

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

MIRELE COSTA NEVES

**ESTUDO DA OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE  
MICRO/NANOPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE PARA  
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS DE  
ADMINISTRAÇÃO ORAL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAMPO MOURÃO

2019

MIRELE COSTA NEVES

**ESTUDO DA OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE  
MICRO/NANOPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE PARA  
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS DE  
ADMINISTRAÇÃO ORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação, apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Licenciatura em Química, do departamento Acadêmico de Química – DAQUI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientadora: Profª. Dra. Rafaelle B. Romero

CAMPO MOURÃO

2019



Ministério da Educação  
**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO  
PARANÁ**

Câmpus Campo Mourão  
Diretoria de Graduação e Educação Profissional  
Departamento Acadêmico de Química - DAQUI  
Curso de Licenciatura em Química

---



## TERMO DE APROVAÇÃO

# **ESTUDO DA OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICRO/NANOPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL**

por

**MIRELE COSTA NEVES**

Este trabalho foi apresentado em 09 de julho de 2019 como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Química. A Candidata foi argüida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação a Banca Examinadora considerou o trabalho APROVADO.

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Daniela Aline Barancelli  
(UTFPR)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Leila Cottet  
(UTFPR)

---

Prof. Mrs. Adriano Lopes Romero  
(UTFPR)  
Co-orientador

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rafaele Bonzanini Romero  
(UTFPR)  
Orientadora

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por ser minha estrutura durante os anos de estudos diante das dificuldades, mas também das conquistas e do aprendizado que a vida acadêmica me proporcionou não só em âmbito profissional, mas também como pessoa.

Agradeço aos meus pais, Marenilda e Valdir, e as minhas irmãs Helen e Nicole, por todo o incentivo que me deram durante à faculdade, até mesmo nos momentos em que pensei em desistir, sempre me incentivado a estudar e ter forças para seguir em frente.

Aos meus amigos, quase irmãos, da cidade que deixei para poder seguir os estudos, pelos longos anos de amizade, compreensão e principalmente paciência nesses últimos anos em que acabei estando ausente.

Aos amigos novos que fiz na universidade, que durante esses anos de estudos foram a minha família, primeiramente pela amizade, sinceridade, companheirismo, pelas alegrias em todos esses anos de convivência, e dos próximos que virão, vocês são incríveis, amo vocês.

Em especial ao meu namorado Guilherme, e família, que chegou ao final do ciclo da minha graduação, mas que foi um presente maravilhoso que apareceu no momento certo, e me deu todo o apoio, amor e carinho para que o fim dessa caminhada fosse mais fácil e mais feliz. Sou muito grata por ter você ao meu lado sempre.

Agradeço a minha orientadora Profª. Dra. Rafaelle B. Romero, pela dedicação, atenção, paciência que teve em todos os momentos como orientadora e amiga. Obrigada pelos conhecimentos compartilhados, pela ajuda nos anos de graduação, nos projetos de iniciação científica e na execução deste trabalho de conclusão de curso. Obrigada, pelo carinho de mãe que teve comigo ao longo desses anos.

Ao professor Adley F. Rubira e as alunas Thelma, Kamila e Vanessa, da Universidade Estadual de Maringá, pela oportunidade na utilização dos equipamentos necessários para a obtenção dos materiais deste trabalho e caracterização dos mesmos.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná pela oportunidade de ter uma graduação de qualidade.

A todos que foram e também aos que não foram citados, mas que me apoiaram direta ou indiretamente, os meus mais sinceros agradecimentos.

## RESUMO

NEVES, Mirele, C. Estudo da obtenção e caracterização de micro/nanopartículas de acetato de celulose para liberação controlada de substâncias bioativas de administração oral. TCC (Curso de Licenciatura em Química). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2019.

Na busca de novos meios de transporte de substâncias bioativas, tais como os fármacos, que visam minimizar a quantidade de substância administrada, destacam-se como promissores as micro/nanopartículas. As micro/nanopartículas são preparadas com a utilização de polímeros biodegradáveis ou sintéticos. Dentre os polímeros naturais mais utilizados, o acetato de celulose se destaca por apresentar características promissoras para a obtenção das micro/nanopartículas. Novos meios de administração como os micro/nanoestruturados têm sido investigados no sentido de diminuir os efeitos colaterais dos métodos de administração convencionais. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo estudar metodologias de obtenção de micro/nanopartículas produzidas a partir do polímero acetato de celulose para o encapsulamento de substâncias bioativas visando a administração oral, que é a via de maior aceitação entre médicos e pacientes. Obteve-se micro e nanopartículas, que foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura, microscopia eletrônica de transmissão, nanoplus e através do software size meter, observando a formação de esferas com tamanho médio entre 1000  $\mu\text{m}$  para as micropartículas e de 100 - 800 nm para as nanopartículas. Observamos também que houve a incorporação do fármaco paracetamol nas micro/nanopartículas partindo de um estudo de liberação no equipamento de espectrofotometria Uv/Vis.. Com esse estudo foi possível perceber que, as substâncias bioativas (paracetamol e os derivados do ácido cinâmico) estudadas mostraram-se promissoras para serem utilizadas nessas morfologias de carreadores de fármacos. Sendo assim, os resultados demonstraram que este tipo de material possui grande potencial de aplicação para sistemas de via oral de fármacos.

**Palavras Chave:** Obtenção de micro/nanopartículas. Polímero. Substâncias bioativas.

## ABSTRACT

NEVES, Mirele, C. Study of Obtaining and Characterizing Cellulose Acetate Micro/Nanoparticles for Use as a Route Oral Administration of New Controlled Release Drugs. TCC (Graduation in Chemistry). University Technological Federal of Paraná, Campo Mourão, 2019.

In the search for new transport media and drugs and bioactives that target only a quantity of administered substance, stand out the promising as forms of micro/nanoparticles. These machines can be used as biodegradable or synthetic polymers. The most commonly used natural polymers, cellulose acetate, stand out because they present promising characteristics for these forms. New means of administration such as micro/nanostructured are highly sought after. In this context the present work had as its theme the best methodology for the search of micro/nanoparticles as an oral route for the administration of new drugs. In this way, it was evaluated as living methodologies for the structures, morphological properties. Micro and nanoparticles were presented, which were characterized by scanning electron microscopy, with a mean of 1000 microns for microparticles and 100-800 for nanoparticles. We also observed that there was a drug incorporation in the micro/nanoparticles starting from a release study. Whith this study it was possible to perceive how thw bioactive measures studied were promising for the different dosage forms. Thus, the results demonstrated that this type of material has great potential of application for oral drug systems.

**Keywords:** Obtaining nanoparticles. Polymers. Bioactive compounds.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplos de nanoesfera (sistema matricial) e nanocápsula (sistema reservatório).	18
Figura 2 - Representação das principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente. ....	19
Figura 3 - Fotografia das etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente para o Método 1: (a) solução do surfactante, (b) emulsão e (c) produto obtido. ....	26
Figura 4 - Esquema dos processos de obtenção das micro/nanopartículas pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente pelo Método 3. ....	28
Figura 5 – Fotografia do programa <i>Size Meter</i> utilizado para a determinação do tamanho médio das micro/nanopartículas obtidas experimentalmente. ....	31
Figura 6 - Fotografia das amostras obtidas pelos experimentos: (a) Exp. 1 e (b) Exp. 3, obtidos pelo Método 1. ....	33
Figura 7 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp. 8 obtido pelo Método 1. ....	33
Figura 8 - Fotografia das amostras obtidas pelo Exp. 9 obtidas pelo Método 1. ....	34
Figura 9 - Fotografia das amostras obtidas pelos experimentos: (a) Exp. 1 e (b) Exp. 2, obtidos pelo Método 2. ....	35
Figura 10 - Micrografias de MEV da amostra preparada pelo Exp. 3 obtida pelo Método 2. ....	35
Figura 11 – Microscopia Ótica (MO) das amostras obtidas pelos experimentos: (a)Exp. 4 e (b) Exp.5, obtidas pelo Método 2. ....	36
Figura 12 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp.4 obtida pelo Método 2. ....	36
Figura 13 - Fotografias da amostra preparada no Exp. 6 obtida pelo Método 2. ....	37
Figura 14 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp.7 obtida pelo Método 2. ....	38
Figura 15 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp.8 obtida pelo Método 2. ....	39
Figura 16 - Gráfico de distribuição de tamanho das microesferas preparadas nos Exp.1 obtida pelo Método 3. ....	40
Figura 17 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp.2 obtido pelo Método 3. ....	40
Figura 18 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas no Exp.3 obtidas pelo Método 3. ....	41
Figura 19 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.3 obtidas pelo Método 3. ....	42

Figura 20 - Micrografias de TEM das micropartículas preparadas no Exp.3 obtidas pelo Método 3.....	42
Figura 21 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.4 obtidas pelo Método 3. ....	43
Figura 22 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas no Exp.5 obtidas pelo Método 3.....	43
Figura 23 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.5 obtidas pelo Método 3. ....	44
Figura 24 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas no Exp.6 obtidas pelo Método 3.....	44
Figura 25 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.6 obtidas pelo Método 3. ....	45
Figura 26 - Micrografias de MEV das amostras preparada pelo experimento Exp. 9 obtidas pelo Método 3. ....	46
Figura 28 - Micrografias de MEV das amostras preparada pelo experimento Exp. 10 obtidas pelo Método 3. ....	48
Figura 29 - Gráfico de distribuição de tamanho das nanopartículas preparadas no Exp.9 obtidas pelo Método 3. ....	48
Figura 32 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp. 11 obtidas pelo Método 3. ....	50
Figura 33 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp.12 obtidas pelo Método 3.....	51
Figura 34 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.12 obtidas pelo Método 3. ....	52
Figura 35 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp. 13 obtidas pelo Método 3.....	53
Figura 36 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp. 13 obtidas pelo Método 3. ....	53
Figura 37 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp. 14 obtidas pelo Método 3.....	54
Figura 38 - Gráfico de distribuição de tamanho das microesferas preparadas nos Exp. 14 obtidas pelo Método 3. ....	55
Figura 39 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda do paracetamol e Curva de calibração do paracetamol ( $\lambda = 307 \text{ nm}$ ). ....	56



Figura 41 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda para as microesferas de CA puro do Exp. 6 obtidas pelo Método 1. ....	57
Figura 42 - Curva de liberação do paracetamol das micropartículas de CA, Exp 3, obtidas pelo método 2: (a) fluido de simulação gástrica (pH = 1,2) e (b) fluido de simulação intestinal (pH = 7,4).....	58
Figura 43 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda das nanopartículas de CA com cinamato de eugenila, Exp. 13, obtidas pelo Método 3, em fluido de simulação intestinal (pH = 7,4). ....	61
Figura 44 - Curva de liberação das nanopartículas de CA com ácido cinâmico e cinamato de eugenila, obtidos no comprimento de onda de 320 nm, em fluidos de simulação intestinal. ...	61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis utilizadas para a obtenção de micro e/ou nanopartículas utilizando o Método 1.....	26
Tabela 2 - Variáveis utilizadas para a obtenção de micro e/ou nanopartículas utilizando Método 2.....	27
Tabela 3 - Variáveis utilizadas para a obtenção de micro e/ou nanopartículas utilizando Método 3.....	29

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Representação estrutural do ácido cinâmico e dos derivados utilizados nesse trabalho. ....	59
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACN</b>	Ácido Cinâmico
<b>CA</b>	Acetato de Celulose
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio
<b>CNE</b>	Cinamato de Eugenila
<b>CNT</b>	Cinamato de Timila
<b>CNV</b>	Cinamato de Vanilina
<b>DSS</b>	Dodecilsulfato de Sódio
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>Exp.</b>	Experimento
<b>FA</b>	Fase Aquosa
<b>FA1</b>	Fase Aquosa Um
<b>FA2</b>	Fase Aquosa Dois
<b>FO</b>	Fase Orgânica
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>MET</b>	Microscopia eletrônica de Transmissão
<b>MEV</b>	Microscopia Eletrônica de Varredura
<b>MO</b>	Microscopia Ótica
<b>PEG</b>	Polietilenoglicol
<b>pH</b>	Índice Potencial Hidrogênico
<b>PVA</b>	Poli(álcool vinílico)
<b>TW80</b>	Tween 80
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta - Visível

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO TEÓRICA</b> .....	17
2.1 SISTEMAS TERAPÊUTICOS MICRO/NANOENCAPSULADOS .....	17
2.2 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS .....	20
2.3 POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS/BIOCOMPATÍVEIS .....	21
2.4 ACETATO DE CELULOSE .....	22
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	24
3.1 OBJETIVO GERAL .....	24
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	24
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	25
4.1 OBTENÇÃO DAS MICRO E/OU NANOPARTÍCULAS .....	25
4.1.1 Método 1.....	25
4.2.1 Método 2 .....	27
4.3.1 Método 3 .....	28
4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS .....	30
4.2.1 Caracterização Morfológica.....	30
4.2.2 Distribuição do Tamanho de Partícula.....	30
4.2.3 Liberação Controlada.....	31
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	32
5.1 MÉTODO 1 .....	32
5.2 MÉTODO 2 .....	34
5.3 MÉTODO 3 .....	39
5.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA .....	55
5.4.1 Substância Bioativa Modelo.....	55
5.4.2 Substâncias Bioativas.....	58
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	62
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos e com o avanço tecnológico, novos meios de obtenção de fármacos vem sendo utilizados, sendo eles associados à nanotecnologia em sistemas carreadores de fármacos com caracterização de sistemas em escalas nanométricas ou micrométricas, tais sistemas tem como propósito o sistema de liberação controlada, prometendo diminuir as doses da medicação e aumentar o efeito terapêutico do mesmo (FAHNING e LOBÃO, 2011).

A nanotecnologia é utilizada nas mais diversas áreas e a mesma está diretamente ligada à produção de novos carreadores de fármacos, possuindo um desempenho terapêutico mais avançado o qual é capaz de atuar de forma mais direcionada, proporcionando uma maior seletividade, diminuindo por consequência a ocorrência da toxicidade que os mesmos possuem. Esses novos fármacos podem atuar em doenças específicas, podendo ser infecciosa, virustática, parasitárias, tumorais, e outras, devido a eficiência que o mesmo promete.

Esses métodos de administração são baseados no encapsulamento de fármacos em várias formas como nanocápsulas, microcápsulas, microesfera poliméricas ou proteicas. Estas, por sua vez, liberam o fármaco, já no interior do organismo, em pequenas doses diárias que são projetadas para liberar o composto ativo de forma controlada, de acordo com a forma que foi projetada, durante dias, semanas ou meses, passando por vários fatores (eliminação de primeira passagem, ligações a proteínas, ligações a outros tecidos, etc.), os quais podem interferir com a biodisponibilidade e chegando a circulação sistêmica inalterada, pronta para interagir com seus sítios de ação (PARVEEN et al., 2012; SCHAFFAZICK et al., 2003). Para que esses fármacos sejam direcionados à tecidos, órgãos afetados de forma mais eficaz, utiliza-se de transportadores capazes de atender as especificidades dessa tecnologia.

Os sistemas liberadores de substâncias bioativas têm sido considerados uma alternativa revolucionária para substituir os sistemas convencionais de administração de fármacos. Estes sistemas oferecem inúmeras vantagens quando comparados aos sistemas convencionais.

Os polímeros são materiais que possuem uma versatilidade em relação as possíveis aplicações. Polímeros naturais, modificados, ou sintetizados em laboratório, podem ser utilizados na área farmacêutica para a formulação de novos fármacos, atuando como transportadores e moduladores para que a liberação do fármaco ocorra de forma direcionada

nos sítios específicos do organismo, podendo os mesmos atuar com a liberação convencional de fármaco ou a liberação modificada (VILANOVA et al., 2010).

O acetato de celulose (CA) é uma matriz polimérica muito utilizada em indústrias de embalagens e de materiais plásticos, devido sua transparência e sua facilidade de processabilidade e obtenção, pois é um polímero que pode ser produzido pela acetilação da celulose por rota homogênea ou heterogênea. O acetato de celulose possui habilidade para a formação de micro/nanopartículas, visto que um grupo de pesquisadores produziu micropartículas de acetato de celulose obtido a partir da celulose extraída das fibras do caroço de manga. Este polímero além de ter estabilidade térmica alta, pode ser bem rígido, possuir baixa toxicidade, elevada permeação à água e compatibilidade com vários agentes ativos.

As micro/nanopartículas biodegradáveis podem ser produzidas através de diferentes métodos, como por exemplo, evaporação/extração de solvente, *spray-drying*, fluidos supercríticos, polimerização em emulsão, entre outros, porém, são mais frequentemente preparadas utilizando a técnica de emulsão (PAL et al., 2011).

Outro desafio para a pesquisa e desenvolvimento na área farmacêutica, em especial na terapêutica antirretroviral, consiste em diminuir a toxicidade e as reações adversas aos medicamentos, baixa biodisponibilidade dos fármacos devido a propriedades físico-químicas desfavoráveis e resistência dos vírus aos fármacos utilizados. Para contornar estes problemas, vários grupos de pesquisas vêm estudando o encapsulamento de fármacos antirretrovirais em matrizes poliméricas para liberação controlada (SEREMETA et al., 2013; YANG et al., 2013; ZHANGA et al., 2013; PATTNAIK et al., 2012; SHARMA et al., 2010; SHAIK et al., 2008).

Sharma et al. (2012) reportaram sobre os inconvenientes da administração convencional de fármacos antirretrovirais e da necessidade de formular melhores sistemas para liberação de fármacos. Segundo estes autores, os novos sistemas de liberação de fármacos têm provado ser a melhor abordagem para melhorar a eficácia dos antivirais, aumentar a adesão de pacientes e diminuir os efeitos adversos. Estes sistemas têm diminuído a dose terapêutica e diminuído a duração do tratamento, conduzindo a um tratamento mais custo-efetivo. As abordagens de liberação de fármacos, fazem uso de niosomas, microesferas, microemulsões, nanopartículas, que podem ser utilizadas no tratamento de várias infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

No contexto apresentado, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo sistemas baseados em polímeros biodegradáveis/biocompatíveis (amido, quitosana e acetato de celulose) para liberação controlada de substâncias bioativas (anticancerígenos e

antirretrovirais). Desta forma, este trabalho tem como objetivo estudar a influência da massa de polímero e o tipo de solvente e de surfactante na obtenção de micropartículas de CA produzidas empregando a técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente.



## 2 REVISÃO TEÓRICA

### 2.1 SISTEMAS TERAPÊUTICOS MICRO/NANOENCAPSULADOS

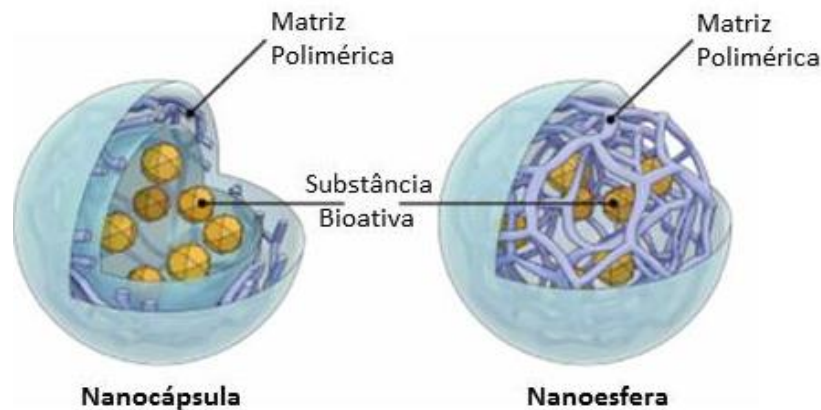
O termo micropartículas e nanopartículas são bastante genérico, sendo usado de acordo com o tamanho da partícula a que se está referindo, ou seja, partículas com tamanho menor que 1  $\mu\text{m}$  com dimensões físicas de  $10^{-9}$  metros são atribuídas as nanopartículas, já as que possuem dimensão de  $10^{-6}$  metros são consideradas micropartículas (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

O estudo e obtenção de partículas em estruturas micro/nano estão atrelados ao sistema de liberação controlada de um fármaco, o qual pode contribuir muito para o avanço da saúde humana (PARVEEN et al, 2012).

As nanopartículas são promissores liberadores de fármacos, principalmente as constituídas por polímeros biodegradáveis, devido às suas potencialidades terapêuticas, à maior estabilidade nos fluidos biológicos e de armazenamento. Esses sistemas de liberação apresentam características tais como; a) maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz; b) diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação; c) natureza e composição dos veículos variada e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bio-inativação prematura); d) administração segura (sem reações inflamatórias locais) e menor número de doses; e) direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas; f) tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas (ZHANGA et al., 2013; WILCZEWSKA et al., 2012).

Entre as micro/nanopartículas aplicadas à liberação de fármacos incluem-se as micro/nanocápsulas e as micro/nanoesferas, as quais diferem entre si segundo a composição e organização estrutural representada na Figura 1.

**Figura 1 - Exemplos de nanoesfera (sistema matricial) e nanocápsula (sistema reservatório).**



Fonte: Adaptada de Giancarlo Suffredini (2013).

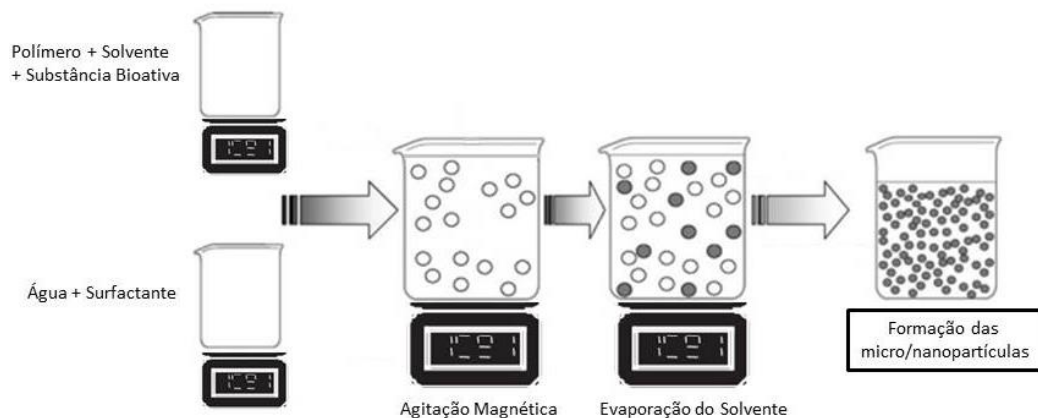
As nanocápsulas constituem os chamados sistemas do tipo reservatórios, onde é possível se identificar um núcleo diferenciado, que pode ser sólido ou líquido, encontrando-se o fármaco envolvido por uma membrana, geralmente polimérica, isolando o núcleo do meio externo. Por outro lado, as nanoesferas, são sistemas matriciais, onde o fármaco encontra-se homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica. Desta forma, obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado (BRAMBILLA et al, 2013).

Medicamentos micro/nanoestruturados apresentam alto desempenho em casos específicos (tratamento de câncer ou doenças infecciosas), podendo essas doses serem liberadas em quantidades programadas dependendo de cada necessidade, assumindo a função de serem transportadores responsáveis por atingir os sítios de ação, proporcionando maior seletividade, baixa toxicidade e degradação lenta (VILANOVA, ORÉFICE e CUNHA, 2010).

Estes sistemas, em especial os materiais em nanoescala, têm sido reportados por apresentarem promissoras aplicações no setor industrial e farmacêutico. Paralelamente, observa-se que pesquisas continuam sendo realizadas pelas indústrias farmacêuticas e pela academia no intuito de buscar novas substâncias bioativas, que apresentem efeito farmacológico mais acentuado e/ou que apresentem menor efeito colateral. No entanto, apesar da extensa pesquisa nas áreas mencionadas, algumas doenças, como o câncer e a AIDS, ainda não possuem adequados sistemas para liberação controlada de fármacos convencionais e/ou de substâncias bioativas com potencial atividade farmacológica (MOJAVER e KHEIRI, 2015).

As micropartículas são mais frequentemente preparadas utilizando a técnica de emulsão miniemulsificação/evaporação do solvente. A emulsão é um sistema contendo dois líquidos imiscíveis onde um dos quais está disperso no outro na forma de pequenas gotículas. De um modo geral, este método está baseado na dissolução de um fármaco ou substância bioativa, juntamente com um polímero, em determinado solvente, seguida pela adição, sob agitação constante, de um não-solvente à mistura. O não solvente causa à precipitação do polímero ou pode ocorrer também à separação de fases. A metodologia descrita pode ser observada na figura 2 (PAL *et al.*, 2011).

**Figura 2 - Representação das principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente.**



Fonte: Adaptado de Reis et al. (2006).

Quando as nanopartículas são preparadas, existem diversos fatores que são essenciais para a determinação do tamanho da partícula, tais como o tipo e a concentração do surfactante utilizado, a polaridade do solvente, a concentração do polímero, além da relação que existe entre a fase interna do sistema e a fase externa, como o tipo, a eficiência de agitador e a velocidade de evaporação do solvente (MOURA-HUERTAS et al, 2010; SOPPIMATH et al., 2001).

As nanopartículas apresentam maior área superficial devido seu tamanho pequeno, sendo assim, o fármaco ou substância bioativa incorporados na superfície das nanopartículas, podem fazer com que a liberação dos compostos ocorra de forma mais rápida, e não de maneira prolongada como é o esperado. As partículas de diâmetro maiores possuem núcleos que conseguem englobar mais substâncias boativas/fármacos levando a liberação mais lenta

do ativo. Existe a necessidade do controle do tamanho da partícula para que ocorra a liberação de maneira controlada e prolongada (SINGH e LILLARD, 2009).

## 2.2 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Segundo Lopes (2005), a investigação de sistemas que buscam condicionar a velocidade e o local de liberação de fármacos tem sido amplamente estudados, isso porque, os sistemas de liberação controlada requerem administração menos frequente do medicamento em relação às outras formas (LOPES, 2005).

Os dispositivos de liberação controlada tem sido um dos mais estudados, pois essa tecnologia aliada à nanotecnologia pode ser vista como a criação de materiais funcionais, dispositivos e sistemas através do controle da matéria na escala de nanômetros, implicando em sistemas que apresentem novos fenômenos e propriedades, que são dependentes do tamanho, como a super plasticidade devido à alta área superficial destas partículas.

Tratando-se de sistemas de liberação controlada podemos citar três, das quais estuda-se o desempenho dos medicamentos tradicionais, disponíveis há muitos anos no mercado, responsáveis pela liberação imediata do fármaco e de fácil obtenção, o Sistema de Liberação de Fármaco (SLF) ou *Drug Delivery System* (DDS), que aumenta a disponibilidade biológica e diminui a ação colateral e toxicidade do fármaco por meio de princípios biológicos e químicos, e o terceiro Sistema em questão trata-se de medicamentos com desempenho terapêutico avançados pautados na micro e nanotecnologia (ZHANGA et al., 2013; PARVEEN et al., 2012).

O princípio básico desse sistema de liberação quando incorporado em nanopartículas, por exemplo, é que os polímeros biodegradáveis quando em contato com os sistemas biológicos e através da ação de fatores físico, químicos e como: pH, temperatura, ação enzimática, entre outros, vão sendo distribuídos (liberados) lentamente ao organismo, fazendo com que frações pré-determinadas do composto farmacológico ativo sejam liberadas lentamente e gradualmente.

Os sistemas para liberação de fármacos podem ser utilizados nas diferentes vias de administração (via oral, nasal, retal, sublingual e cutânea). Entre estas vias, a via mais utilizada é de ingestão oral, onde os fármacos são absorvidos no trato gastrointestinal. Essa

via apresenta vantagens como a de fácil administração, baixo custo, e boa aceitação pelos pacientes se comparado à outras vias de administração (PEREIRA, 2007).

Os métodos convencionais de administração oral de fármacos podem apresentar alguns problemas, devido sua imediata liberação e rápida neutralização do efeito farmacológico. Na administração via oral, para que se alcancem níveis adequados do fármaco na corrente sanguínea, o medicamento é administrado em curtos intervalos de tempo. Porém, com esta prática pode-se observar dificuldades de absorção, provocadas muitas vezes pelo pH ou substâncias enzimáticas presentes nos órgãos, como estômago ou intestino, diminuindo então a biodisponibilidade do fármaco (SAWAMURA & FRANCO, 2004).

Nestes sistemas, o fármaco está ligado a um transportador (carreador), que é o responsável por 'contornar as propriedades físico-químicas limitantes dos fármacos encapsulados, melhorando, desta forma, a farmacodinâmica (potencialização do efeito terapêutico), farmacocinética (controle da absorção) e os efeitos toxicológicos (redução da toxicidade local e sistêmica) dos mesmos (PARVEEN et al., 2012; SCHAFFAZICK et al., 2003).

Os sistemas de liberação controlada possuem dois objetivos principais: manter constante a concentração plasmática de uma determinada substância bioativa na corrente sanguínea, assegurando uma maior biodisponibilidade, e reduzir os efeitos colaterais, realçando, assim, a adesão do paciente ao tratamento com um menor número de dosagens requeridas (LOPES et al., 2005).

Portanto, a melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada depende da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão alvo. Dentre as várias opções para produção de sistemas liberadores de fármacos, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tais funções (LOPES et al., 2005).

### 2.3 POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS/BIOCOMPATÍVEIS

Os polímeros são uma classe de materiais excipientes com grande aplicação na área farmacêutica e outras diversas áreas, podendo ser polímeros naturais, modificados ou sintéticos, utilizados como moduladores e direcionadores para a liberação do fármaco em

sítios de ação, sendo esta liberação de forma convencional ou controlada (ZHANGA et al., 2013; PARVEEN *et al.*, 2012).

A natureza dos polímeros empregados em sistemas de liberação de fármacos influencia significativamente no tamanho e no perfil de liberação do sistema. Existe um crescente interesse pelos polímeros biodegradáveis na aplicação como sistemas de liberação, tendo como principais critérios na seleção deste polímero a biodisponibilidade, biocompatibilidade e a sua velocidade de degradação. A biodegradabilidade do polímero utilizado é também um atributo bastante explorados pelas indústrias, pois é muito interessante que o material após ter cumprido sua função desapareça sem a necessidade de intervenção (VILLANOVA et al., 2010). Os biopolímeros mais estudados são: poli(ácido lático), poli(hidroxibutirato), poli(succinato de butileno), policaprolactona, poliésteres, celulose, colágeno, alginato de sódio e a quitosana (ZHANGA et al., 2013; PARVEEN *et al.*, 2012; VASCONCELLOS et al., 2011; MARTINS et al., 2012), entre outros.

Um polímero que também apresenta as características necessárias para a fabricação de nanopartículas para a liberação controlada, além de ser biocompatível e biodegradável (RUIZ-HITZKY et al., 2005; RAY et al., 2005), é o acetato de celulose (CA) possui compatibilidade com uma série de agentes ativos e habilidade para a formação de micro e nanopartículas (EDGAR, 2007).

## 2.4 ACETATO DE CELULOSE

O acetato de celulose (CA) é uma matriz polimérica muito utilizada em indústrias de embalagens e de materiais plásticos, devido sua transparência e sua facilidade de processabilidade e obtenção, pois é um polímero que pode ser produzido pela acetilação da celulose por rota homogênea ou heterogênea, usando ácido acético como solvente ácido sulfúrico como catalisador, e anidrido acético como agente acetilante (MEIRELES, 2007). O acetato de celulose possui habilidade para a formação de micro/ e ou nanopartículas além de ter estabilidade térmica alta, ser bem rígido, possuir baixa toxicidade, elevada permeação à água e compatibilidade com vários agentes ativos (EDGAR, 2007).

RODRIGUES et al., (2009) produziu o acetato de celulose a partir do bagaço de cana-de-açúcar, posteriormente prepararam membranas de CA para o aprisionamento e liberação controlada do antibiótico doxiciclina. Este mesmo grupo de pesquisadores (CRUZ

et al., 2011) também produziu micropartículas de acetato de celulose obtido a partir da celulose extraída das fibras do caroço de manga para liberação controlada do paracetamol. Os resultados obtidos mostram a viabilidade de produzir matrizes microparticuladas para incorporação de fármacos a partir de fontes celulósicas alternativas.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Buscando contribuir no avanço da tecnologia de novos fármacos o presente trabalho busca realizar o estudo da melhor metodologia para a obtenção de micro/nanopartículas de acetato de celulose pura e incorporadas com substância bioativas (paracetamol, naproxeno e com derivados do ácido cinâmico), como proposta para a utilização como via de administração oral de novos fármacos de liberação controlada.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudar a melhor metodologia para a obtenção das micro/nanopartículas;
2. Obter micro/nanopartículas a base de acetato de celulose puro;
3. Obter micro/nanopartículas a base de acetato de celulose contendo paracetamol, ácido cinâmico e os derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina;
4. Estudar propriedades morfológicas dos materiais obtidos;
5. Realizar o estudo cinético de liberação das micro/nanopartículas obtidas através de medidas de espectrofotometria UV-Vis.



## 4 METODOLOGIA

A matriz polimérica utilizada nesse trabalho foi o acetato de celulose (CA) da *Sigma-Aldrich*, com massa molar de  $M_n = 30.000 \text{ g.mol}^{-1}$  e grau de substituição de 2,5. Os solventes utilizados foram: clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) e diclorometano (DCM) adquiridos da Synth. Os surfactantes utilizados foram: polietilenoglicol (PEG), dodecilsulfato de sódio (DSS), Tween 80 (TW80) e poli(álcool vinílico) (PVA), todos adquiridos da *Sigma-Aldrich*.

### 4.1 OBTENÇÃO DAS MICRO E/OU NANOPARTÍCULAS

Três métodos foram utilizados na obtenção das micro e/ou nanopartículas de CA utilizando a técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente.

A influência da massa de polímero e tipo de solvente e de surfactante foi investigada na obtenção de micro e/ou nanopartículas de CA no Método 1.

O Método 2 é a otimização do Método 1, onde foi estabelecido o solvente DCM e o surfactante TW 80, nesse método foi inserida uma nova fase onde incorporou os fármacos paracetamol e/ou naproxeno.

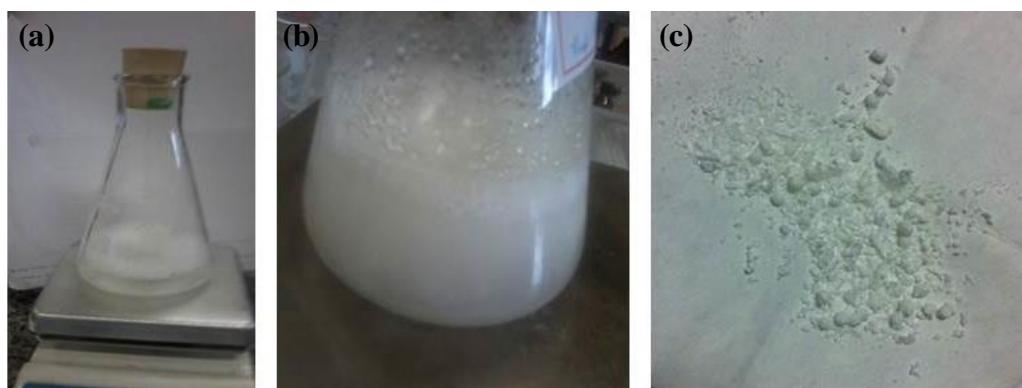
O Método 3 é a otimização do Método 2, onde foi investigada a utilização do agitador ultrassom de ponta. Foi mantido o DCM como solvente, foi utilizado o surfactante PVA e houve a incorporação do ácido cinâmico (ACN) e seus derivados CNE, CNT, e CNT em diferentes experimentos.

#### 4.1.1 Método 1

A fase orgânica (FO) foi preparada, sob agitação magnética por 24h, utilizando clorofórmio ou diclorometano e diferentes porcentagens em massa de CA. A fase aquosa (FA) utilizada foi preparada pela dissolução em água de um surfactante (polietilenoglicol, dodecilsulfato de sódio ou Tween 80) sob agitação magnética, Figura 3(a). Após 10 minutos nessas condições, a fase orgânica foi adicionada à fase aquosa e a agitação foi mantida até a

evaporação total do solvente orgânico, à temperatura controlada de 40 °C, Figura 3(b). O produto obtido foi filtrado, lavado com água e seco a temperatura controlada, obtendo-se assim um pó branco, Figura 3(c). Foram realizados nove experimentos descritos na Tabela 1.

**Figura 3 - Fotografia das etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente para o Método 1: (a) solução do surfactante, (b) emulsão e (c) produto obtido.**



Fonte: Autoria própria (2019).

**Tabela 1 - Variáveis utilizadas para a obtenção de micro e/ou nanopartículas utilizando o Método 1.**

Exp.	Fase Orgânica (FO)			Fase Aquosa (FA)		
	Massa de CA (mg)	Volume de solvente (mL)	Tipo de Solvente	Volume de água (mL)	Massa de Surfactante (g)	Tipo de Surfactante
1	100	15	CHCl <sub>3</sub>	100	1,5	PEG
2	100	15	CHCl <sub>3</sub>	100	1,5	DSS
3	100	15	DCM	100	1,5	PEG
4	100	15	DCM	100	1,5	DSS
5	300	15	DCM	100	1,5	PEG
6	300	15	DCM	100	1,5	Tween 80
7	200	15	DCM	100	0,75	DSS
8	100	15	DCM	100	1,5	Tween 80
9	100	15	DCM	50	---	---

Fonte: Autoria própria (2019).

#### 4.1.2 Método 2

O segundo método, segue a metodologia do primeiro método, onde se incluiu outra fase ao sistema, contendo um fármaco modelo, ou seja, paracetamol ou naproxeno. A fase orgânica (FO) foi preparada, sob agitação magnética por uma hora, utilizando diclorometano e diferentes porcentagens em massa de CA. A fase aquosa (FA1) foi preparada pela dissolução em água de um surfactante, Tween 80, e a terceira fase (FA2) foi preparada pela dissolução em água do paracetamol, sendo que todas essas fases foram preparadas sob constante agitação magnética.

Após 30 minutos nessas condições, a fase orgânica foi vertida na fase aquosa lentamente e sob vigorosa agitação magnética, que foi mantida até a evaporação total do solvente, à temperatura de 40 °C, ocorrendo formação de micelas. O produto obtido foi filtrado, lavado com água e seco a temperatura controlada. Foram realizados oito experimentos como descritos na Tabela 2: Exp. 1 e 5 obtenção das partículas sem fármaco, Exp. 2, 3, 4, 6 e 7 obtenção das partículas com paracetamol e Exp. 8 obtenção das partículas com naproxeno.

**Tabela 2 - Variáveis utilizadas para a obtenção de micro e/ou nanopartículas utilizando Método 2.**

Exp.	Fase Orgânica (FO)		Fase Aquosa (FA1)		Fase Aquosa (FA2)	
	Massa de CA (mg)	Volume de DCM (mL)	Massa de Tween 80 (g)	Volume de água (mL)	Massa de Fármaco (mg)	Volume de água (mL)
1	300	15,0	1,5	100	---	---
2	300	15,0	1,5	100	10	2
3	300	15,0	1,5	100	30	2
4	300	20,0	1,0	50	30	2
5	300	20,0	1,0	50	---	---
6	500	25,0	1,5	75	50	3
7	320	40,0	1,5	100	32	2
8	300	15,0	1,5	100	30	3

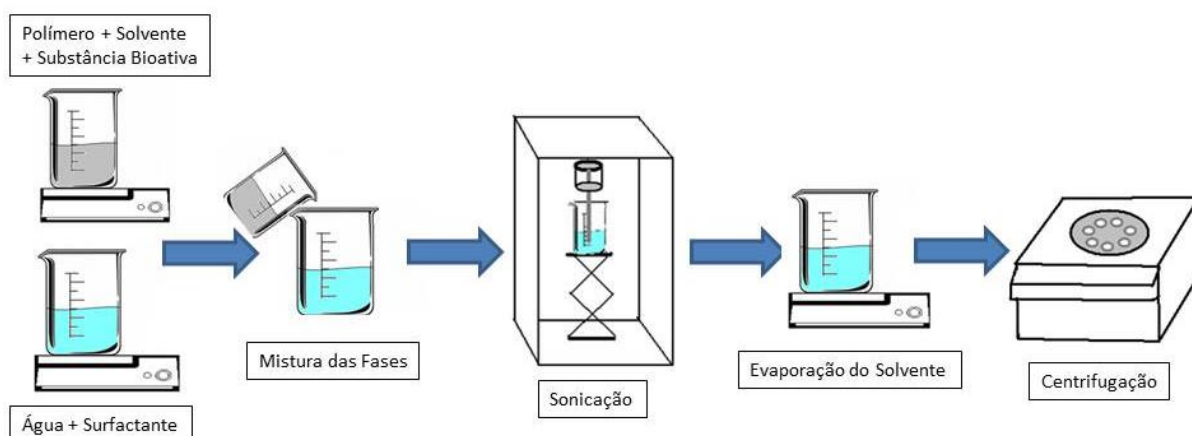
Fonte: Autoria própria (2019).

#### 4.1.3 Método 3

A fase orgânica (FO1) foi preparada, sob agitação magnética, utilizando 15,0 mL de diclorometano e diferentes porcentagens em massa de CA. A fase aquosa (FA) foi preparada pela dissolução de diferentes porcentagens do surfactante poli(álcool vinílico) em 100 mL de água destilada sob agitação magnética. A fase com a substância ativa (FO2) foi preparada com 2 mL de diclorometano e 30 mg do composto. Preparadas as fases, transferiu-se a fase orgânica 1 e 2 à fase aquosa que foram levadas a um ultrassom de ponta utilizando uma frequência de 20 kHz por 5 min, com ciclos de 30 segundos on/off, ultrassom da Cole-Parmer 500, modelo EW-04711-40. Após a sonicação, aqueceu-se a solução a 40°C até a evaporação total do solvente.

Feito o processo de evaporação a mistura foi submetida à centrifuga por 10 minutos. Após isso retirou-se a amostra da centrífuga descartou-se o sobrenadante da mesma e adicionou-se água novamente para a lavagem e submeteu-se a centrífuga por 10 minutos, esse processo foi repetido três vezes para cada amostra que posteriormente foram secas em estufa com temperatura controlada a 30 ° C. A Figura 4 apresenta o esquema da obtenção das micro/nanopartículas utilizando o Método 3.

**Figura 4 - Esquema dos processos de obtenção das micro/nanopartículas pela técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente pelo Método 3.**



Fonte: Adaptado de Brugel (2015).

As nanopartículas de acetato de celulose com o ácido cinâmico (ACN), acetato de celulose e cinamato de timila (CNT), acetato de celulose e cinamato de eugenila (CNE) e acetato de celulose e cinamato de vanilina (CNV) foram preparadas utilizando a metodologia descrita para a preparação das nanopartículas de acetato de celulose puro com adição de 10 % em massa dos derivados em relação à massa do polímero utilizada para cada experimento. Foram realizados quatorze experimentos sendo descritos na Tabela 3.

**Tabela 3 - Variáveis utilizadas para a obtenção de micro e/ou nanopartículas utilizando Método 3.**

Exp.	Fase Orgânica (FO1)		Fase Aquosa (FA)		Fase Orgânica (FO2)		
	Massa de CA (mg)	Volume de DCM (mL)	Volume de água (mL)	Massa de Surfactante (g)	Volume de DCM (mL)	Massa de Substância Bioativa (mg)	Substância Bioativa
1	100	15	100	1,5 PVA	---	---	---
2	200	15	100	1,5 PVA	---	---	---
3	300	15	100	1,5 PVA	---	---	---
4	400	15	100	1,5 PVA	---	---	---
5	500	15	100	1,5 PVA	---	---	---
6	100	15	100	1,5 Tween 80	---	---	---
7	200	15	100	1,5 Tween 80	---	---	---
8	300	15	100	1,5 Tween 80	---	---	---
9	300	15	100	0,15 PVA	---	---	---
10	300	15	100	0,5 PVA	---	---	---
11	300	15	100	0,5 PVA	2	30	ACN
12	300	15	100	0,5 PVA	2	30	CNT
13	300	15	100	0,5 PVA	2	30	CNE
14	300	15	100	0,5 PVA	2	30	CNV

Fonte: Autoria própria (2019).

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

### 4.2.1 Caracterização Morfológica

A morfologia e tamanho das partículas foram analisadas por Microscopia Ótica (MO), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).

Microscópio ótico utilizado foi Microscópio Digital USB, ampliação 20-800x.

Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) Shimadzu, modelo SS 550 Superscan, voltagem de aceleração de 15 kV e intensidade de corrente de 30  $\mu$ A. A superfície das amostras foi previamente coberta com uma fina camada de ouro. As análises foram realizadas na Universidade Estadual de Maringá, a partir da colaboração do prof. Dr. Adley Forti Rubira.

Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET) utilizado foi JEOL modelo JEM-1400, aplicando voltagem de aceleração de 120 kV. As amostras foram dispersas em álcool isopropílico e gotejada sob uma tela de cobre. As análises foram realizadas na Universidade Estadual de Maringá, por intermédio do prof. Dr. Adley Forti Rubira.

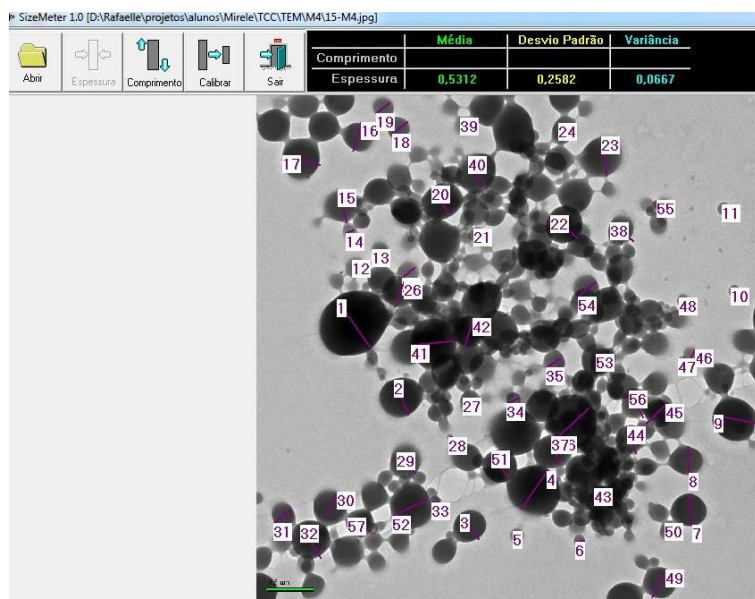
### 4.2.2 Distribuição do Tamanho de Partícula

Para dimensionar o tamanho médio das nanopartículas, assim como o índice de polidispersividade (IPD), foi utilizada a técnica de espalhamento de luz (*Dynamic Light Scattering* – DSL), pela análise no equipamento *NanoPlus AT (Particulate Systems)*. O tamanho de partícula foi descrito pelo diâmetro médio acumulado e a distribuição de tamanhos demonstrada por gráficos e pela IPD, todos medidos a 25 °C.

O tamanho das partículas e desvio padrão, também foram determinados através das imagens obtidas no microscópio eletrônico de varredura com o uso do software *Size Meter*. Pelo menos 100 medidas de tamanho foram tomadas para cada amostra, Figura 5.

A distribuição de tamanho das microcápsulas foi determinada por meio da construção de histogramas utilizando software *Origin 6.0*.

**Figura 5 – Fotografia do programa *Size Meter* utilizado para a determinação do tamanho médio das micro/nanopartículas obtidas experimentalmente.**



Fonte: Autoria própria (2019).

#### 4.2.3 Liberação Controlada

A liberação das amostras contendo paracetamol e as substâncias bioativas como: ACN, CNE, CNT, CNV, foram avaliados por Espectroscopia UV-Vis.

Para o estudo de liberação das nano e/ou micropartículas, as partículas foram colocadas dentro de membranas de celulose e posteriormente imergidas em um fluido de simulação intestinal com pH 7,4 ou em fluido de simulação estomacal com pH 1,2.

Para analisar o tempo e a liberação (rápida/lenta) das substâncias bioativas dos materiais obtidos, estas soluções foram mantidas sob agitação constante e com temperatura controlada de 37 °C. Alíquotas de 3 mL foram recolhidas, em intervalos de tempo variando de 5 min até 3 dias, e em seguida, leituras de absorção foram realizadas em Espectrofotômetro UV-Vis T70+, *PG Instruments*. Posteriormente as alíquotas foram devolvidas para o frasco. A concentração das substâncias bioativas liberadas foram determinadas a partir de uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração das substâncias bioativas utilizadas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados abaixo são aplicados ao Método 1, onde estudou-se as variáveis solvente, surfactante, em relação a quantidade e ao tipo. Houve também o estudo da variável quantidade para o CA na obtenção das micro/nanopartículas de CA.

### 5.1 MÉTODO 1

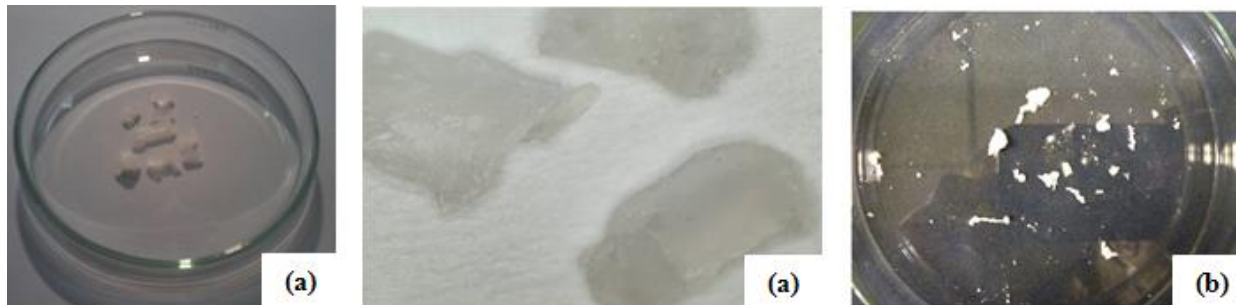
Se compararmos os experimentos Exp. 1 e o Exp. 3, obtidos pelo método 1, para as emulsões preparadas utilizando clorofórmio não observou-se a precipitação do polímero (Figura 6(a)). Já para as emulsões preparadas utilizando diclorometano observou-se a formação de um precipitado branco (Figura 6(b)). Esta observação pode ser explicada pelo parâmetro de solubilidade dos dois solventes, sendo a principal diferença a contribuição das interações polares que é maior no sistema diclorometano-CA do que no clorofórmio-CA.

O solvente tetrahidrofurano também foi testado, o mesmo apresentou resultados iguais ou piores que o clorofórmio devido suas características físico-químicas ou devido a não formação de uma emulsão na mistura de fases. Portanto utilizamos como base em todos os outros experimentos realizados o solvente diclorometano pelo seu melhor desempenho na formação de micro e/ou nanopartículas.

Segundo dados da literatura a natureza do solvente influencia na formação das micro/nanopartículas, assim como o diâmetro das partículas, os quais estão relacionados com a hidrofobicidade do sistema, tensão interfacial das substâncias que foram utilizadas, a concentração e diferença de viscosidade (SCHAFFAZICK et al., 2003).



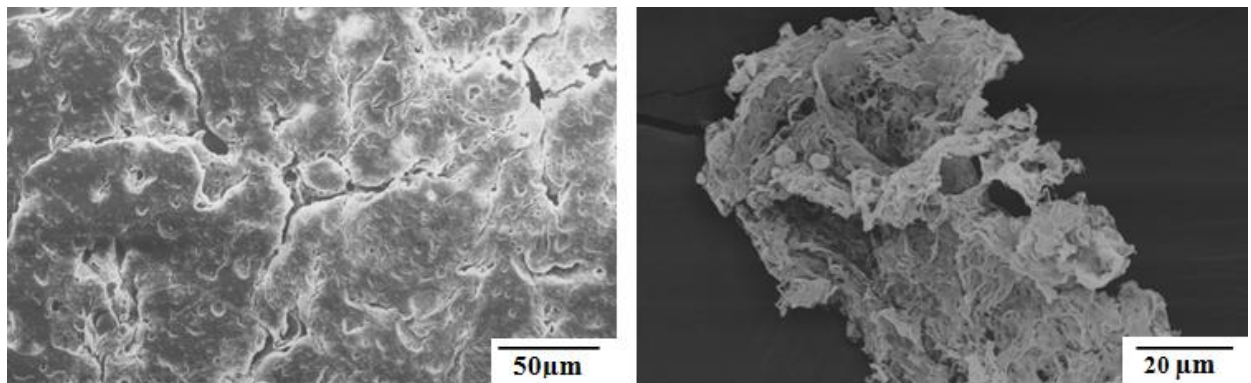
**Figura 6 - Fotografia das amostras obtidas pelos experimentos: (a) Exp. 1 e (b) Exp. 3, obtidos pelo Método 1.**



Fonte: Autoria própria (2019).

Variando o surfactante temos os experimentos: Exp. 3 (Figura 6(b)) e o Exp. 8, obtidos pelo método 1, Nos experimentos 3 e 8, houve a formação de um precipitado com morfologia de placa. Para a verificação de possíveis micro/nanopartículas agregadas a essas placas formadas, foi feita uma análise morfológica. Na figura 7, pode-se observar por análise morfológica por MEV que houve apenas a formação de placas.

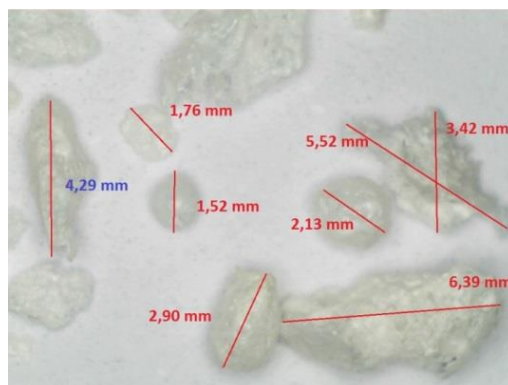
**Figura 7 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp. 8 obtido pelo Método 1.**



Fonte: Autoria própria (2019).

Ao compararmos os experimentos Exp.8 (Figura 7) e o Exp.9 (Figura 8) obtidos pelo método 1, utilizando-se de menor quantidade de água na FA para a realização do mesmo sem a adição de surfactante no Exp. 9, o mesmo em relação ao Exp. 8 obteve resultados visualmente positivo, onde pode-se observar (Figura 8) pelo método, a caracterização de macropartículas e de placas desformes.

**Figura 8 - Fotografia das amostras obtidas pelo Exp. 9 obtidas pelo Método 1.**



Fonte: Autoria própria (2019).

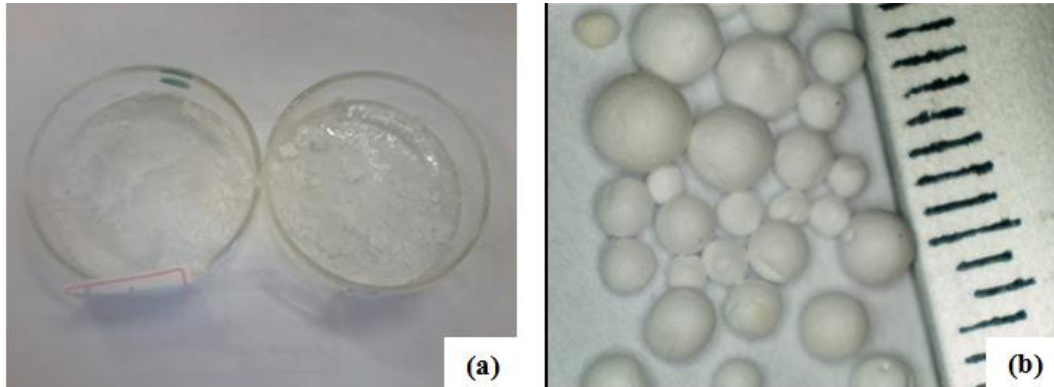
A partir dos dados experimentais obtidos, o método 1 frente os demais métodos realizados obteve parâmetros que não se mostraram tão favoráveis a aplicação final proposta, mas que um material com as características de filme obtida no Exp.1 e de placas obtida no Exp. 8 e Exp. 9 foram produzidos. Experimentalmente o surfactante Tween 80 obteve melhores resultados frente a esse método.

## 5.2 MÉTODO 2

Na segunda metodologia houve o aquecimento do diclorometano com o acetato de celulose para melhor solubilização do polímero no solvente. A junção das fases, sendo nesta metodologia incluso a fase com o fármaco, ocorreu a formação de micropartículas de acetato de celulose.

Comparando o Exp. 1 e o Exp. 2 da Tabela 2, com a ausência da fase com o fármaco, visualmente ficou perceptível a formação de plaquinhas desformes (Figura 9(a)) no Exp. 1, e este em comparação com o experimento 2 foi possível observar que houve a formação de partículas (Figura 9(b)). Nesta metodologia, foi possível a obtenção de micropartículas a partir da matriz polimérica acetato de celulose com a incorporação de um fármaco, sendo utilizado neste experimento o paracetamol, conforme exposto na figura 9.

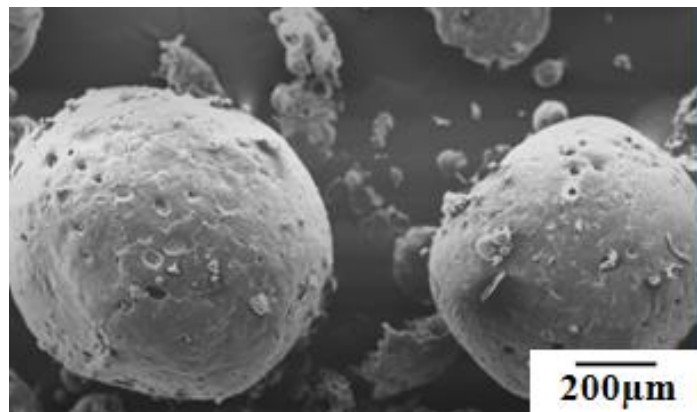
**Figura 9 - Fotografia das amostras obtidas pelos experimentos: (a) Exp. 1 e (b) Exp. 2, obtidos pelo Método 2.**



Fonte: Autoria própria (2019).

A partir das imagens de microscopia eletrônica de varredura, ficou visualmente perceptível que no Exp. 3, contendo a fase com o paracetamol, formou-se esferas mais homogêneas, confirmando que o fármaco possui eficiência na estabilização do sistema mediante a obtenção das micro e/ou nanopartículas, dentro desta metodologia, conforme pode ser observado na figura 10.

**Figura 10 - Micrografias de MEV da amostra preparada pelo Exp. 3 obtida pelo Método 2.**

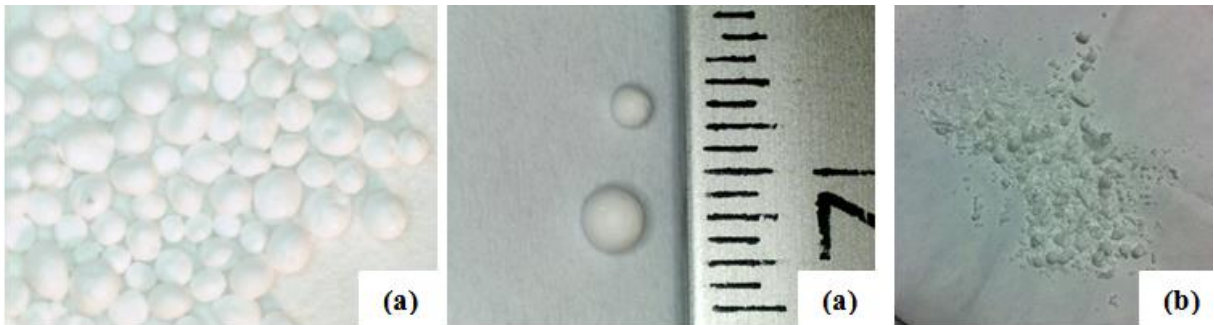


Fonte: Autoria própria (2019).

Analisando os dados do Exp. 4 (Figura 11(a)) em comparação ao Exp. 5 (Figura 11(b)) na tabela 2, pode-se observar que neste método houve a formação de micropartículas com ou sem a introdução da fase com o fármaco. O fármaco utilizado no Exp. 4 foi o

paracetamol. Pode-se observar também que no Exp. 4 além da formação de micropartículas existiu a formação de um pó branco o qual foi submetido a análise de MEV para a visualização de possíveis nanopartículas (Figura 12).

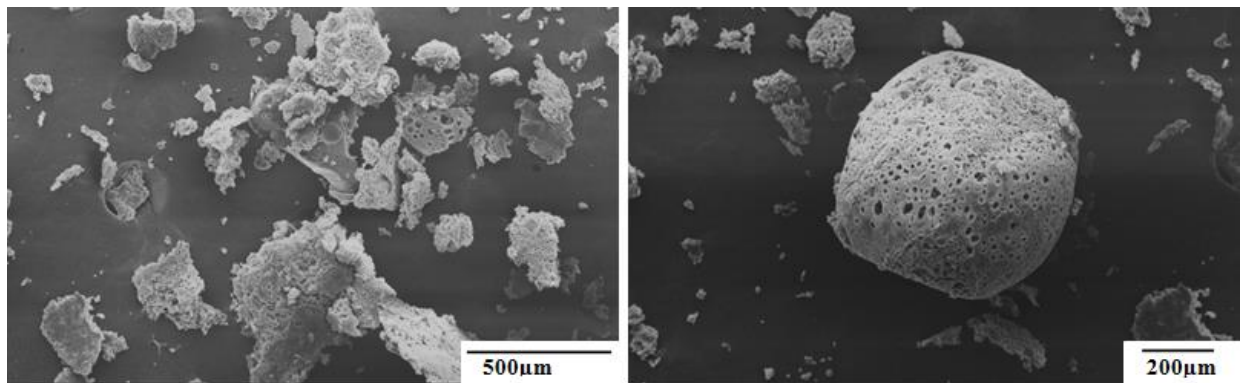
**Figura 11 – Microscopia Ótica (MO) das amostras obtidas pelos experimentos: (a)Exp. 4 e (b) Exp.5, obtidas pelo Método 2.**



Fonte: Autoria própria (2019).

Pelas micrografias de MEV (Figura 12) é possível ver a formação de poucas micropartículas dispersas de caráter poroso, assim como a formação de várias placas aglomeradas e algumas dispersas no meio. Isso significa que o meio teve de baixa a média eficácia de obtenção, sendo um dos possíveis problemas a agitação magnética e o excesso de surfactante.

**Figura 12 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp.4 obtida pelo Método 2.**



Fonte: Autoria própria (2019).

Visto que no Exp. 6 houve a mudança das variáveis na FO, FA1 e FA2 em relação aos outros experimentos observou-se que também houve a formação de micropartículas (Figura 13), porém estas com a maior introdução da quantidade de acetato de celulose. Visualmente a introdução de uma maior quantidade de acetato de celulose não interferiu na formação das micropartículas, porém não foram identificados maiores quantidades de produto formado pela introdução de uma maior quantidade de polímero. Um estudo foi feito partindo desta amostra, onde cortou-se uma amostra com o auxílio de uma lâmina, constatando que micropartículas ocas foram obtidas, podendo ser consideradas microesferas, entendendo que o paracetamol pode estar retido na matriz polimérica devido sua morfologia. A verificação para a incorporação do fármaco ou das substâncias bioativas nas micropartículas obtidas foi feita através do estudo de liberação.

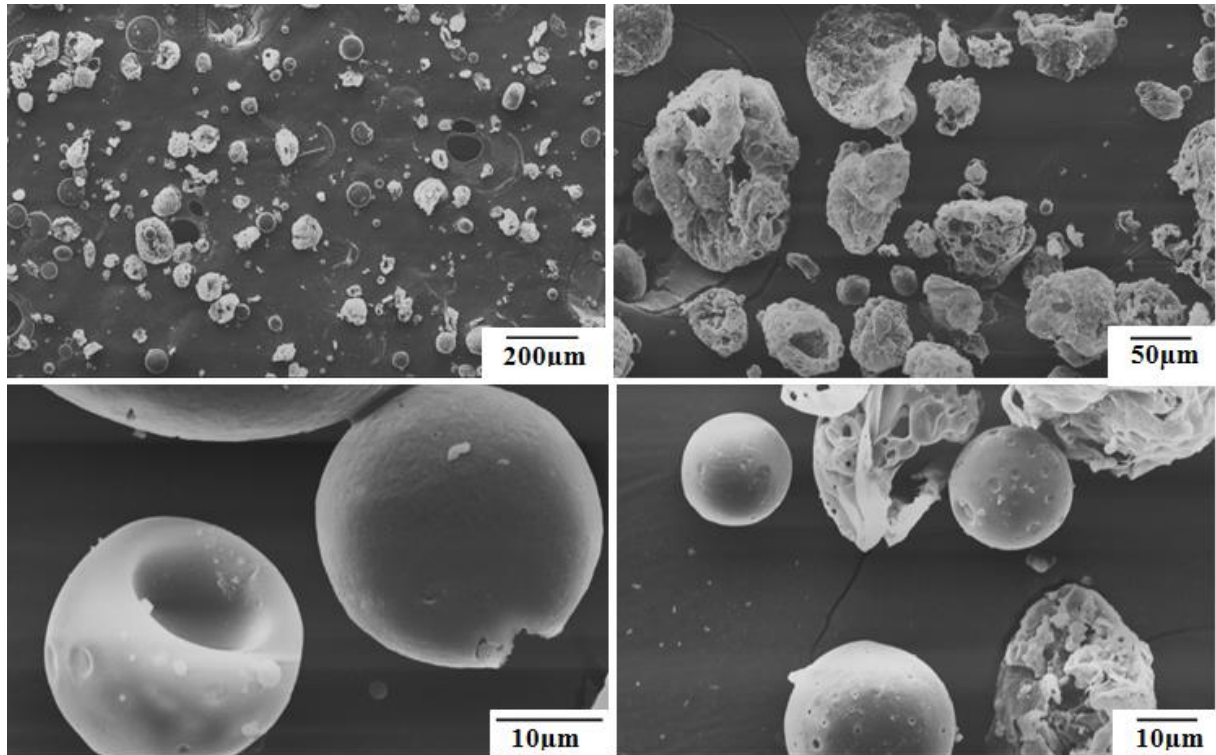
**Figura 13 - Fotografias da amostra preparada no Exp. 6 obtida pelo Método 2.**



Fonte: Autoria própria (2019).

O Exp. 7 utilizou-se da variação na quantidade de solvente submetido na FO. Observou-se a formação de um pó branco. Na análise de MEV pode ser observada a formação das micropartículas. A variação de solvente fez com que houvesse a formação de partículas menores, porém em menor quantidade. As imagens de MEV mostram uma diminuição no tamanho da partícula e uma diminuição na quantidade de placas desformes comparado a experimentos realizados anteriormente, conforme a figura 14.

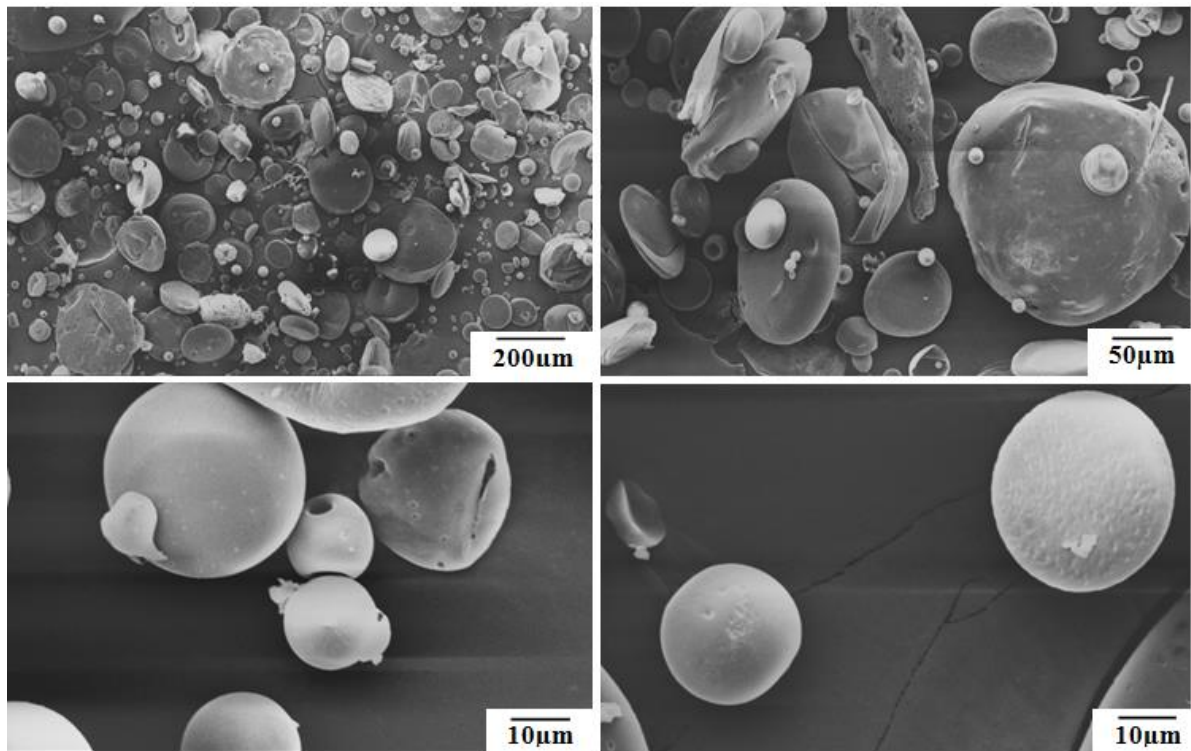
**Figura 14 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp.7 obtida pelo Método 2.**



Fonte: Autoria própria (2019).

O Exp. 8 utilizou o fármaco naproxeno neste experimento. Analisando as micrografias feitas pelo MEV pode-se observar a formação de micropartículas com morfologia de pastilhas. A mistura dos surfactantes ou mesmo a introdução de um fármaco diferente do utilizado nos experimentos anteriores demonstra uma morfologia até então não obtida, porém a eficácia da formação das mesmas utilizando-se de dois surfactantes adicionadas ao sistema se deu com êxito, percebendo a quantidade de micropartículas formadas. Os resultados de MEV estão apresentados na figura 15.

**Figura 15 - Micrografias de MEV da amostra preparada no Exp.8 obtida pelo Método 2.**



Fonte: Autoria própria (2019).

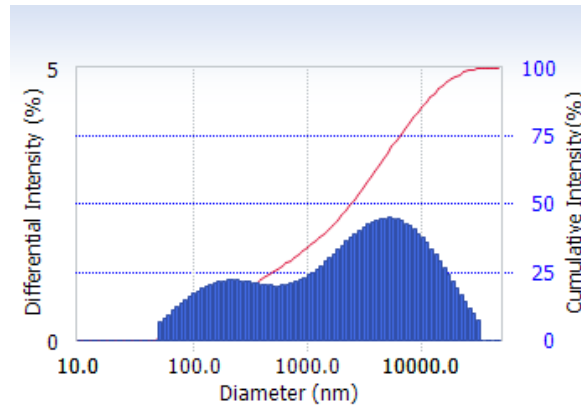
### 5.3 MÉTODO 3

Nessa metodologia, alguns experimentos realizados foram submetidos ao *Nanoplus*, e foi utilizado o software para analisar o tamanho médio das micro/nanopartículas formadas.

Ao analisarmos o Exp. 1 com os experimentos Exp. 2, Exp. 3, Exp. 4 e Exp. 5, utilizou-se apenas de uma variável, onde houve o aumento da massa do polímero para a obtenção das micro/nanopartículas pelo método 3.

Pela figura 16 é possível analisar pelo gráfico de distribuição de tamanho que o diâmetro médio das partículas obtidas foram de 1550 nm, tendo como índice de polidispersividade de 0,7831. A partir da análise feita é possível observar a formação de esferas de CA com diferentes distribuições de tamanho.

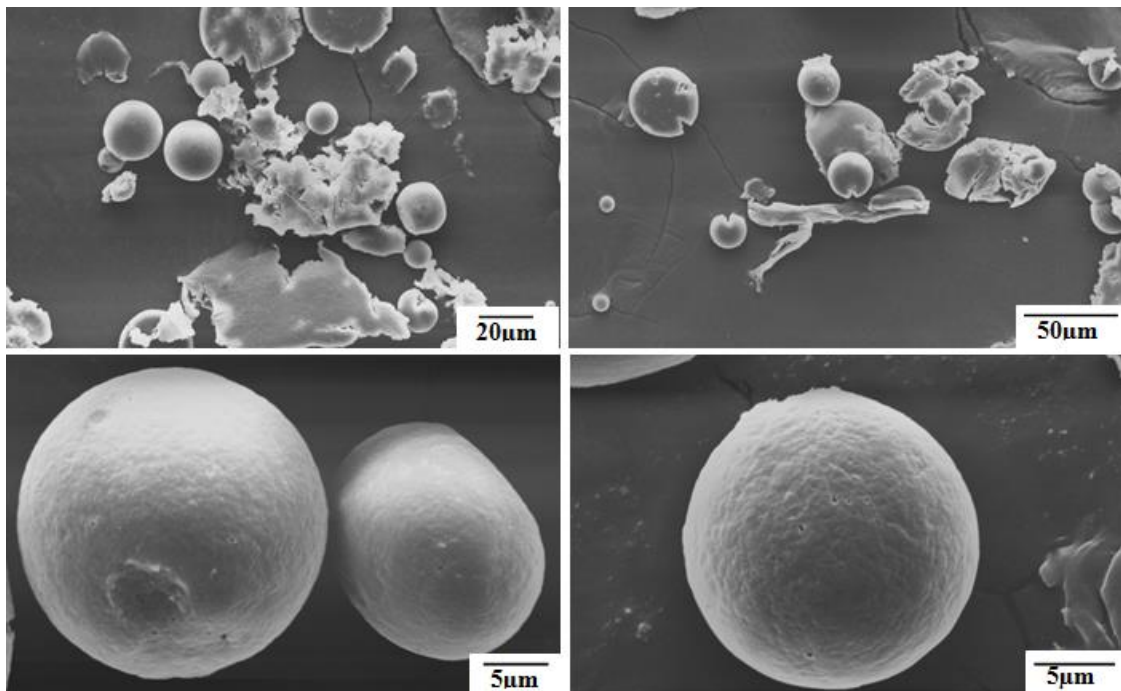
**Figura 16 - Gráfico de distribuição de tamanho das microsferas preparadas nos Exp.1 obtida pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

Para o sistema obtido no Exp.2 observou-se a presença de poucas esferas individualmente dispersas (Figura 17). O tamanho médio das microsferas determinado pelo *software Size Meter* foi de aproximadamente  $19\ \mu\text{m}$ , o qual em relação ao Exp. 1 obteve melhores resultados quanto à diferenciação dos tamanhos entre as nano e/ou micropartículas obtidas. Os resultados de MEV estão apresentados na figura 17.

**Figura 17 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp.2 obtido pelo Método 3.**



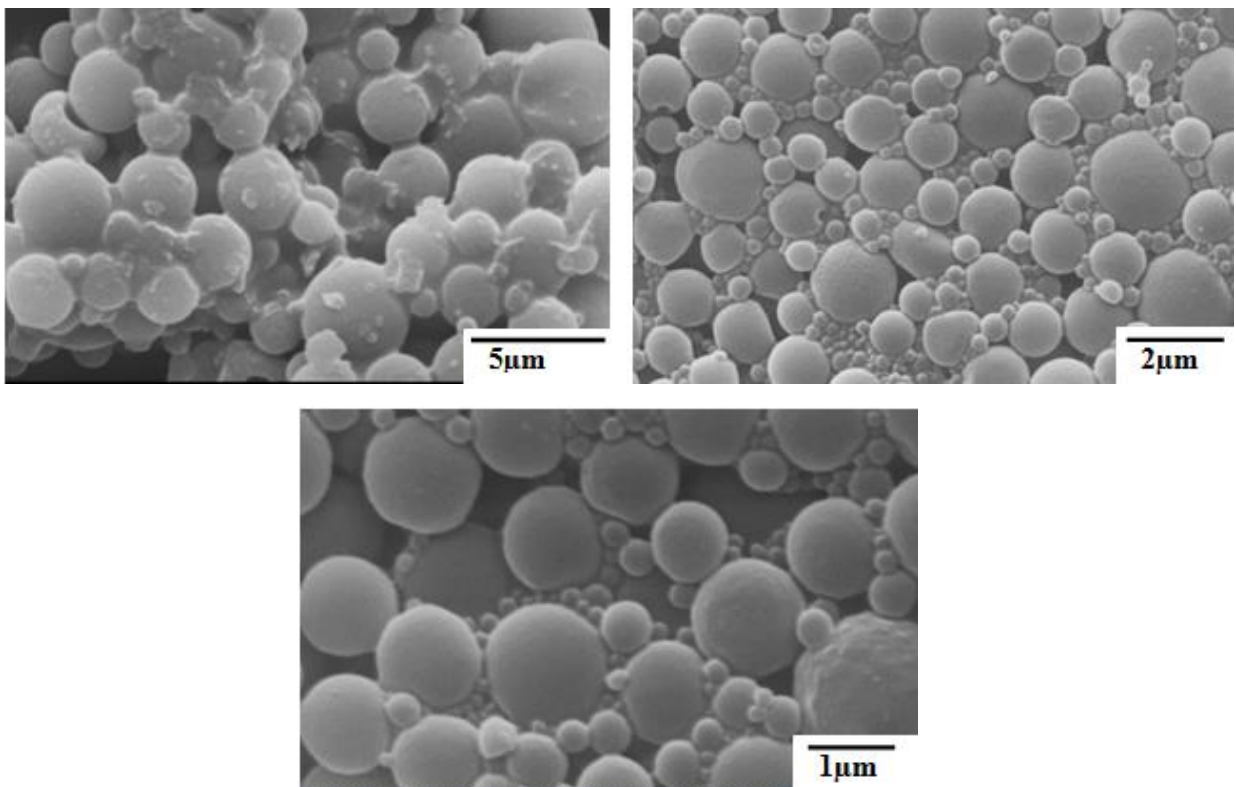
Fonte: Autoria própria (2019).



Tratando das esferas obtidas no Exp.3, as mesmas apresentam menor diâmetro, de aproximadamente  $0,75\ \mu\text{m}$ , onde observou-se a presença de esferas menores com diâmetro de até  $0,1\ \mu\text{m}$ . Entretanto neste sistema não foi observado a presença de esferas individuais, onde as partículas coalesceram (Figura 18), o que pode estar relacionado ao excesso de surfactante.

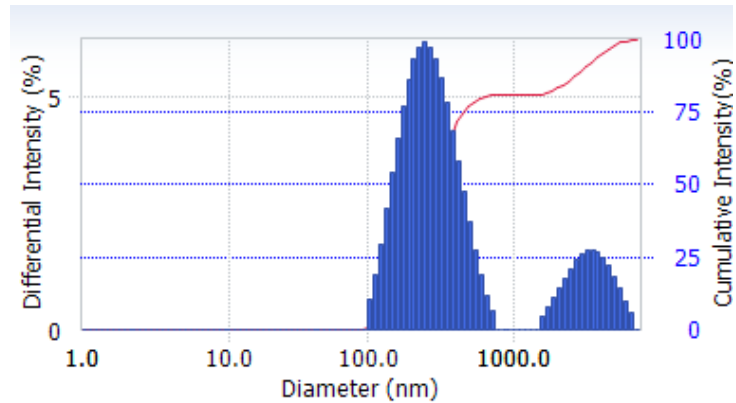
No gráfico de distribuição de tamanho (Figura 19) observou-se que o diâmetro médio das partículas foram de  $427\ \text{nm}$  e o índice de polidispersividade foi de  $0,268$ . Com o intuito de verificar a obtenção das nanopartículas, esta amostra foi analisada por microscopia eletrônica de transmissão (MET). As imagens de MET estão apresentadas na Figura 20. As micrografias mostram a presença de nanoesferas com diâmetros variando de  $100\text{-}500\ \text{nm}$ , apresentado melhores resultado em relação a experimentos realizados anteriormente.

**Figura 18 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas no Exp.3 obtidas pelo Método 3.**



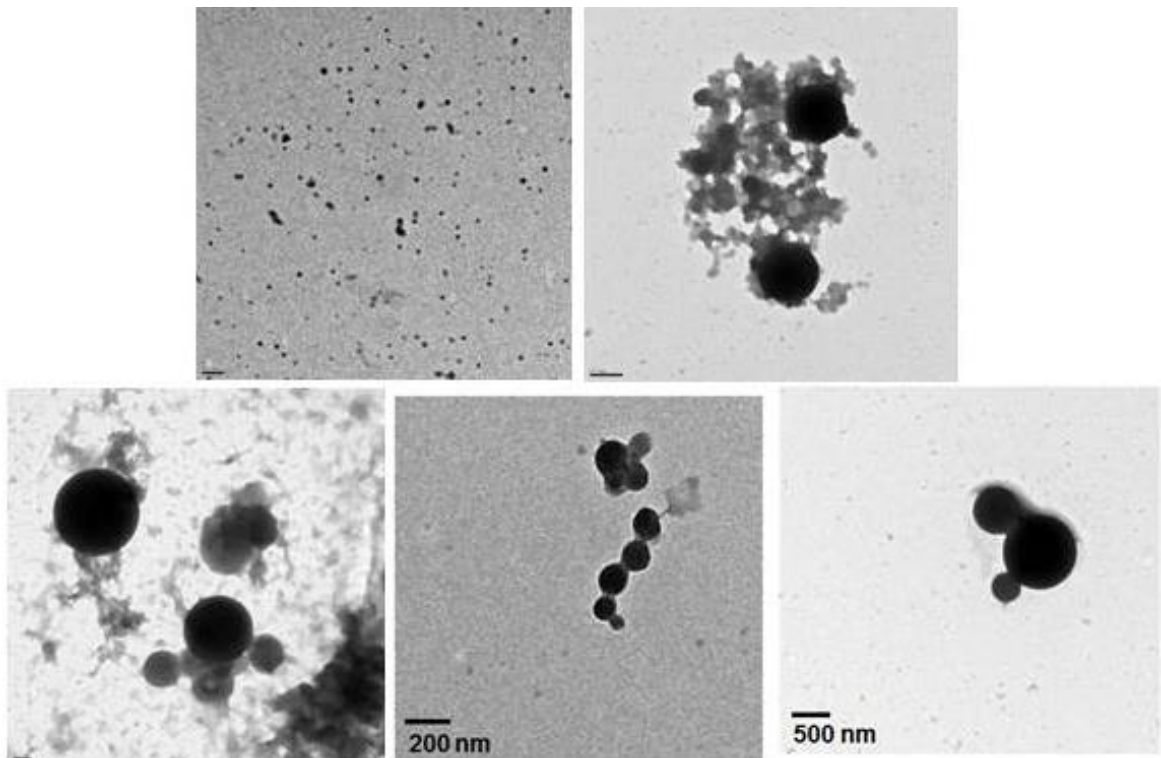
Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 19 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.3 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autorial própria (2019).

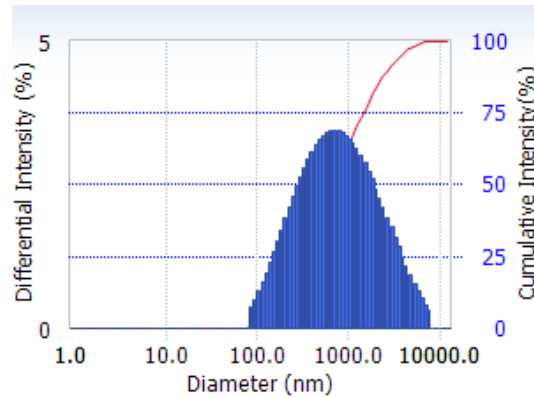
**Figura 20 - Micrografias de TEM das micropartículas preparadas no Exp.3 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autorial própria (2019).

Ao visualizar o Exp.4 pela Figura 20, foi possível analisar pelo gráfico de distribuição de tamanho das partículas obtidas foram de 550 nm, tendo como índice de polidispersividade de 0,381 sendo este índice menor que o alcançado no Exp.3.

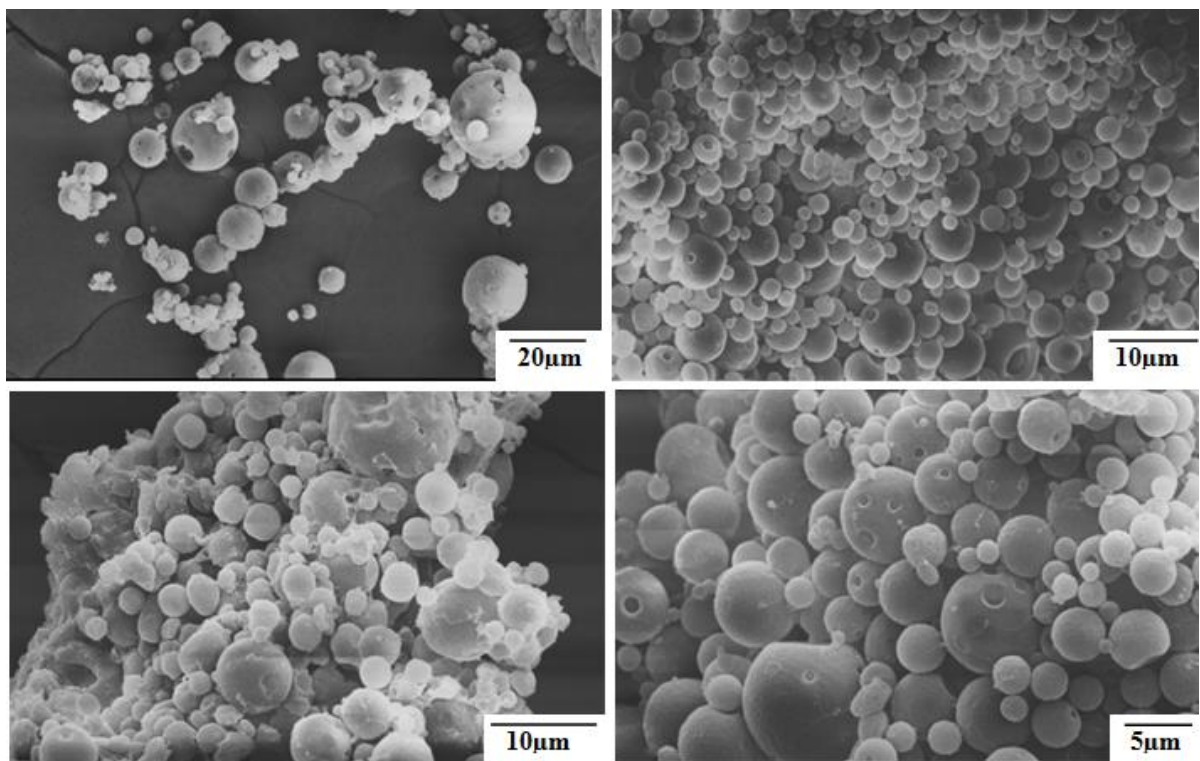
**Figura 21 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.4 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: A autoria própria (2019).

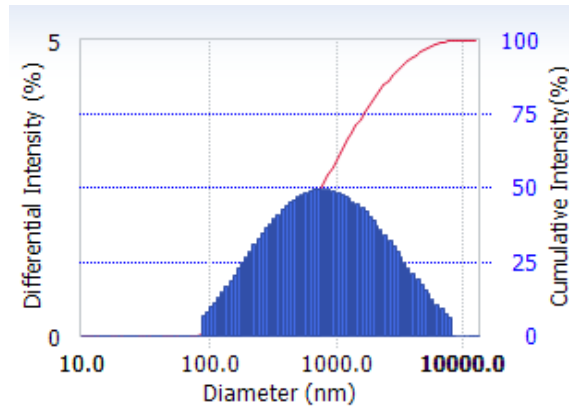
No experimento Exp.5 observou-se esferas mais homogêneas e melhores dispersas, com diâmetro de aproximadamente  $2,8 \mu\text{m}$  (Figura 22). Quanto a distribuição de tamanhos (Figura 23), obteve-se diâmetro médio de 582 nm e índice polidispersividade 0,374 sendo este um valor bem próximo ao compararmos com o Exp.2.

**Figura 22 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas no Exp.5 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: A autoria própria (2019).

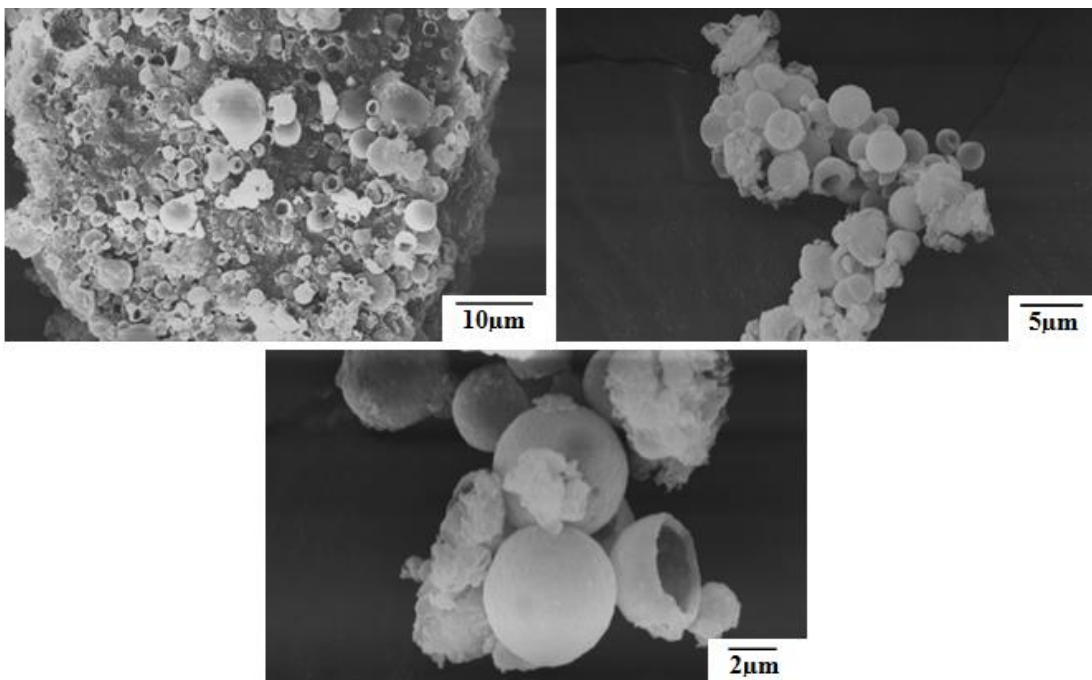
**Figura 23 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.5 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: A autoria própria (2019).

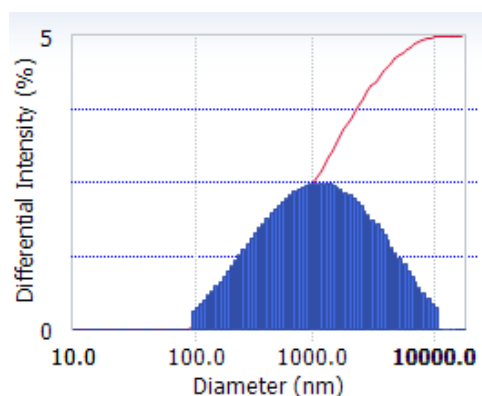
No experimento Exp.6 pode ser observada esferas ocas aglomeradas em placas (Figura 24), com distribuição de tamanhos diferenciados onde obteve-se o diâmetro médio, pelo Nanoplus, de 761 nm e índice polidispersividade 0,441(Figura 25). A aglomeração das esferas em placas pode ser dado devido a quantidade de surfactante em relação a outras variáveis em específico neste experimento.

**Figura 24 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas no Exp.6 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: A autoria própria (2019).

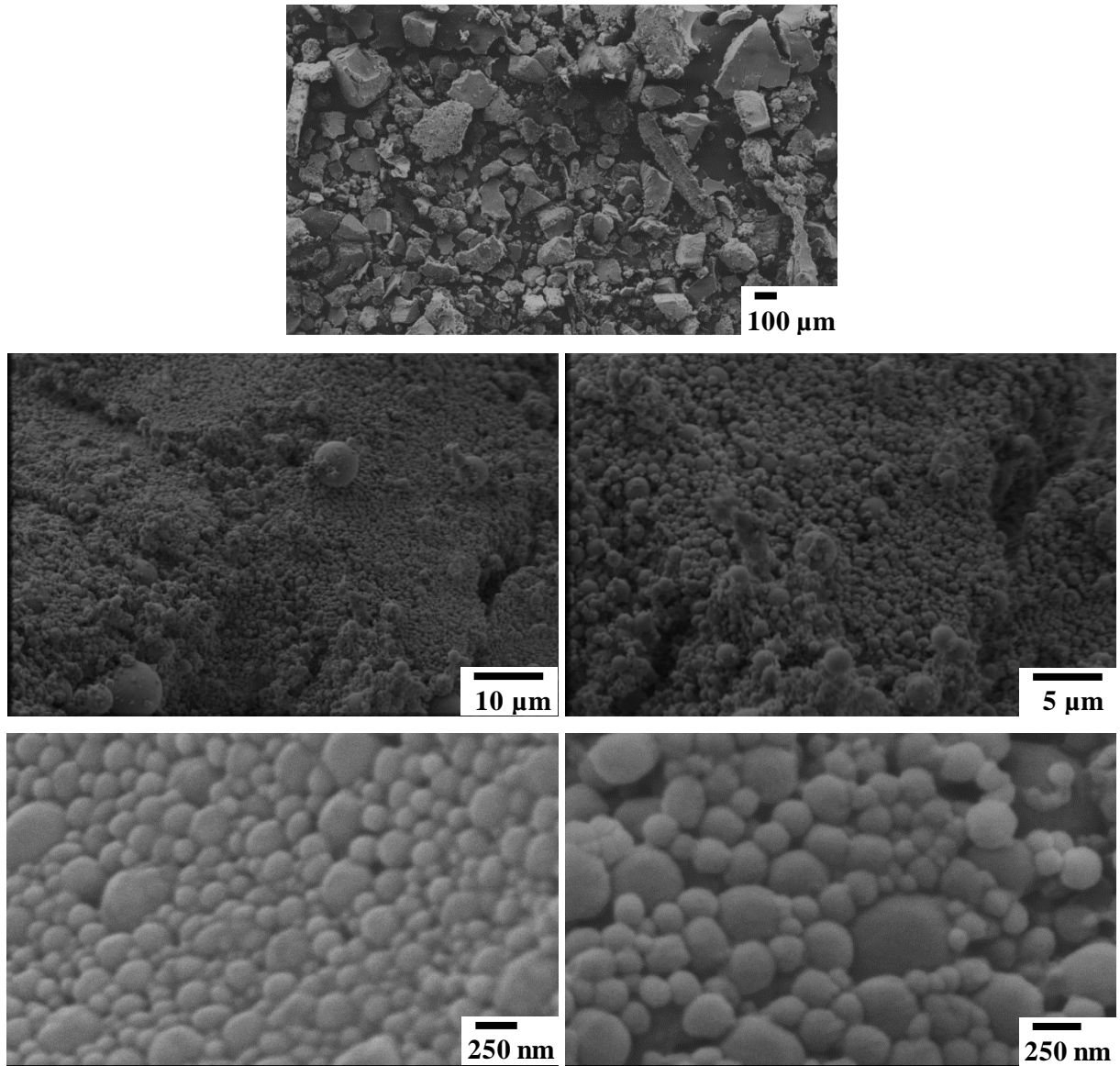
**Figura 25 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.6 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

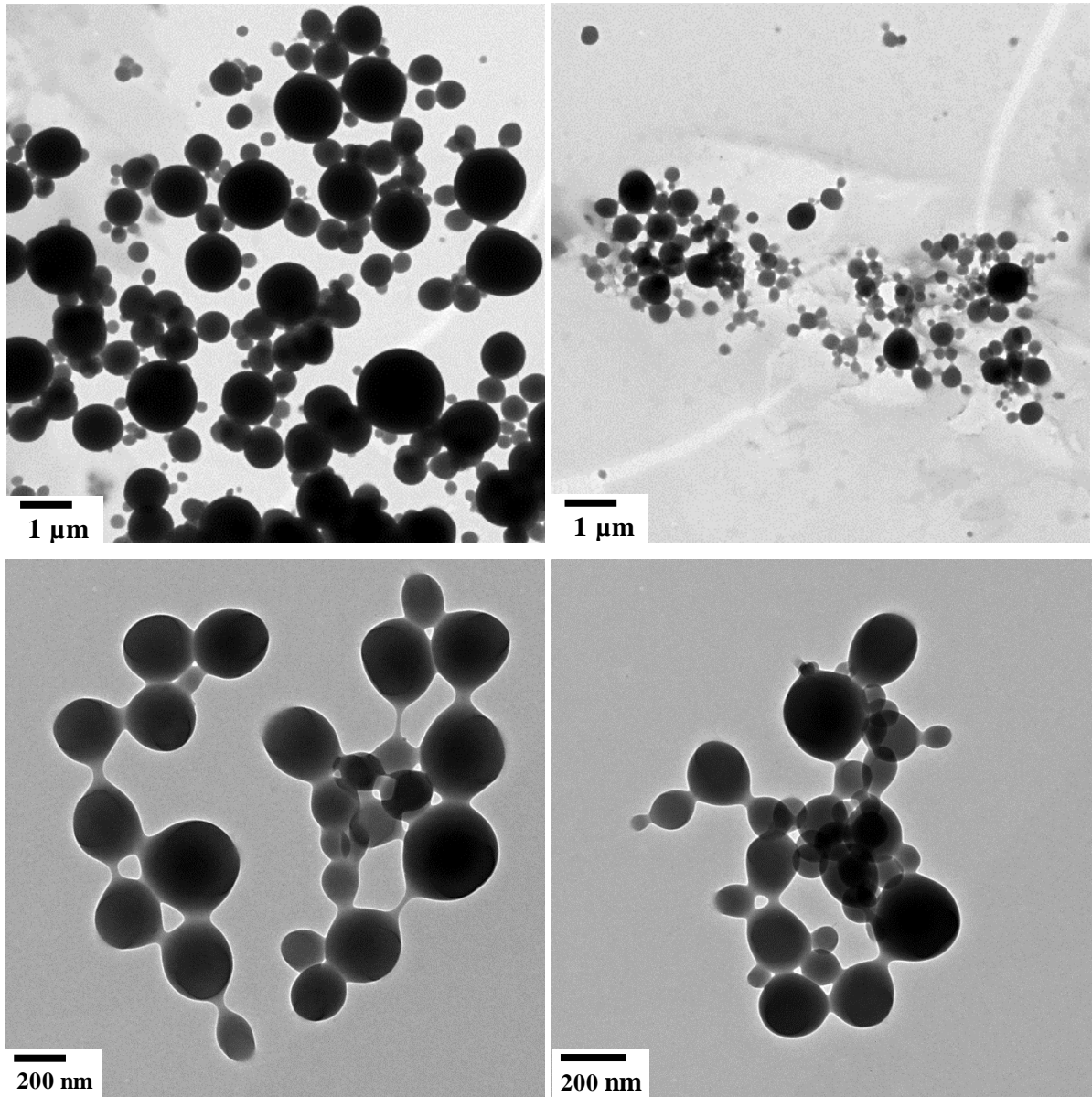
Para o sistema obtido no Exp.9 e Exp. 10 utilizou-se apenas de uma variável, onde variou-se a massa do surfactante para a obtenção das micro/nanopartículas pelo Método 3. Observou-se que com essa variável ocorreu formação de placas (Figuras 26 e 27). Porém, as micrografias de MEV revelam a presença de nanopartículas aglomeradas, com diâmetro 100 a 200 nm (Figura 27). Em relação a distribuição de tamanhos obteve-se a maioria das nanopartículas na faixa de 81 nm à 197 nm ( $139 \pm 58$ ) de diâmetro para o Exp. 9 (Figura 29), e de 37 nm a 193 nm ( $115 \pm 78$ ) para o Exp. 10 (Figura 30).

Figura 26 - Micrografias de MEV das amostras preparada pelo experimento Exp. 9 obtidas pelo Método 3.



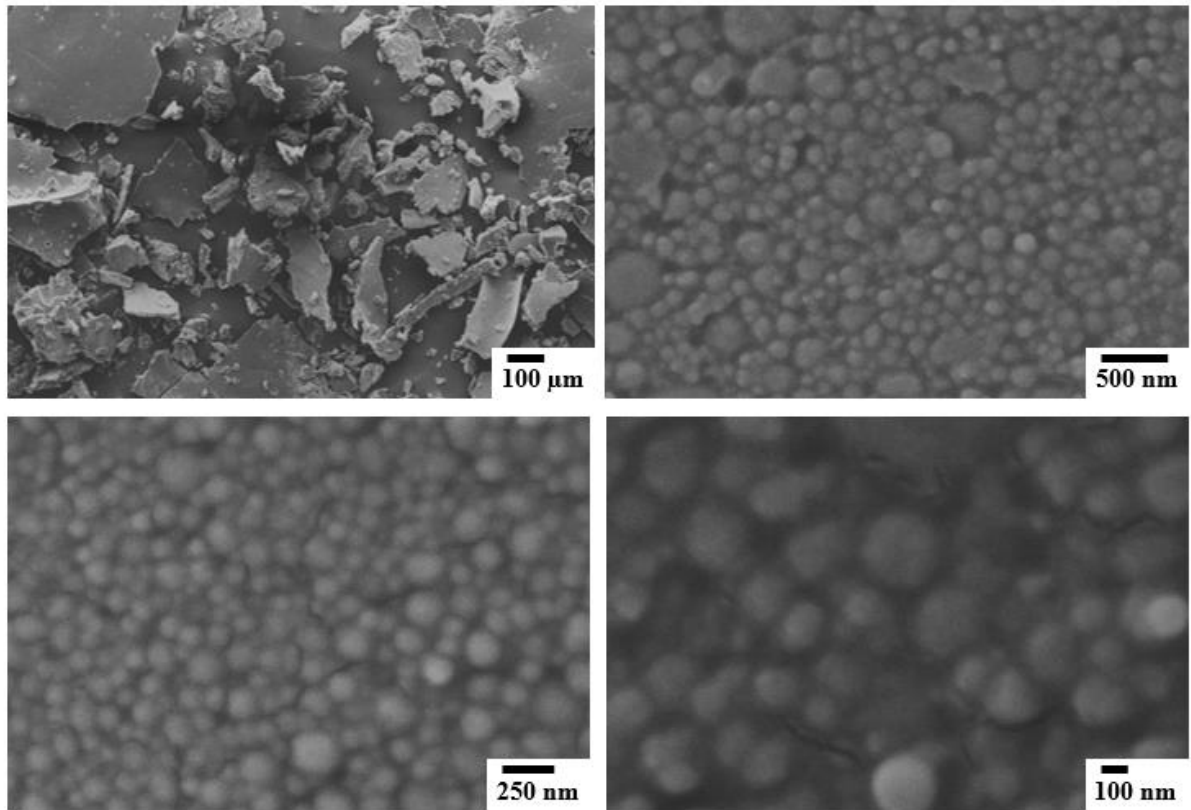
Fonte: Autoria própria (2019).

Figura 27 - Micrografias de MET das amostras preparada pelo experimento Exp. 9 obtidas pelo Método 3.



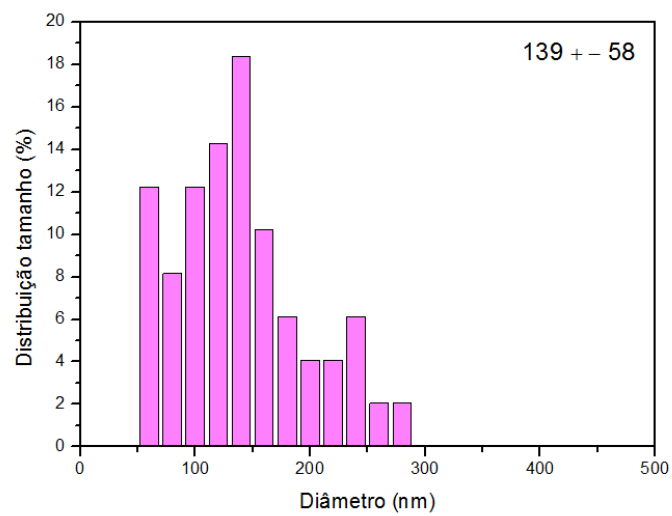
Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 278 - Micrografias de MEV das amostras preparada pelo experimento Exp. 10 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

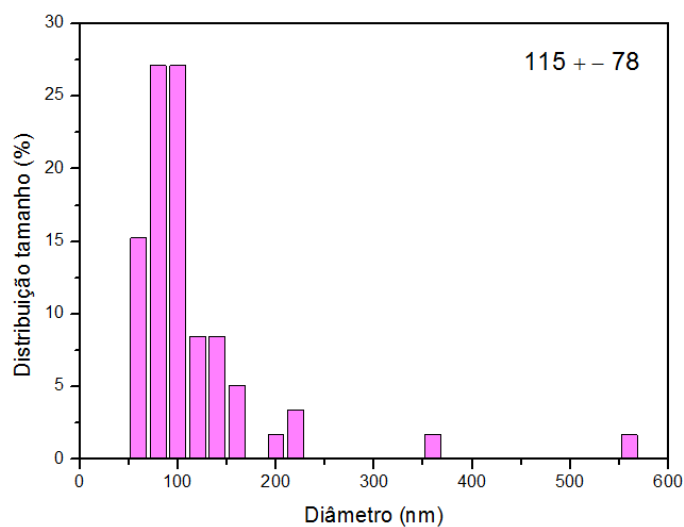
**Figura 289 - Gráfico de distribuição de tamanho das nanopartículas preparadas no Exp.9 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).



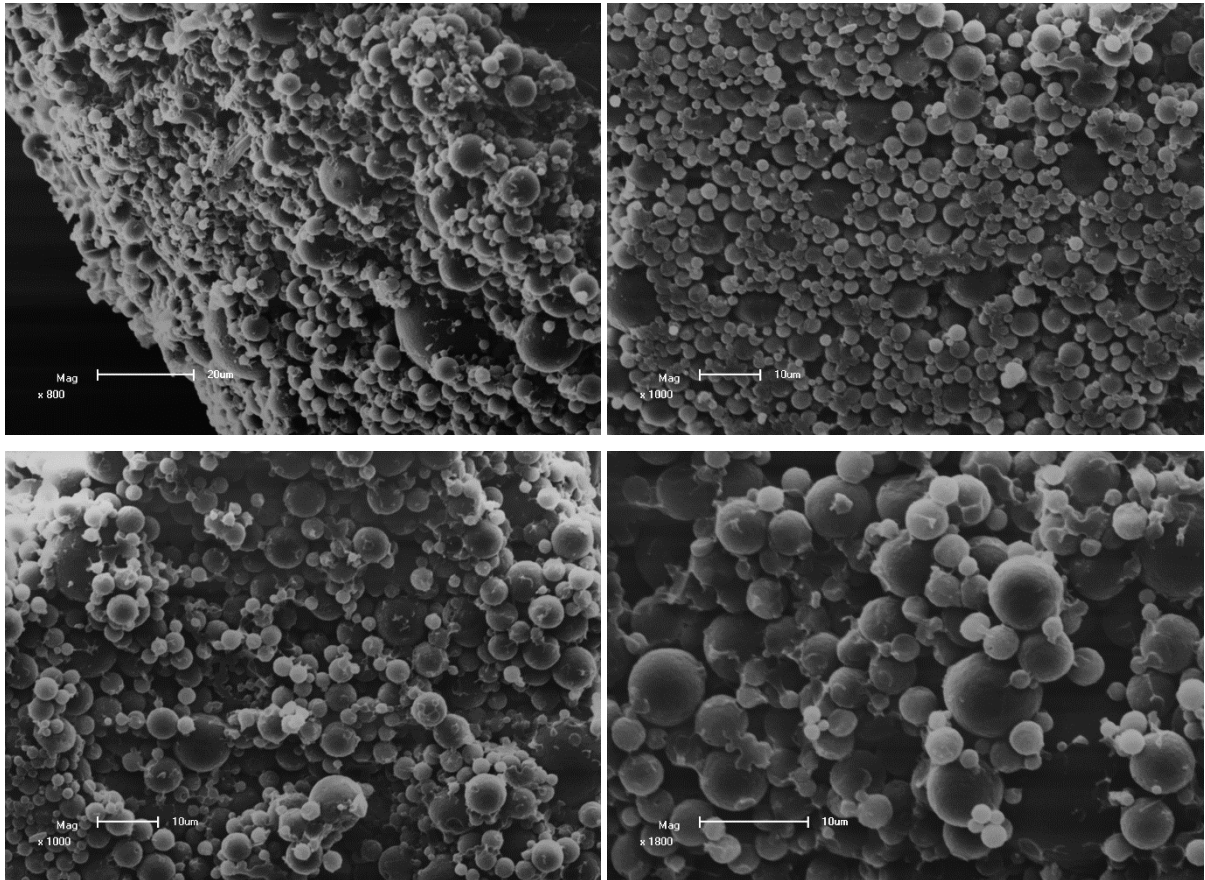
**Figura 30 - Gráfico de distribuição de tamanho das nanopartículas preparadas nos Exp. 10 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

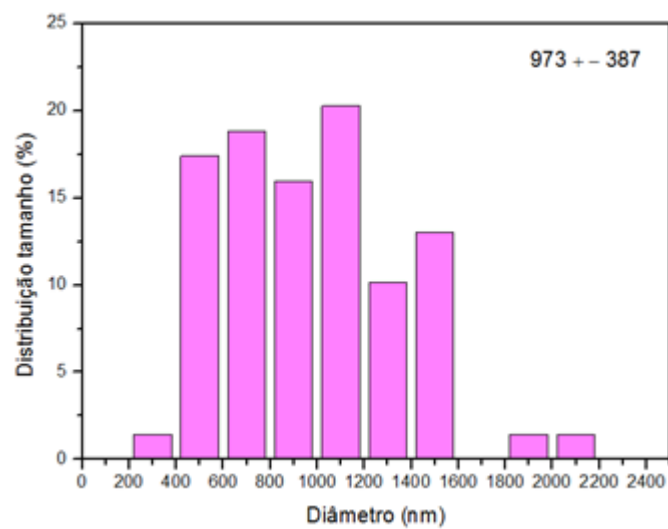
Para o sistema obtido no Exp. 11 com o ACN, as micrografias de MEV e MET revelam a presença de partículas aglomeradas, com diâmetro bem menor que o da escala da foto, 10  $\mu\text{m}$ , indicando a presença de micro e nanopartículas, Figuras 31 e 32. Em relação à distribuição de tamanhos, foi utilizado o software *Size Meter*, onde observou-se que a maioria das nanopartículas estão na faixa de 973 nm de diâmetro. Existem, também, micropartículas nesse experimento, mas que foram obtidas em quantidades reduzidas, Figura 33.

**Figura 31 - Micrografias de MEV das amostras preparada pelo experimento Exp. 11 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

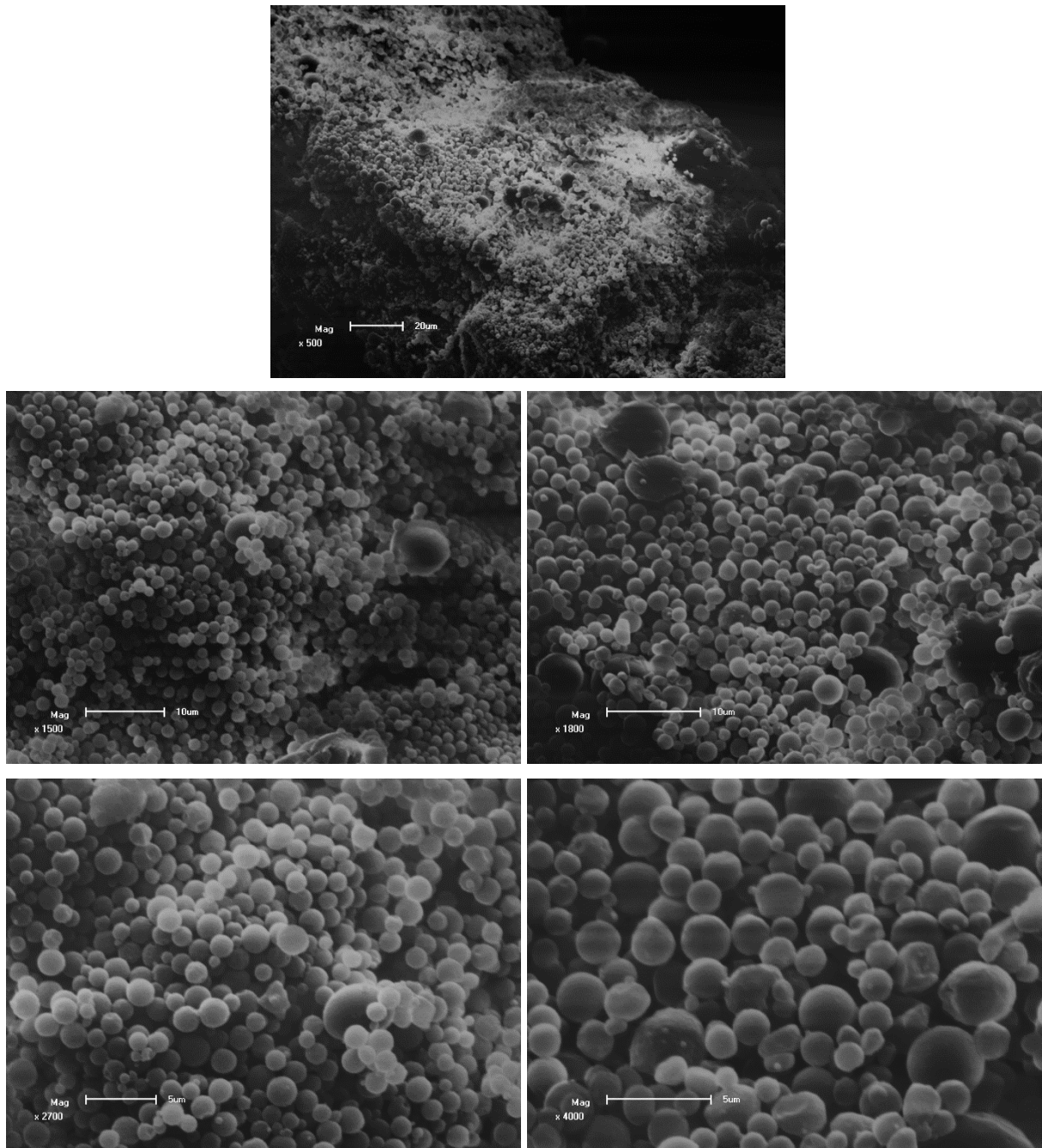
**Figura 292 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp. 11 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

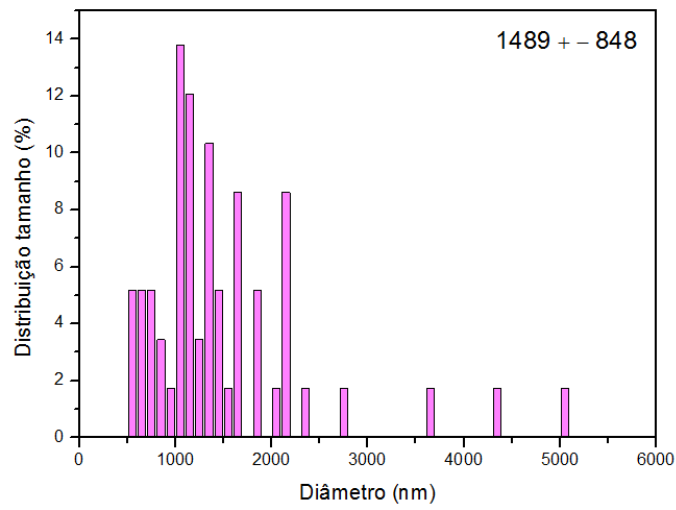
Para o sistema obtido no Exp.12 observou-se a presença de muitas esferas com uma certa homogeneidade de tamanho (Figura 33). O tamanho médio das microesferas variou, em sua maior quantidade, na escala de  $1489 \pm 848$  nm, pode-se observar também a formação de poucas partículas com diâmetro maior (Figura 34).

**Figura 303 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp.12 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

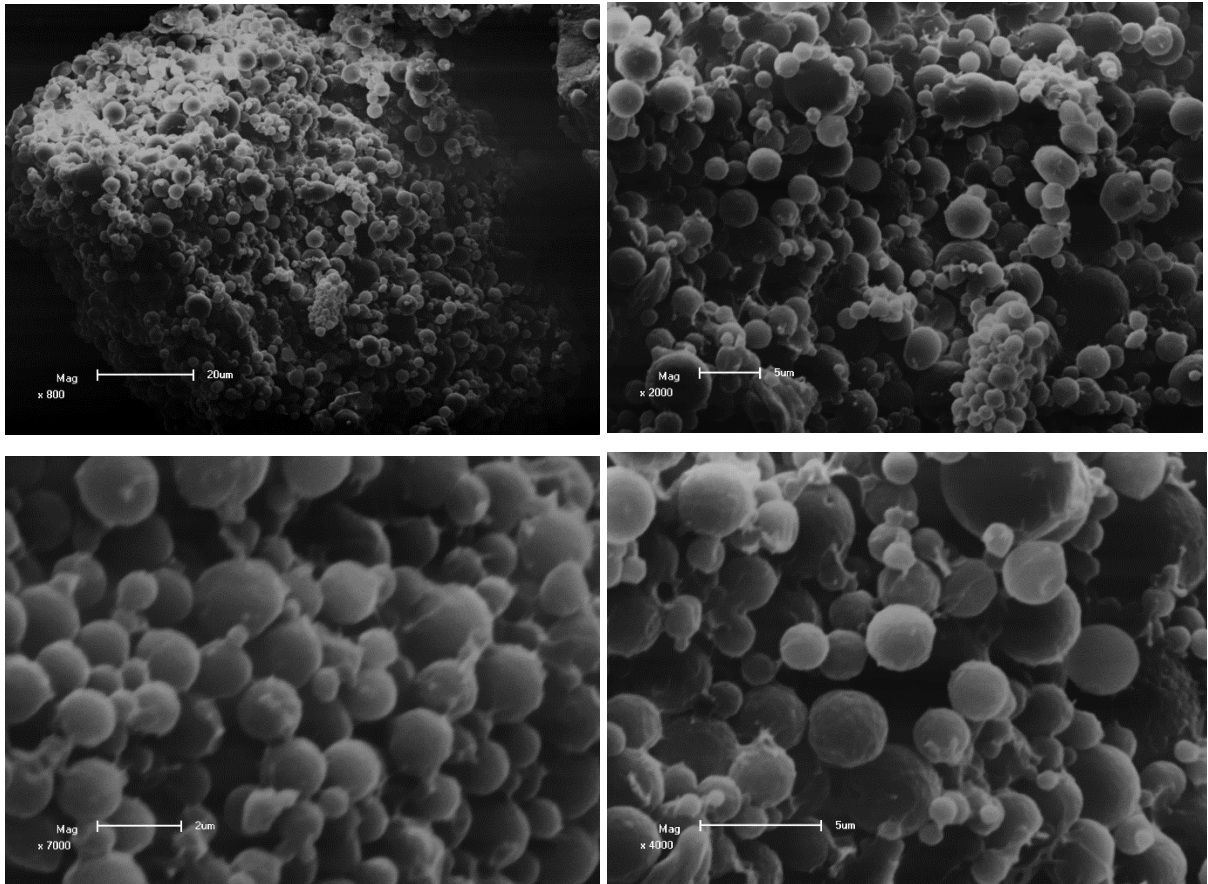
**Figura 314 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp.12 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

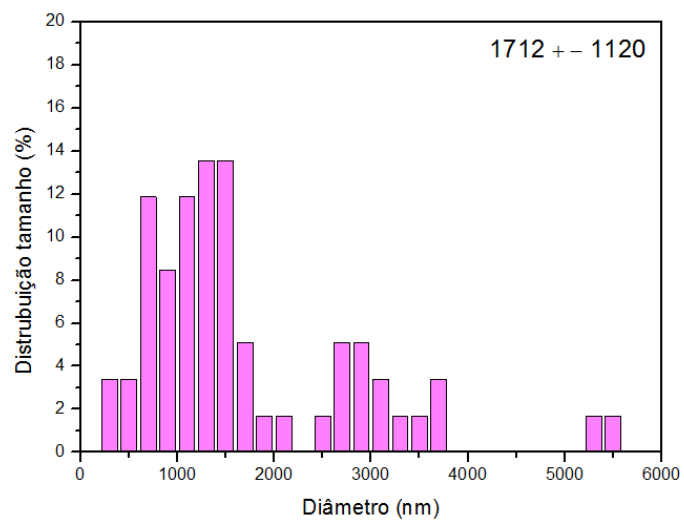
Para o sistema obtido no Exp.13, assim como o Exp.12, observou-se por MEV a presença de muitas esferas com diferentes tamanhos (Figura 35). O tamanho médio das microesferas foi determinado pelo software *Size Meter* e variou, em sua maior quantidade, na escala de  $1712 \pm 1120 \mu\text{m}$  (Figura 36).

**Figura 325 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp. 13 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

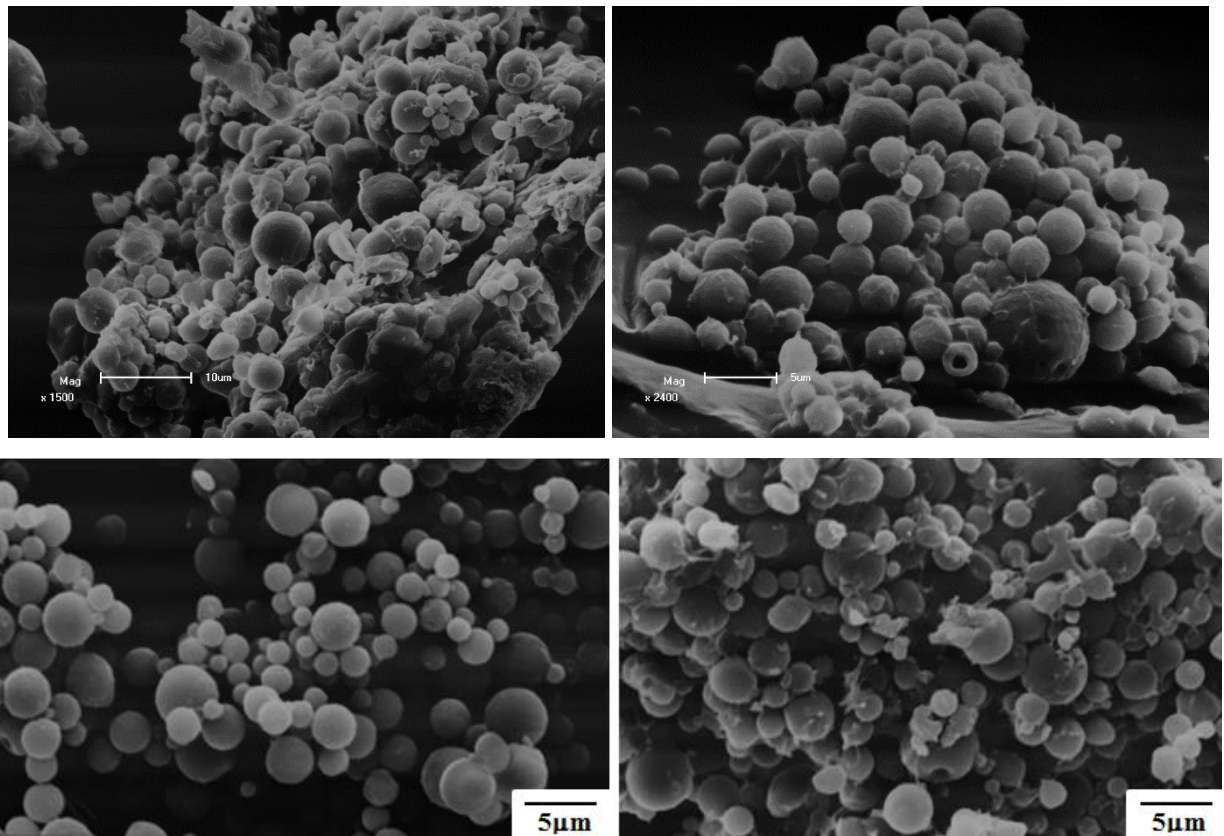
**Figura 336 - Gráfico de distribuição de tamanho das micropartículas preparadas no Exp. 13 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

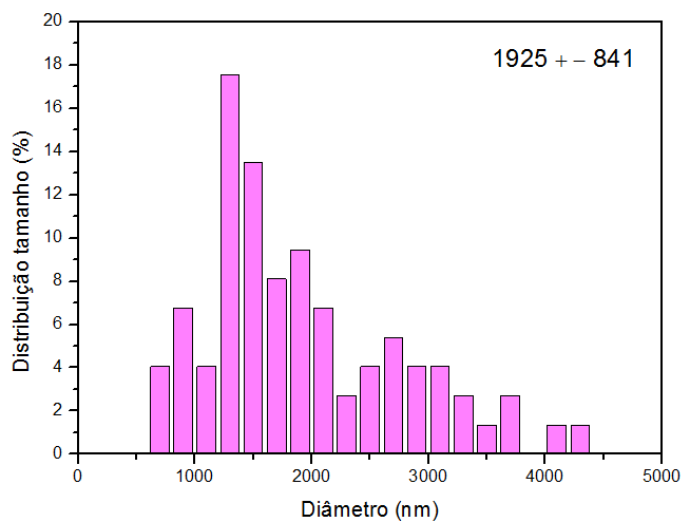
Para o sistema obtido no Exp.14 observou-se por MEV a presença de muitas microesferas aglomeradas, com diversidade nos tamanhos (Figura 36). O tamanho médio das microesferas foi determinado pelo *software Size Meter* variou, em sua maior quantidade, na escala de  $1925 \pm 1120 \mu\text{m}$  (Figura 37).

**Figura 347 - Micrografias de MEV das micropartículas preparadas nos Exp. 14 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 358 - Gráfico de distribuição de tamanho das microesferas preparadas nos Exp. 14 obtidas pelo Método 3.**



Fonte: Autoria própria (2019).

Entre os métodos trabalhados o Método 3 se mostrou mais eficaz na produção de nano e/ou micropartículas devido ao fato de ser submetido ao ultrassom, o qual possui habilidade para a produção do mesmo. A combinação de emulsão A/O com uma homogeneização altamente energética, por meio de uma sonda de ultrassom, tem sido reportada para produzir partículas com tamanhos reduzidos. O uso do ultrassom nesse processo facilita a formação das microesferas devido à alta homogeneização que divide as partículas formadas em tamanhos menores, pelo processo de cavitação.

## 5.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA

### 5.4.1. Substância Bioativa Modelo

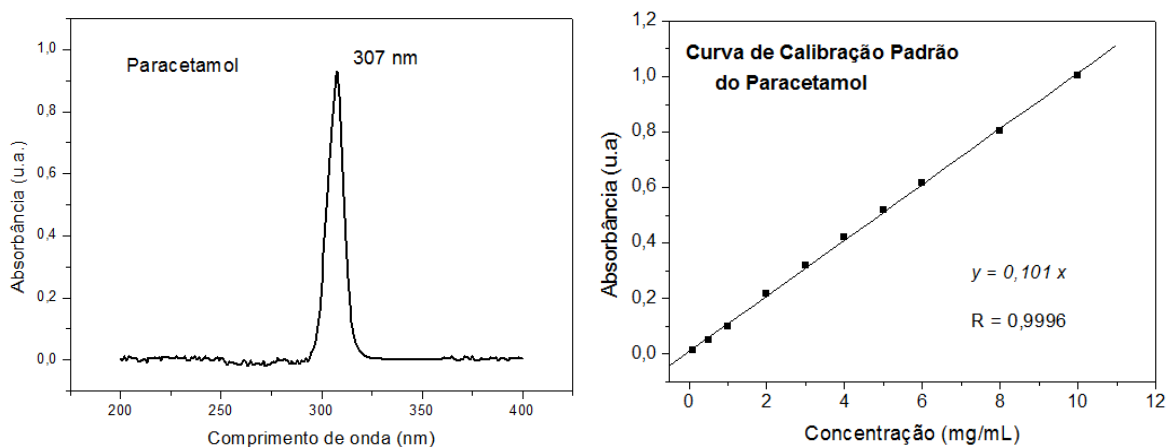
Na Figura 39 é apresentado o espectro de absorção do paracetamol, onde é possível observar absorção máxima em 307 nm. Os espectros de absorbância em função do comprimento de onda para as microesferas de acetato de celulose com paracetamol, Exp 3,

obtido pelo método 2, em função do tempo, em fluido de simulação gástrica (pH = 1,2) e fluido de simulação intestinal (pH = 7,4), estão apresentadas na Figura 40.

Nas curvas de liberação das microesferas de acetato de celulose com paracetamol é possível observar três picos de absorção máxima, em 210, 240 e 270 nm. As absorções máximas em 210 e 270 nm são relativas as absorções do acetato de celulose puro, como pode ser verificado na Figura 41. Castro et. al. realizaram o estudo de liberação do paracetamol utilizando absorção máxima no comprimento de onda de 241 nm (CASTRO et al., 2003). Sendo assim, atribuímos a absorção em 240 nm como sendo do paracetamol.

A concentração de paracetamol liberado a partir das microesferas foi determinada a partir de uma curva analítica, correlacionando a absorção versus concentração do fármaco utilizado (Figura 42). A partir deste gráfico foi possível construir a curva de liberação do paracetamol, obtido em comprimento de onda de 240 nm.

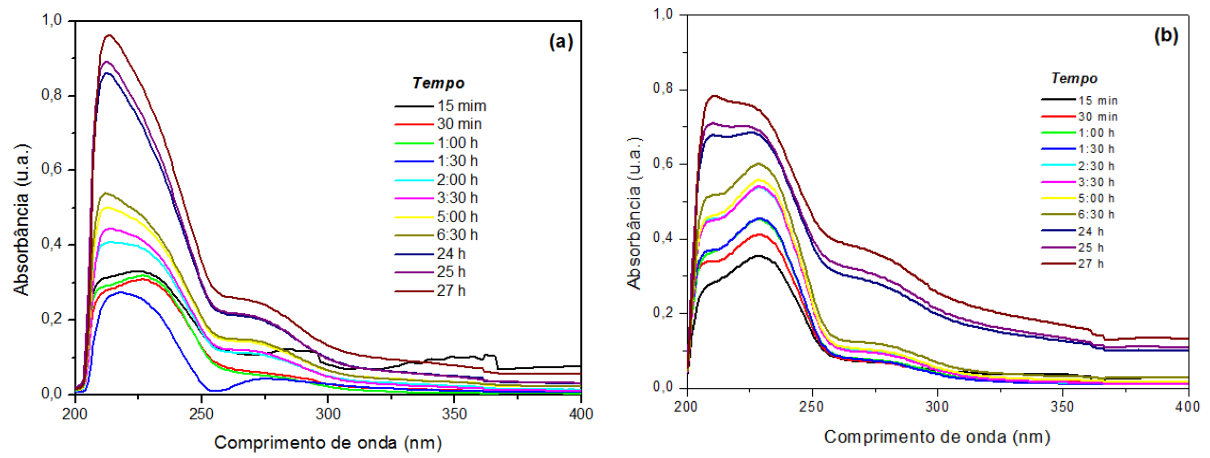
**Figura 369 - Espectro de absorbância em função do comprimento de onda do paracetamol e Curva de calibração do paracetamol ( $\lambda = 307$  nm).**



Fonte: Autoria própria (2019).

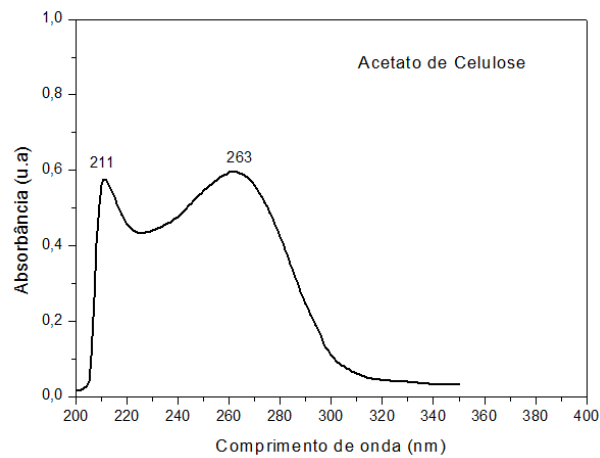


**Figura 40 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda para as micropartículas de CA do Exp. 3, obtidas pelo Método 2, em função do tempo: (a) fluido de simulação gástrica (pH = 1,2) e (b) fluido de simulação intestinal (pH = 7,4).**



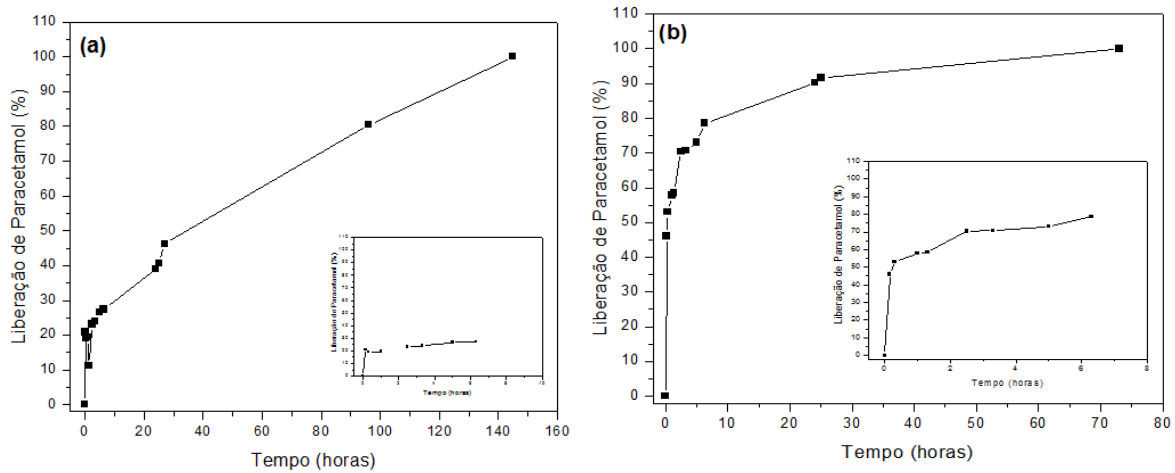
Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 371 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda para as microesferas de CA puro do Exp. 6 obtidas pelo Método 1.**



Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 382 - Curva de liberação do paracetamol das micropartículas de CA, Exp 3, obtidas pelo método 2: (a) fluido de simulação gástrica (pH = 1,2) e (b) fluido de simulação intestinal (pH = 7,4).**



Fonte: Autoria própria (2019).

Os resultados mostram que após 15 minutos em contato com o fluido de simulação gástrica (pH=1,2), há liberação de 20% de paracetamol, para 24 horas liberação de aproximadamente 40%, com liberação máxima em 140 horas para este sistema. Entretanto, para as microesferas em contato com o fluido de simulação intestinal (pH=7,4), após 15 minutos observou-se liberação de 45% de paracetamol, para 24 horas liberação de aproximadamente 90% e a liberação máxima do fármaco foi observada em 80 horas. Estes resultados indicam que a liberação do paracetamol, microencapsulado no sistema avaliado, em condições reais (*in vivo*), poderá apresentar um maior tempo de ação e eficiência em uma única dose. O perfil de liberação de paracetamol sugere que a cinética passa por um período de indução, que se refere ao tempo que as moléculas que estão incorporadas mais superficialmente se difundem na solução rapidamente. Após esse período o fármaco do interior da matriz é liberado. Estes resultados demonstram a potencialidade de aplicação das microesferas de acetato de celulose como sistema para liberação controlada de fármaco.

#### 5.4.2 Substâncias Bioativas

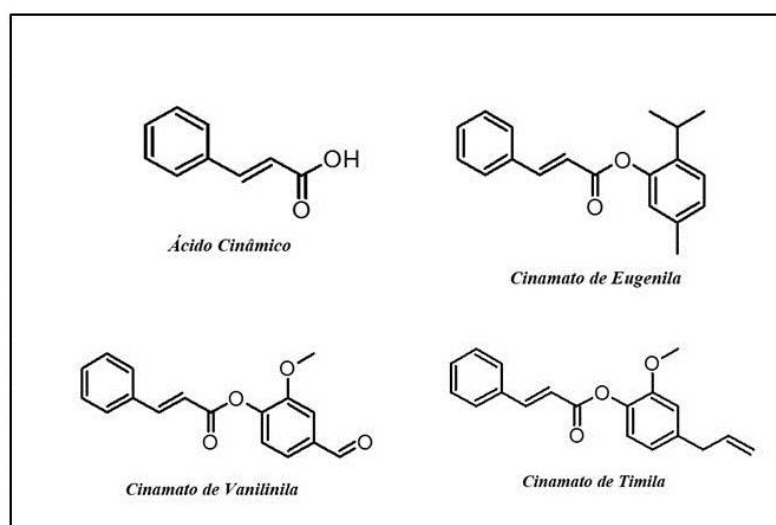
Estudos mostraram que compostos da classe dos fenilpropanóides apresentam relevante atividade viral, o ácido rosmarínico, por exemplo, apresentou  $IC_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$  na

inibição da proteína integrase do HIV. A atividade antirretroviral de vários análogos estruturais de fenilpropanóides têm sido reportados na literatura, tais como o acetato de galangal e os ácidos cafeico, ferúlico e cinâmico (MURAKAMI et al., 2000; BAILLY e COTELLE, 2005). Em estudo recente observou-se que o ácido cinâmico não apresenta atividade virucida, porém, o composto inibiu a replicação do ciclo viral de herpesvírus equino (GRAVINA et al, 2011).

Alguns autores (GUSMAN, 2014; LONE, SHUAB E KOUL, 2013; SHARMA, 2011) reportam que substâncias relacionadas ao ácido cinâmico possuem atividades anticâncer, antituberculósica, antimalárica, antifúngica, antimicrobiana, antiaterogênica, antioxidante, antidiabética, hepatoprotora, anticolesterolêmica, antihiperlipidêmica, antimalárica, antiviral, anti-inflamatória. Serkedjieva et al. (1992) em estudos com ésteres de ácido cinâmico, observou que os mesmos inibiram significativamente a infecção por vírus da influenza A (H3N3). Durante a realização do presente projeto, Glaser et al. (2015) reportaram que os cinamatos de timila e de eugenila possuem atividade contra esquistossômulos e vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Neste contexto, este projeto tem como objetivo estudar a liberação controlada do ácido cinâmico e dos derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina com potencial atividade inibitória de enzimas de replicação do HIV. Estes derivados foram sintetizados e caracterizados por Souza e Romero, 2015. O Quadro 1 mostra a representação estrutural do ácido cinâmico e dos derivados utilizados nesse trabalho.

**Quadro 1 - Representação estrutural do ácido cinâmico e dos derivados utilizados nesse trabalho.**

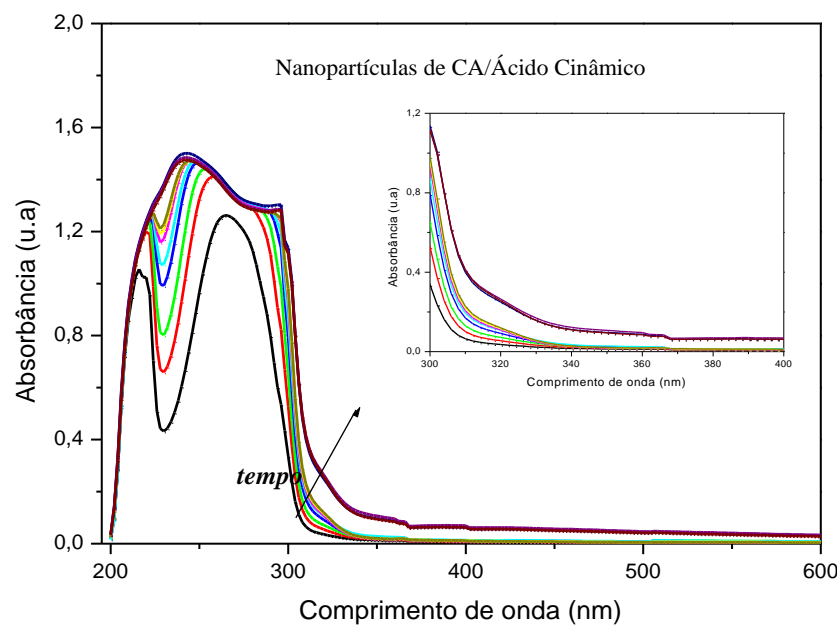


Fonte: Souza e Romero, 2015.

As Figuras 42 e 43 apresentam os espectros de absorvância em função do comprimento de onda das nanopartículas de acetato de celulose com as substâncias bioativas em função do tempo. Nos espectros de absorvância é possível observar duas bandas de absorção máxima, nos comprimentos de onda de 213 e 270 nm, características do acetato de celulose. Já a banda em 320 nm é referente a absorção do ácido cinâmico e do cinamato de eugenila (Souza e Romero, 2015).

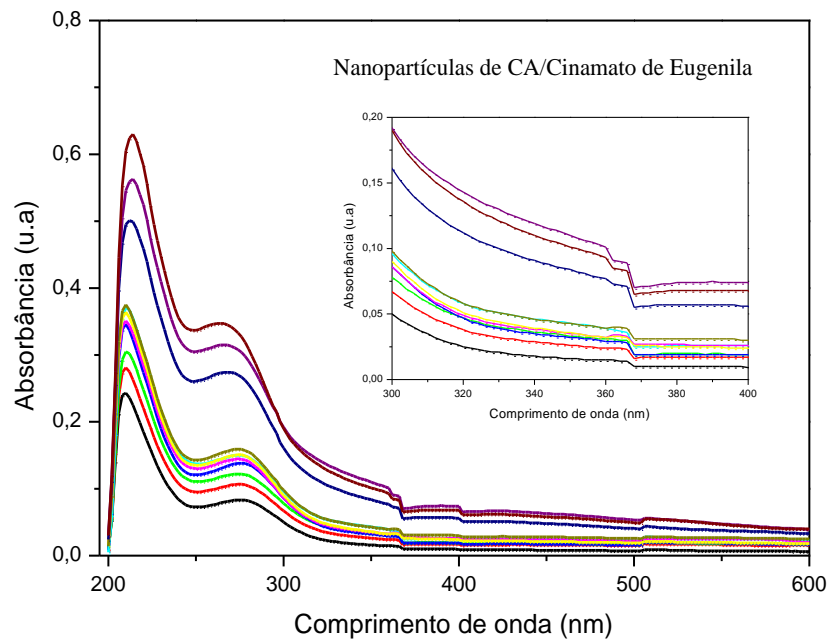
As curvas de liberação controlada foram construídas a partir dos espectros de absorvância em função do tempo (Figura 44). Para as micropartículas observamos a liberação de 24% do ácido cinâmico após 1 hora de contato com o fluido de simulação intestinal. Já para o cinamato de eugenila temos uma liberação mais lenta, sendo liberado 20% em 1 hora. Tanto o ácido cinâmico quando o cinamato de eugenila obtiveram 100 % de liberação com 4 dias.

**Figura 42 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda para as nanopartículas de CA com ácido cinâmico, Exp. 11, obtidas pelo Método 3, em fluido de simulação intestinal (pH = 7,4).**



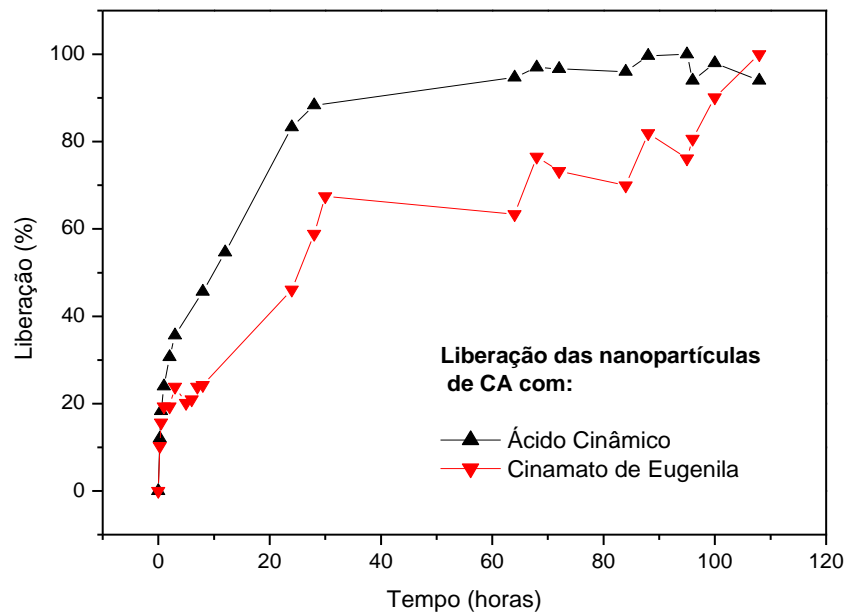
Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 393 - Espectro de absorvância em função do comprimento de onda das nanopartículas de CA com cinamato de eugenila, Exp. 13, obtidas pelo Método 3, em fluido de simulação intestinal (pH = 7,4).**



Fonte: Autoria própria (2019).

**Figura 404 - Curva de liberação das nanopartículas de CA com ácido cinâmico e cinamato de eugenila, obtidos no comprimento de onda de 320 nm, em fluidos de simulação intestinal.**



Fonte: Autoria própria (2019).

## 5 CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que: microesferas de CA foram obtidas utilizando diclorometano, Tween 80 e agitação magnética (método 1 e 2); micro/nanoesferas de CA são obtidas utilizando diclorometano, poli(álcool vinílico) e agitação ultrassônica (Método 3). O estudo da morfologia das amostras produzidas foi realizado por microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia eletrônica de transmissão (MET), microscopia Ótica (MO), onde pode-se determinar o tamanho das micro/nanopartículas formadas nos diferentes experimentos realizados. Por análise utilizando o Nanoplus e o software Size Meter, foi possível determinar o tamanho das micro/nanoesferas obtidas no método 3, assim como o índice de polidispersividade de tamanho das amostras.

A partir da análise das micrografias foi possível observar a formação de esferas de CA como potenciais para o encapsulamento de substâncias bioativas em relação a morfologia e ao tamanho. Para o Método 2, observou-se a formação de microesferas com diâmetros variando de 20-250  $\mu\text{m}$ . Para o método 3 observou-se a formação de nanoesferas com diâmetros variando de 100-500 nm. O estudo da otimização das condições para obtenção de partículas de CA resultou em um método que vêm sendo utilizado, por nosso grupo de pesquisa, para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de substâncias bioativas.

Em relação ao estudo cinético os resultados para o método 2 indicam que as micropartículas contêm o fármaco paracetamol. Ao realizar os estudos de simulação gástrico e intestinal foi possível observar que apenas para a última simulação a liberação do paracetamol apresentou um perfil de liberação controlada.

Para as substâncias bioativas como o ácido cinâmico e seus derivados, houve a inserção dos cinamatos nas micro/nanopartículas obtidas, as quais foram observadas pelo estudo de liberação. Em relação ao perfil de liberação controlada o experimento contendo o ácido cinâmico apresentou um perfil mais ideal frente aos outros experimentos.

## REFERÊNCIAS

BRUGUEL, K. A. A. Estudo da Liberação Controlada de Derivados do Ácido Cinâmico Utilizando Sistemas Baseados em Polímeros Biodegradáveis/Biocompatíveis. **Trabalho de Conclusão de Curso**, p. 34, 2015.

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*. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 3, 2003.

CRUZ, A. C.; MEIRELES, C. S.; RIBEIRO, S. D.; RODRIGUES FILHO, G.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; CERQUEIRA, Daniel A.; ZENI, Mara; POLETTO, Patrícia. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados. **Química Nova**, v. 34, p. 385-389, 2011.

EDGAR, K. J. *Cellulose*, v. 14, p. 49, 2007.

FAHNING, B. M.; LOBÃO, E. B. Nanotecnologia aplicada a fármacos. Vitória: Faculdade Católica Salesiana, 2011. 98 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade Católica Salesiana, Espírito Santo, Vitória, 2011.

INSTITUTO INOVAÇÃO. Nanotecnologia. 2005. Disponível em: [www.istitutoinovacao.com.br /downloads/inovacao\\_set05.pdf](http://www.istitutoinovacao.com.br/downloads/inovacao_set05.pdf). Acesso em: 20 março 2019.

LOPES, C. M; LOBO, JOSÉ. M. S; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

MARTINS, M. R.; VEIGA F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n.1, p. 33-54, 2002.

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. 2007. 67 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Uberlândia, 2007.

MOJAVER, Aida; KHEIRI, Hossein. *Applied Mathematics and Computation*, v. 259, p. 258-270, may. 2015.

MOURA-HUERTAS, C. E., FESSI, H., ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, p.113-142, 2010.

PAL, R. Rheology of simple and multiple emulsions. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 16, p. 41-60, 2011.

PARVEEN, S.; MISRA, R.; SAHOO, S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine: Nanotechnology, biology, and Medicine**, v. 8, p.147-166, 2012.

PATTNAIK, G.; SINHA, B.; MUKHERJEE, B.; GHOSH, S.; ; MONDAL, S.; BERA, T. Submicron-size biodegradable polymerbased didanosine particles for treating HIVat early stage: an in vitro study. **Journal of Microencapsulation**, v. 29, p. 666-676, 2012.

PEREIRA, D. G. Importância do Metabolismo no Planejamento de Fármacos. **Química Nova**, v. 1, p. 171-177, 2007.

RAY, S. S.; BOUSMINA, M. Biodegradable polymers and their layered silicate nanocomposites: In greening the 21st century materials world. **Progress in Materials Science**, v. 50, p. 962-1079, 2005.

REIS C. P., NEUFELD R. J., RIBEIRO A.J., VEIGA F. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 2, p. 8-21, 2006.

RODRIGUES FILHO, G.; TOLEDO, L. C.; SILVA, L. G.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; MEIRELES, C. S.; CERQUEIRA, D. A.; RUGGIERO, R. Membranes of cellulose triacetate produced from sugarcane bagasse cellulose as alternative matrices for doxycycline incorporation J. **Appl. Polym. Sci.**, v.113, p. 3544, 2009.

RUIZ-HITZKY, E.; DARDER, M.; ARANDA, P. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, p. 3650-3662, 2005.

SCHAFFAZICK, S. R., GUTERRES, S. S., FREITAS, L. L., POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, p. 726-737, 2003.

SEREMETA, K. P.; CHIAPPETTA, D. A.; SOSNIK, A. Poly(epsilon-caprolactone), Eudragit (R) RS 100 and poly(epsilon-caprolactone)/Eudragit (R) RS 100 blend submicron particles for the sustained release of the antiretroviral efavirenz. **Colloids and Surfaces B-Biointerfaces**, v. 102, p. 441-449, 2013.

SHARMA, P.; GARG, S. Pure drug and polymer based nanotechnologies for the improved solubility, stability, Bioavailability and targeting of anti-HIV drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, p. 491-502, 2010.



SINGH, R., LILLARD, J. W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 86, p. 215-223, 2009.

SOPPIMATH, K.S., AMINABHAVI, T. M., KULKARINI, A. R., RUDZINSKI, W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p.1-20, 2001.

SOUZA, João P. de A.; ROMERO, Adriano L. Estudo de ancoragem molecular de derivados de ácido cinâmico frente a enzimas do ciclo replicativo do hiv-1. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2015.

SUFFREDINI G., EAST, J.E., LEVY, L.M. New Applications of Nanotechnology for Neuroimaging. **American Journal of Neuroradiology**, 2013.

VASCONCELLOS, F. C; GOULART, G. A. S.; BEPPU M. M. Production and characterization of chitosan microparticles containing papain for controlled release applications. *Powder Technology*, v. 205, p. 65-70, 2011.

VILLANOVA, J.C.O; ORÉFICE, R. L; CUNHA, A. S. Polímeros: Ciência e Tecnologia. Belo Horizonte, v. 20, p.51-64, 2010.

ZHANGA, T.; ZHANG, C.; AGRAHARI, V.; MUROWCHICKC, J. B.; OYLER, N. A.; YOUANA, B. C. Spray drying tenofovir loaded mucoadhesive and pHsensitive microspheres intended for HIV prevention. **Antiviral Research**, v. 97, p. 334–346, 2013.

WILCZEWSKA, A. Z.; NIEMIRROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug devillery systems. **Pharmacological Reposts**, v. 64, p. 1020-1037, 2012.