavior in cellulose-Acetate. *Journal of Membrane Science* 1989, 47, (3), 301-332.
15. Sassi, J. F.; Chanzy, H., Ultrastructural aspects of the acetylation of cellulose. *Cellulose* 1995, 2, (2), 111-127.
16. Biswas, A.; Saha, B. C.; Lawton, J. W.; Shogren, R. L.; Willett, J. L., Process for obtaining cellulose acetate from agricultural by-products. *Carbohydrate Polymers* 2006, 64, (1), 134-137.
17. Sato, H.; Uraki, Y.; Kishimoto, T.; Sano, Y., New process for producing cellulose acetate from wood in concentrated acetic acid. *Cellulose* 2003, 10, (4), 397-404.
18. Rodrigues Filho, G.; Cruz, S. F.; Pasquini, D.; Cerqueira, D. A.; Prado, V. D.; Assuncao, R. M. N., Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. *Journal of Membrane Science* 2000, 177, (1-2), 225-231.
19. Cerqueira, D. A.; Rodrigues Filho, G.; Assuncao, R. M. N.; Meireles, C. S.; Toledo, L. C.; Zeni, M.; Mello, K.; Duarte, J., Characterization of cellulose triacetate membranes, produced from sugarcane bagasse, using PEG 600 as additive. *Polymer Bulletin* 2008, 60, (2-3), 397-404.
20. Cerqueira, D. A.; Rodrigues Filho, G.; Meireles, C. D., Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. *Carbohydrate Polymers* 2007, 69, (3), 579-582.
21. Cerqueira, D. A.; Valente, A. J. M.; Rodrigues Filho, G.; Burrows, H. D., Synthesis and properties of polyaniline-cellulose acetate blends: The use of sugarcane bagasse waste and the effect of the substitution degree. *Carbohydrate Polymers* 2009, 78, (3), 402-408.

22. Meireles, C. S., Síntese e caracterização de membranas de acetato de celulose, obtido do bagaço de cana-de-açúcar, e blendas de acetato de celulose com poliestireno de copos plásticos descartados. *Universidade Federal de Uberlândia*, Uberlândia - MG, Brazil, 2007.
23. Meireles, C. S.; Rodrigues Filho, G.; Assunção, R. M. N.; Cerqueira, D. A.; Zeni, M.; Mello, K.; Lorenzi, S., Production and characterization of membranes of recycled waste materials: Cellulose acetate, obtained from sugarcane bagasse with polystyrene from plastics cups. *Polymer Engineering and Science* 2008, 48, (8), 1443-1448.
24. Meireles, C. S.; Rodrigues Filho, G.; Assunção, R. M. N.; Zeni, M.; Mello, K., Blend compatibility of waste materials-cellulose acetate (from sugarcane bagasse) with polystyrene (from plastic cups): Diffusion of water, FTIR, DSC, TGA, and SEM study. *Journal of Applied Polymer Science* 2007, 104, (2), 909-914.
25. Rodrigues Filho, G.; Silva, R. C.; Meireles, C. S.; Assunção, R. M. N.; Otaguro, H., Water flux through blends from waste materials: Cellulose acetate (from sugar cane bagasse) with polystyrene (from plastic cups). *Journal of Applied Polymer Science* 2005, 96, (2), 516-522.
26. Rodrigues Filho, G.; Monteiro, D. S.; Meireles, C. S.; Assuncao, R. M. N.; Cerqueira, D. A.; Barud, H. S.; Ribeiro, S. J. L.; Messadeq, Y., Synthesis and characterization of cellulose acetate produced from recycled newspaper. *Carbohydrate Polymers* 2008, 73, (1), 74-82.
27. Rodrigues Filho, G.; Toledo, L. C.; Cerqueira, D. A.; Assunção, R. M. N.; Meireles, C. S.; Otaguro, H.; Rogero, S. O.; Lugao, A. B., Water flux, DSC, and cytotoxicity characterization of membranes of cellulose acetate produced from sugar cane bagasse, using PEG 600. *Polymer Bulletin* 2007, 59, (1), 73-81.
28. Rodrigues Filho, G.; Monteiro, D. S.; Meireles, C. S.; Assuncao, R. M. N.; Cerqueira, D. A.; Barud, H. S.; Ribeiro, S. J. L.; Messadeq, Y., Synthesis and characterization of cellulose acetate produced from recycled newspaper. *Carbohydrate Polymers* 2008, 73, (1), 74-82.
29. Meireles, C. S.; Rodrigues Filho, G.; Ferreira Júnior, M.; Cerqueira, D. A.; Assunção, R. M. N.; Ribeiro, E. A. M.; Poletto, P.; Zeni, M., Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed doi:10.1016/j.carbpol.2010.01.012.

30. Delanaye, P.; Lambermont, B.; Dogne, J. M.; Dubois, B.; Ghuysen, A.; Janssen, N.; Desai, T.; Kolh, P.; D'Orio, V.; Krzesinski, J. M., Confirmation of high cytokine clearance by hemofiltration with a cellulose triacetate membrane with large pores: an in vivo study. *International Journal of Artificial Organs* 2006, 29, (10), 944-948.
31. Duarte, A. P.; Bordado, J. C.; Cidade, M. T., Cellulose acetate reverse osmosis membranes: Optimization of preparation parameters. *Journal of Applied Polymer Science* 2007, 103, (1), 134-139.
32. Ismail, A. F.; Hassan, A. R., The deduction of fine structural details of asymmetric nanofiltration membranes using theoretical models. *Journal of Membrane Science* 2004, 231, (1-2), 25-36.
33. Kalocheritis, P.; Vlamis, I.; Belesi, C.; Makriniotou, I.; Zerbala, S.; Savidou, E.; Zorbas, S.; Arvanitis, N.; Iatrou, C., Residual blood loss in single use dialyzers: Effect of different membranes and flux. *International Journal of Artificial Organs* 2006, 29, (3), 286-292.
34. Edgar, K.J. Cellulose esters in drug delivery. *Cellulose* 2007, 14, 49 – 64.
35. Schaffazick, S.R.; Guterres, S.S.; Freitas, L.L.; Pohlmann, A.R., Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticles systems for drug administration. *Química Nova* 2003, 26, 726 – 737.
36. Lide, D. R., Physical Constants of Organic Compounds. 88.ed. Boca Raton: CRC, 2007. 2640 p. 27 v. ISBN 978-0849304880, Disponível em: <http://www.hbcnetbase.com> HBCPnetbase.
37. Granberg, R. A.; Rasmuson, A. C. Solubility of paracetamol in pure solvents. *J. Chem. Eng. Data*, v. 44, n. 6, p. 1391-1395, 1999. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/jceaax/1999/44/i06/abs/je990124v.html>>. Acesso em: 06 Jan 2008. doi: 10.1021/je990124v.
38. O'Donnell, P.B.; McGinity, J.W., Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997, 28, 25 – 42.
39. Vieira, R. G. P.; Rodrigues Filho, G.; Assunção, R. M. N.; Meireles, C. S.; Vieira, J. G.; de Oliveira, G. S., Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose. *Carbohydrate Polymers* 2007, 67, (2), 182-189.

40. ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas – NBR 7730- Pasta celulósica - Determinação da viscosidade em solução de cuproetilenodiamina (CUEN) com viscosímetro do tipo capilar.
41. Rodrigues, G.; da Cruz, S.F.; Pasquini, D.; Cerqueira, D.A.; Prado, V.S.; Assunção, R.M.N., Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. *Journal of Membrane Science* 2000, 177,(1-2)225-231
42. Steinmeier, H. Acetate manufacturing, Process and Technology. *Macromol. Symp.* 2004, 208, 49-60.
43. Fischer, S.; Thümmeler, K.; Volkert, B.; Hettmich, K.; Schmidt, I.; Fischer, K. Properties and application of cellulose acetate. *Macromol. Symp.* 2008, 262, 89-96.
44. Ventorin, G.; Caraschi, J.C.; Colodette, J.L.; Gomide, J.L. A influência dos Ácidos Hexenurônicos no rendimento e na branqueabilidade da polpa Kraft. *Química Nova* 2009, 32, 373 – 377.
45. Xiao, B.; Sun, X.F.; Runcang, S., Chemical, structural and thermal characterization of alkali-soluble lignin and hemicelluloses and cellulose from maize stems, rye straw and rice straw. *Polymer Degradation and Stability* 2001, 74, 307 – 315.
46. Tamanini, C.; Hauly, M.C.O. Resíduos agroindustriais para produção biotecnológica de xilitol Semina: *Ciências Agrárias*, Londrina. 2004, 25, 315-330.
47. Pandey, K.K.; Pitman, A.I. FTIR studies of the changes in wood chemistry following decay by brown-rot and white-rot fungi. *Int. Biodet. Biodegr.* 2003, 52, 151- 160.
48. Tejado, A.; Peña, C.; Labidi, J.; Echeverria, J. M.; Mondragon, I., Physico-chemical characterization of lignins from different sources for use in phenol-formaldehyde resin synthesis. *Bioresource Technology* 2007, 98, (8), 1655-1663.
49. Adebajo, M.O., Frost, R. L. Infrared and ^{13}C MAS nuclear magnetic resonance spectroscopy study of acetylation of cotton. *Spectrochimica Acta Part A* 2004, 60, 449.
50. Sudhamani, S.R.; Prasad, M. S.; Udaya Sankar, K. DSC and FTIR studies on Gellan and Poly vinyl alcohol (PVA) blends films. *Food Hydrocolloids* 2003, 17, 245 – 250.
51. Wang, S.L.; Lin, S.Y.; Wei, Y. S., Transformation of metastable forms of acetaminophen studied by thermal Fourier transform infrared (FT-IR) microspectroscopy. *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50, (2), 153-156.

52. Shaikh, H. M.; Pandare, K. V.; Nair, G.; Varma, A. J., Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: Novel use of residual hemicellulose as plasticizer. *Carbohydrate Polymers* 2009, 76, (1), 23-29.

53. Castro, A.D.; Vicente, J.A.; Mourão, S.C.; Bueno, J;H.F.; Evangelista, R.C.; Gremião, M.P.D. Efeito da concentração do amido de milho na liberação de Paracetamol de comprimidos. *Revista Brasileira de ciências farmacêuticas* 2003, 39, 289 – 297.