



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ANA CLÁUDIA GONÇALVES DOS SANTOS

**MICROPARTÍCULAS DE TRIACETATO DE CELULOSE OBTIDO A PARTIR DA
PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller)**

**CAMPINA GRANDE-PB
2016**

ANA CLÁUDIA GONÇALVES DOS SANTOS

**MICROPARTÍCULAS DE TRIACETATO DE CELULOSE OBTIDO A PARTIR DA
PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Bolívar P. G. de L. Damasceno.

**CAMPINA GRANDE-PB
2016**

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

S237m Santos, Ana Cláudia Gonçalves dos.

Micropartículas de triacetato de celulose obtido a partir da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) [manuscrito] / Ana Cláudia Gonçalves dos Santos. - 2016.
46 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2016.

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

1. Palma forrageira. 2. Acetato de celulose. 3. Plantas medicinais. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

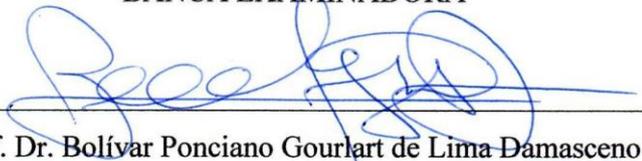
ANA CLÁUDIA GONÇALVES DOS SANTOS

**MICROPARTÍCULAS DE TRIACETATO DE CELULOSE OBTIDO A PARTIR
DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Farmácia da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento à
exigência para obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia.

Aprovada em 26/09/16

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Gourlart de Lima Damasceno

(Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Geovani Pereira Guimarães

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof.ª Dr.ª Lidiane Pinto Correia

Faculdade Maurício de Nassau (FMN)

Aos meus pais, pela dedicação, companheirismo
e amizade, DEDICO

AGRADECIMENTOS

- Agradeço em primeiro lugar, a Deus, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.
- Aos meus pais Jonas e Maria das Graças, pelo incentivo, amor incondicional e, por todos os ensinamentos que me fizeram crescer com caráter, dignidade e fé. Essa conquista é a melhor forma de expressar a minha gratidão. Amo vocês!
- As minhas irmãs Ana Paula, Patrícia e ao meu cunhado Eginardo por sempre acreditarem no meu potencial e pela hospitalidade em sua casa sempre que precisei.
- Ao meu orientador, prof. Dr. Bolívar Ponciano Goullart de Lima Damasceno, por toda confiança, paciência e dedicação, por ser um grande mestre, amigo e um exemplo pessoal e profissional a seguir. Obrigada pela oportunidade que me foi dada, me acolhendo no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos – LDCPF, como aluna de iniciação científica, desde o primeiro ano de graduação, ensinou-me a dar os primeiros passos no mundo da ciência. Sua competência como professor e pesquisador me servem de exemplo e estímulo, para seguir na minha caminhada.
- Aos professores Dr^a. Lidiane Pinto Correia e Me. Geovani Pereira Guimarães, contribuindo de forma valiosa para melhoria deste trabalho.
- À Alana Albuquerque, minha co-orientadora, pela disponibilidade, paciência, ensinamentos, comprometimento e amizade, meu muito obrigada!
- A Eduardo Almeida, meu companheiro de iniciação científica, pelo companheirismo.
- A equipe do LDCPF, os meus sinceros agradecimentos pelo apoio e espírito de entreatajuda permanente.
- Agradeço em especial a: Wanessa, Cinthian, Denise, Anderson Fellyp e Willian, amigos que conquistei na universidade e se fizeram presente durante estes cinco anos de graduação. Vocês foram de fundamental importância neste período, tornando ``nossa`` caminhada mais tranquila e feliz. Amizade que irei levar sempre presente em

minha vida!

- A CAPES/CNPq pelo apoio financeiro e incentivo.

A todos, meus sinceros agradecimentos.

“Sejam agradecidos a Deus em todas as ocasiões.”

(I Tessalonicenses 5:18)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	09
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1	Palma forrageira (<i>Opuntia fícus-indica</i> L. (Miller)).....	11
2.2	Polímeros, celulose e acetato de celulose.....	13
2.3	Novos sistemas de liberação de Fármacos: Micropartículas.....	16
2.4	<i>Spray drying</i>	19
3	REFERENCIAL METODOLÓGICO.....	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5	CONCLUSÃO.....	34
	ABSTRACT.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36

MICROPARTÍCULAS DE TRIACETATO DE CELULOSE OBTIDO A PARTIR DE PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller)

SANTOS, Ana Cláudia Gonçalves¹; DAMASCENO, Bolívar Ponciano Gourllart de Lima.

RESUMO

Os fármacos veiculados em formas farmacêuticas convencionais apresentam diversas limitações relacionadas às suas características físico-químicas e cinética de liberação, o que pode reduzir seu potencial terapêutico ou potencializar seus efeitos tóxicos. Nas últimas décadas surgiram os novos sistemas de liberação de fármacos, dentre eles podemos destacar as micropartículas produzidas a partir de polímeros, estas se apresentam como alternativa eficaz para aumentar a margem de segurança dos fármacos, minimizar seus efeitos colaterais e reduzindo a quantidade de doses diárias repetidas para manutenção da concentração terapêutica. O acetato de celulose é um polímero derivado da celulose com grande importância comercial, devido ao seu baixo custo, boa biocompatibilidade e biodegradabilidade no organismo humano. Este polímero pode ser extraído de muitas plantas, entre as quais a palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller). Este estudo teve como objetivo a produção e caracterização de micropartículas de acetato de celulose extraída da palma forrageira pela técnica de *spray drying*. O acetato de celulose e as micropartículas foram caracterizadas por técnicas como Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Difração de Raio-X (DRX). O rendimento da extração da celulose pelo método adotado foi de 8,41%. As análises morfológicas obtidas por meio da MEV para o triacetato de celulose mostraram um aspecto granuloso, fato relevante na definição de suas propriedades de fluxo e compactação, para micropartículas evidenciaram-se estruturas de formato predominantemente esférico. De acordo com a DRX o triacetato de celulose apresentou características amorfas proporcional ao aumento do grau de substituição de hidroxilas, as micropartículas foram caracterizadas como um sistema semicristalino com predominância de regiões amorfas. Dessa forma, o triacetato de celulose obtido da palma forrageira apresentou boas propriedades tecnológicas para aplicação na produção de micropartículas, possibilitando futuros estudos como uma nova alternativa farmacêutica.

Palavras-chave: acetato de celulose, micropartículas, palma forrageira.

¹Graduação em Farmácia pela Universidade Estadual da Paraíba. anaclaudia204@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A palma forrageira, *Opuntia ficus-indica* (L) MILLER, é uma cactácea amplamente cultivada nas zonas áridas e semiáridas do mundo, devido a sua excepcional adaptação edafoclimáticas dessas regiões. Há muitos anos tem sido utilizada como forragem por pequenos produtores no Nordeste do Brasil, onde são cultivadas em centenas de milhares de hectares (CHIACCHIO, 2006).

Apesar do seu enorme potencial produtivo e suas múltiplas utilidades tais como: na alimentação humana, na produção de medicamentos, cosméticos e corantes, na conservação e recuperação de solos, na fabricação de adesivos, colas, fibras para artesanatos, papel, corantes e mucilagens, que revelam a versatilidade dessa espécie vegetal, a palma não tem sua potencialidade explorada plenamente. Em consequência, vem sendo desperdiçadas excelentes oportunidades para melhoria dos índices sociais e econômicos da população sertaneja, mediante a geração de postos de trabalho, renda e de preservação ambiental (CHIACCHIO, 2006).

Segundo Santos *et al.* (2005), a composição química da palma varia de acordo com a espécie, variedade, idade da planta e do cladódio, nível de fertilidade do solo, espaçamento e época do ano. De uma forma geral, a palma apresenta baixo nível de matéria seca, e baixo teor de fibras. Os polímeros fibrosos são constituídos basicamente por celulose e hemicelulose, enquanto a fração de polímeros não fibrosos é representada por açúcares, amido, ácidos orgânicos, outros tipos de reserva de carboidratos e a pectina (SANTOS, 2012).

A celulose é um dos polímeros renováveis de maior abundância na natureza e componente de interesse prioritário entre os derivados da biomassa (YU; DEAN; LI, 2016; XIAO *et al.*, 2014).

Essa biomassa lignocelulósica tem sido considerada como uma potencial alternativa promissora para obter produtos químicos, energia e vários materiais devido às suas características renováveis e biodegradáveis (BALAT *et al.*, 2009 e DODDS *et al.*, 2007 ; GANDINI, 2008). As propriedades da celulose pode ser obtidas por derivação, e a produção de seus derivados atraiu à atenção significativa (HU *et al.*, 2014). O acetato de celulose é uma dos mais importantes derivados de celulose e tem sido usado em muitas aplicações (AOKI *et al.*, 2007).

Acetato de celulose tem sido utilizado para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, tais como micropartículas, dispersões sólidas e filmes, com o objetivo

de controlar as taxas de difusão do fármaco, especialmente no trato gastrointestinal (FONSECA *et al.*, 2015 ; KAJJARI *et al.*, 2014 ; LIAKOS *et al.*, 2016 ; RODRIGUES FILHO *et al.*, 2011 e . RODRIGUES FILHO *et al.*, 2015 ; SOSNIK *et al.*, 2014 ; ZHANG *et al.*, 2015). Despertando interesse particular devido a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, não toxicidade e de baixo custo (SOSNIK *et al.* ; 2014 e YU *et al.*, 2013).

Nos últimos anos os derivados celulósicos vêm sendo investigados e utilizados como polímeros na produção de micropartículas visando à liberação controlada de fármacos. Aspectos como a escolha da matriz polimérica e o processamento são de fundamental importância em relação à capacidade de incorporação da substância bioativa, cinética de liberação e produção de sistemas de tamanho reduzido com maior área superficial (CRUZ, 2011).

O termo micropartícula é resultante do tamanho dessas partículas que, geralmente, revelam um diâmetro médio entre 1 e 100 µm. Para a obtenção das mesmas, é possível utilizar diversos polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, que são capazes de liberar o fármaco por mecanismos de difusão e/ou de degradação (erosão do material polimérico) (GARAY *et al.*, 2010; KISSEL *et al.*, 2006).

A seleção da técnica para a produção de micropartículas deve basear-se no atendimento dos seguintes requisitos: a estabilidade dos fármacos não deve ser negativamente afetada durante o processo de microencapsulação ou no produto final; o rendimento do processo e a taxa de encapsulação do fármaco devem ser elevados; os perfis de liberação dos fármacos devem ser reprodutíveis e as micropartículas devem produzir pó de fluxo livre e não devem exibir agregação ou aderência (JAIN, 1998).

Segundo Oliveira *et al.*, (2010), a técnica de *spray drying* tem sido utilizada em diversos segmentos industriais devido à rápida e eficiente secagem de alimentos, produtos farmacêuticos, entre outras substâncias. Além do processo de desidratação, é amplamente usada para microencapsulação de produtos farmacêuticos aplicados em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Com isto, buscou-se utilizar a palma forrageira para atender às necessidades de desenvolvimento socioeconômica e tecnológica da região. E dentre estas possíveis inovações surgiu, como proposta a produção de acetato de celulose como excipiente farmacêutico para o desenvolvimento de Novos Sistemas de Liberação de Fármacos (NSLF).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

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

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

O futuro desses ecossistemas depende do manejo sustentável de sistemas agrícolas fundamentados no uso de cultivos adaptados às suas condições. A geração de tecnologias capazes de contribuir no processo de transformação desta realidade passa necessariamente pela exploração de culturas mais apropriadas a suportarem as condições de falta de água, altas temperaturas, solos de baixa fertilidade que exijam poucos insumos, fácil manejo no plantio e que forneçam alimento e forragem para a agricultura de subsistência. (OLIVEIRA, 2010). Conforme Oliveira *et al.*, (2010), nesta área, é preciso valorizar as plantas forrageiras que melhor se adaptam as suas condições climáticas como a *Opuntia ficus-indica* L.(Miller) mostrada na Figura 1.

No semiárido nordestino a palma se consolidou como forrageira estratégica para diversos sistemas de produção pecuários. No entanto, é uma planta de enorme potencial produtivo e de múltiplas utilidades. Ela é a planta mais explorada e distribuída nas zonas áridas e semiáridas do mundo. Sua real dimensão produtiva ainda não foi plenamente conhecida no Nordeste, onde a maior área se concentra no agreste e no sertão dos estados de Alagoas e Pernambuco (LEITE, 2006).

A palma forrageira pertence à divisão embryophyta, sub-divisão angiospermea, classe dicotyledoneae, sub-classe archiclamideae, ordem opuntiales e família das cactáceas; nesta família existem 178 gêneros com cerca de 2.000 espécies conhecidas. Todavia, nos gêneros *Opuntia* e *Nopalea* estão presentes as espécies de palma mais utilizadas como forrageiras (SILVA & SANTOS, 2006).

Figura 1. Fotografia da *Opuntia ficus-indica* L.(Miller) – variedade IPA 20.



Fonte: MALHEIROS, 2014.

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

A cultura vegetal da palma se presta às mais diversas utilidades, por ser amplamente difundida, de fácil plantio, altamente resistente à seca. A palma forrageira pode ser utilizada na alimentação humana, alimentação animal, adesivos e colas, fibras para artesanato, papel, corantes, mucilagem para a indústria alimentícia e ornamental (ALMEIDA NETO *et al.*, 2005).

A palma forrageira vem despertando interesse de muitos pesquisadores por se tratar de uma cultura bastante difundida e apresentar, em sua composição, celulose e hemicelulose. A composição química da palma varia de acordo com a espécie, variedade, idade da planta e do cladódio, nível de fertilidade do solo, espaçamento e época do ano. De uma forma geral, a palma apresenta baixo nível de matéria seca, e baixo teor de fibras (NETO, 2009; SANTOS *et al.*, 2005). Estudos que viabilizem e desperte interesse de seu uso na produção de medicamentos, ou beneficiamento de fibras, irá agregar valor comercial à espécie, estimular o cultivo pelos produtores agrícolas, além de favorecer o desenvolvimento da região do semiárido (MALHEIRO, 2014).

2.2 Polímeros, celulose e acetato de celulose

Os polímeros são compostos de cadeia longa, com alto peso molecular, extraídos de plantas marinhas, sementes, exsudados de árvores e de colágeno animal. Alguns são produzidos por síntese microbiana e outros pela modificação de polissacarídeos naturais. Em geral, os polímeros caracterizam-se pela sua dissolução ou dispersão na água dando lugar a um espessamento ou aumento de viscosidade (VUEBA, 2006)..

Revestimentos de polímero podem ser utilizados com sucesso para controlar e/ou modificar os padrões de liberação do fármaco na concepção de novos sistemas poliméricos que representam uma alternativa promissora para alcançar entrega da droga específica do local porque a bioadesão permite a imobilização de um fármaco no local de ação / absorção por longos períodos, estabelecendo um contato mais próximo com o epitélio. Dessa forma, a absorção e biodisponibilidade de vários fármacos podem ser melhoradas (CACCAVO *et al.*, 2015 ; ZHANG *et al.*, 2015).

Salamat-Miller e col. (2005) propõem a classificação de polímeros utilizados na obtenção de matrizes hidrófilas em três categorias principais de acordo com a sua origem: i) polímeros naturais; ii) polímeros modificados ou semi-sintéticos, baseados em modificações químicas dos polímeros naturais ou materiais semelhantes a polímeros; iii) polímeros sintéticos, preparados por síntese química total.

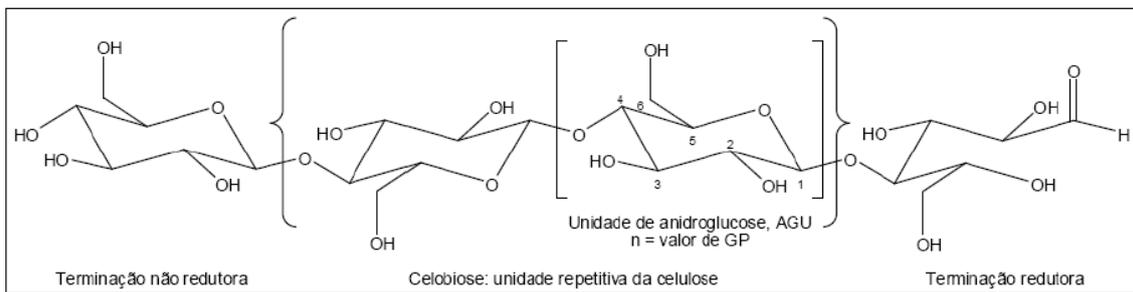
Segundo Kumar *et al.*, (2012), biopolímeros são substâncias de fácil obtenção, custos acessíveis, geralmente biocompatíveis, biodegradáveis, com menor toxicidade e passíveis de modificações químicas. Outra característica relevante é o material de partida utilizado no seu processo de obtenção, que vem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

A biomassa lignocelulósica é composta por celulose, hemicelulose e lignina, matérias-primas de difícil fracionamento, das quais apenas a celulose tem sido eficientemente explorada (DOHERTY *et al.*, 2011). A celulose é um dos polímeros de maior abundância na natureza e componente de interesse prioritário entre os derivados da biomassa (YU *et al.*, 2006). Além disso, os grupos hidroxila presentes na celulose, lignina e polioses, podem ser quimicamente modificados para produzir materiais com novas propriedades. (TORRES *et al.*, 2005; KARNETZ *et al.*, 2007).

A estrutura molecular da celulose como um polímero moléculas de carboidratos

oriundas por moléculas (β) D-glucopiranosose que estão covalentemente ligadas através de funções acetais entre o grupo hidroxila (OH) equatorial do átomo (C4) e o átomo de carbono um (C1) (β -1,4-glucano), que é, em princípio, a maneira pela qual a celulose é biossintetizada. Como resultado, a celulose é um polímero intenso de cadeia linear, com um grande número de grupos hidroxila, três por unidade de anidroglicose (AGU), presente na conformação termodinamicamente mais estável. Para acomodar os ângulos de ligação das ligações de hidrogênio dos acetais, todo segundo anel AGU é girado de 180° no plano (Figura 2). Desta maneira, duas unidades estrutura adjacentes definem o dímero celobiose que é a unidade repetitiva da celulose (SENNA, 2011).

Figura 2: Estrutura molecular da celulose.



Fonte: Senna, 2011

Fisicamente, a celulose apresenta-se como sendo uma macromolécula sólida, incolor, inodora e atóxica disponível na natureza na forma de fibras e como polpa de madeira. Sob condições neutras ou ligeiramente alcalinas, a celulose permanece estável em água e em um número considerável de líquidos orgânicos de diferentes polaridades (VUEBA, 2006).

A estrutura molecular confere à celulose as seguintes propriedades características: hidrofobicidade, quiralidade, degradabilidade e ampla variedade química iniciada pela alta reatividade dos grupos hidroxila (OH). Eles também são a base para extensas redes de ligações de hidrogênio entre grupos OH, que dão à celulose uma variedade de estruturas de fibras parcialmente cristalinas. As propriedades da celulose são, portanto, determinadas por uma ordem hierárquica definida em estrutura supramolecular e organização (KLEMM *et al.*, 2005).

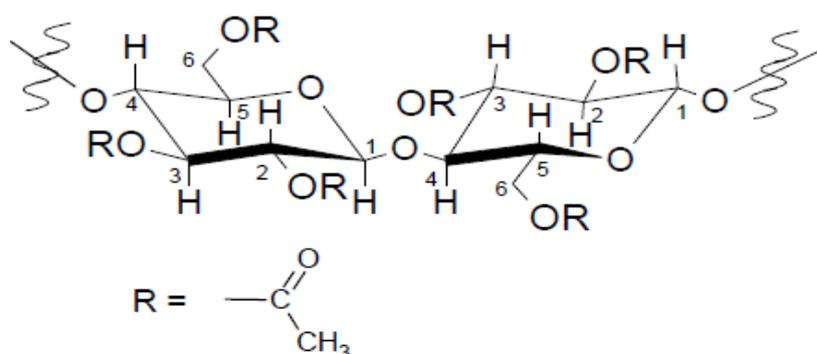
Os primeiros derivados de celulose sintetizados em laboratório e produzidos em escala industrial foram os ésteres de celulose de ácidos orgânicos e inorgânicos. Esses ésteres se formam quando os grupos hidroxilas das cadeias de celulose são substituídos por grupos acila. A diminuição da quantidade de grupos-OH na cadeia de celulose leva à formação de

derivados, normalmente mais solúveis, uma vez que, passamos a trabalhar com materiais menos cristalinos devido à diminuição das possibilidades de ligação de hidrogênio intra e intermolecular (SENNA, 2011). O acetato de celulose (AC) como mostra a Figura 3 é um dos derivados da celulose com maior importância comercial, principalmente devido às seguintes propriedades: é um polímero neutro, tem a capacidade de formação de filmes transparentes e tem um baixo custo (CERQUEIRA, 2010). Empregados também na fabricação de blendas poliméricas, excipientes e cápsulas para a indústria farmacêutica (OLIVEIRA, 2006).

Tanto a natureza do grupo substituinte, quanto a extensão em que os grupos hidroxílicos são substituídos por esses grupos levam a diferentes propriedades térmicas, mecânicas e físico-químicas. Para saber a extensão da substituição das hidroxilas por grupos acilas em um determinado éster de celulose, usa-se o termo grau de substituição (GS), que corresponde ao número médio de grupos substituintes por unidade de anidrogucose. Os valores do grau de substituição podem variar de valores próximos a 0 até o valor máximo de substituição (FREIRE *et al.*, 2005; OLIVEIRA, 2006; SAMIOS *et al.*, 1997).

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

Figura 3: Estrutura do acetato de celulose.



Fonte: CERQUEIRA *et al.*, 2010.

2.3 Novos sistemas de liberação de fármacos: micropartículas

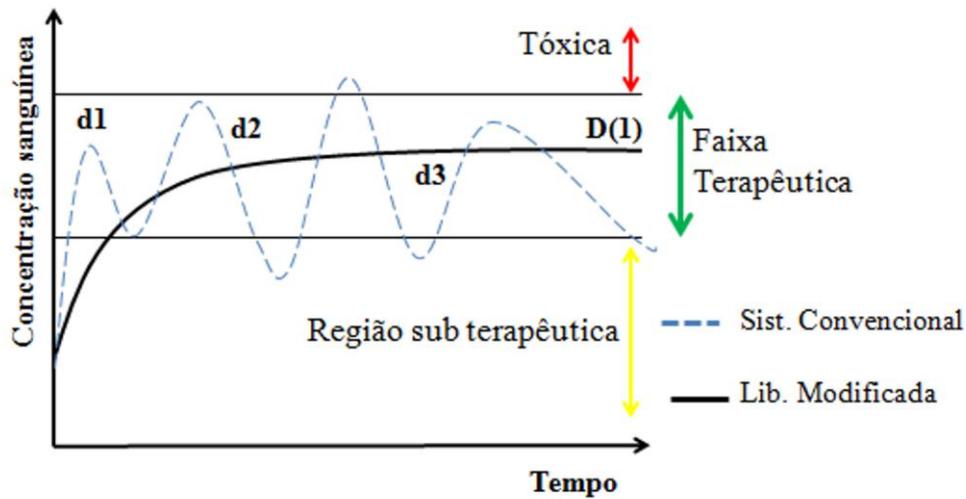
As tecnologias de liberação modificada de fármacos representam uma das áreas mais promissoras da ciência, com o objetivo de contribuir a saúde humana e animal, oferecendo diversas vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais. Dessa forma, a investigação de sistemas de liberação, que incluem a modulação do processo de dissolução, a redução da toxicidade e o aumento da adesão e da conveniência do paciente, torna-se de extrema importância (RESTANI *et al.*, 2010). Além disso, essas estratégias podem tornar os fármacos mais disponíveis em alvos específicos, para produzir um melhor efeito terapêutico (EVANGELISTA, 2006).

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

Tais limitações podem ser corrigidas utilizando-se estratégias que melhorem as propriedades biofarmacêuticas e modifiquem a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, com ganho na especificidade direcionando-o para os seus sítios de ação (TIWARI & BATRA, 2014). Neste contexto, surgem os chamados *New Drug Delivery Systems* (NDDS).

O termo NDDS ou, em português, novos sistemas de liberação de fármacos (NSLF), aplica-se a todos os sistemas farmacêuticos desenvolvidos com tecnologia de liberação modificada capaz de manter a concentração plasmática do fármaco nos níveis terapêuticos por um tempo prolongado, utilizando-se uma única dose/dia (Figura 4), nos quais as características de liberação do fármaco, no tempo e no local, são escolhidas (VERMA *et al.*; 2002; KULKARNI, 2012).

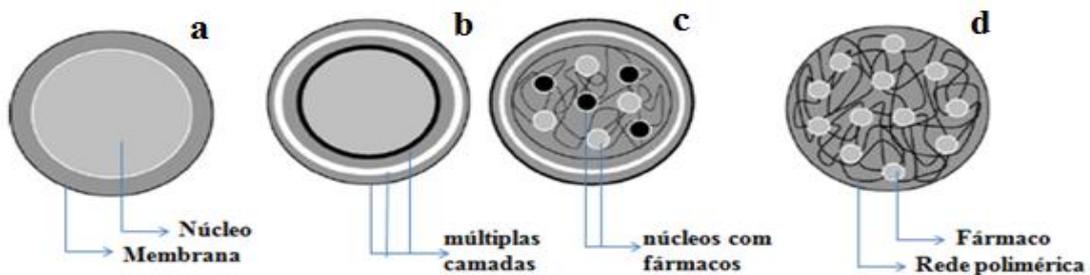
Figura 4. Liberação de fármaco pelo sistema convencional multidoses ($d_{1,2,3}$) e liberação modificada a partir de uma única dose (D1).



Fonte: MALHEIROS, 2014.

As micropartículas poliméricas são bastante estudadas devido à sua estabilidade físico-química e microbiológica e a reprodutibilidade quanto ao método de produção (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003; SILVA-JÚNIOR, 2005, 2008; SILVA-JUNIOR, 2005), podendo ser classificadas, quanto à estrutura física, em microesferas e microcápsulas (Figura 5). As microesferas são sistemas matriciais, onde o fármaco se encontra uniformemente dissolvido ou disperso numa rede polimérica, enquanto que as microcápsulas são sistemas reservatórios contendo o fármaco no interior de um núcleo, envolvido por uma membrana polimérica (SILVA *et al.*, 2003; LOPES *et al.*, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007).

Figura 5. Representação esquemática de microcápsulas (a, b, c) e microesferas (d).



Fonte: Nesterenko; Alric; Durrieu (2013).

O termo micropartícula é resultante do tamanho dessas partículas que, geralmente,

revelam um diâmetro médio entre 1 e 100 μm . Para a obtenção de micropartículas, é possível utilizar diversos polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, que são capazes de liberar o fármaco por mecanismos de difusão e/ou de degradação (erosão) do material polimérico (GARAY *et al.*, 2010; KISSEL *et al.*, 2006). As principais vantagens oferecidas por esta tecnologia na área farmacêutica são: proteção do princípio ativo, melhor permeação de membrana pela mucoadesão, gastrorresistência, menor irritação no trato gastrointestinal, reprodutibilidade e versatilidade na obtenção (SINGH *et al.*, 2013; SEVERINO *et al.*, 2011).

A microencapsulação pode ser definida como um processo pelo qual uma ou mais substâncias são envolvidas por um filme polimérico, no entanto pode conduzir à obtenção de partículas que estão dispersas em uma matriz polimérica. A escolha do método a ser usado depende de alguns fatores como o tipo de sistemas a ser obtido, a solubilidade do polímero e do fármaco, a permeabilidade e espessura da parede, o tipo e a viabilidade do processo (SILVA-JUNIOR, 2005; SUAVE *et al.*, 2006). A seleção de uma técnica de produção de micropartículas não pode afetar a estabilidade e a atividade biológica do fármaco. Além disso, a eficiência de encapsulação no sistema polimérico deve ser a mais elevada possível, incluindo um perfil de liberação adequado para o uso pretendido (BENITA, 2006).

Há na literatura uma variedade significativa de métodos químicos, físico-químicos e mecânicos para produção destes sistemas microparticulados. A escolha do método deve ser feita a partir das características dos componentes, isto é, do polímero e do fármaco, bem como deve considerar custos, praticidade, reprodutibilidade e a mudança de escala (OJHA, 2013; LAM & GAMBARI, 2014). Alguns dos processos de microencapsulação encontram-se descritos na Tabela 1 divididos consoante a natureza do processo.

Tabela 1: Técnicas de síntese de micropartículas (Azeredo, 2008).

Métodos de Encapsulação	
Método Físico	<i>Spray drying, spray cooling</i> , liofilização, pulverização em banho térmico, co-cristalização e extrusão
Método Químico	Inclusão molecular e polimerização interfacial
Método Físico-Químico	Coacervação, emulsificação seguida de evaporação do solvente, inclusão em lipossomas, pulverização em agente formador de reticulação

Fonte: Suave *et al* (2006).

Dentre as técnicas de microencapsulação de compostos bioativos, a técnica de

secagem por atomização ou *spray drying* vem sendo empregada para a obtenção de micropartículas visando a proteção destes conteúdos.

2.4 *Spray Drying*

A técnica de secagem por atomização ou *spray drying* permite transformar soluções ou suspensões em um produto sólido, através de uma rápida evaporação do solvente, o que favorece a preparação de dispersões sólidas amorfas (PAUDEL *et al.*, 2013).

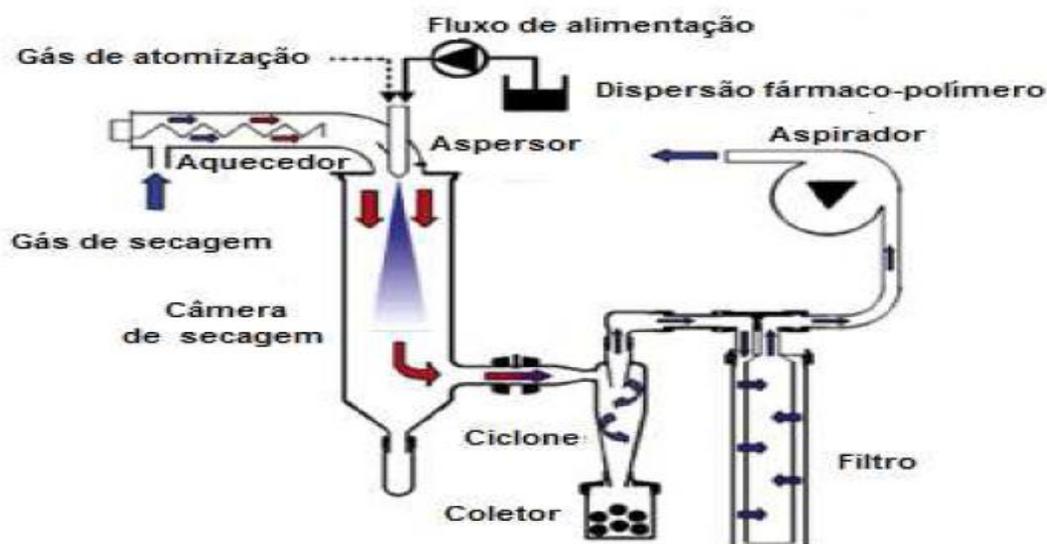
A encapsulação por *spray drying* é utilizada na indústria alimentar desde o final dos anos 1950 (FANG & BHANDARI, 2010) tendo também um grande impacto de utilização na indústria farmacêutica (RÉ, 1998). A técnica de *spray drying* é um método simples, rápido, contínuo, apresenta um baixo custo de processo e permite obter o produto final sem necessidade de efetuar lavagens para separar as micropartículas ou eliminar resíduos de solventes (BRASILEIRO, 2011). Produz partículas de boa qualidade (ESTEVINHO *et al.*, 2013; MARTINS *et al.*, 2014) com baixa atividade em água e peso reduzido, resultando em uma maior facilidade de armazenamento e transporte (MURUGESAN & ORSAT, 2012). O método de *spray drying* apresenta como principais limitações: o tipo de material encapsulante (deve possuir solubilidade em água em um nível aceitável) (RÉ, 1998; GHARSALLAOUI *et al.*, 2007; FANG & BHANDARI, 2010; ESTEVINHO *et al.*, 2013) e o fato de o equipamento ser volumoso e dispendioso (MARTINS *et al.*, 2014).

Uma das vantagens desta técnica é a possibilidade de controle da morfologia, do tamanho de partículas e propriedades de fluxo, através da seleção adequada de parâmetros e manipulação de variáveis inerentes ao processo (NANDIYANTO; OKUYAMA, 2011). Tal técnica se torna adequada para materiais termossensíveis devido ao menor tempo de contato entre a amostra e o calor fornecido ao sistema, através de uma rápida evaporação do solvente (ÇELIK, *et al.*, 2005).

Esta técnica baseia-se no bombeamento da solução até ao atomizador onde é aspergida na forma de uma névoa de gotículas (*spray*) até à câmara de secagem. Neste compartimento ocorre a evaporação do solvente (secagem pelo ar quente). As gotas líquidas passam a partículas sólidas secas, que depois são recolhidas em um ciclone ou outro sistema de recolhimento de pó. A Figura 6 esquematiza o processo de microencapsulação por *spray drying*. As principais etapas do processo são: (i) atomização, (ii) contato das gotículas formadas com o ar quente, (iii) evaporação da água e/ou outro solvente (menos comum) e (iv)

separação do produto seco do ar húmido (GHARSALLAOUI *et al.*, 2007; MURUGESAN & ORSAT, 2012).

Figura 6: Ilustração esquemática do *spray drying* durante o processo de funcionamento.



Fonte: adaptado de AGHBASHLO *et al.*, 2012.

As propriedades físico-químicas das micropartículas dependem dos parâmetros do processo de secagem por atomização e da composição da formulação (RATTES *et al.*, 2007). Alguns dos parâmetros mais críticos do processo incluem a temperatura de entrada e saída, as características do líquido de aspersão (viscosidade, tensão superficial, volatilização do solvente e concentração de sólidos) e o tipo de atomizador (PATEL *et al.*, 2009).

1 REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 Obtenção do acetato de celulose a partir da palma forrageira

3.1.1 Material e Matéria prima vegetal

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

Amostras da *Opuntia ficus-indica*, variedade IPA-20, foram coletadas no período da manhã na estação experimental do Instituto Nacional do Semiárido (INSA), cujas coordenadas geográficas da área de plantação são 7°16'41''S; 35°57'59''W, pertencente a Fazenda Lagoa Bonita (470 m de altitude) - Campina Grande/ PB. Os cladódios (partes aéreas da planta) foram devidamente lavados com água corrente, seccionados e desidratados em estufa de circulação de ar (TE394/4 MP, TECNAL, São Paulo - Brasil), sob temperatura controlada de 60 °C por 12 dias, até observação de peso constante. O material foi triturado em moinho (EDB-5, DeLeo –Willey, Porto Alegre- RS/ BRASIL), de quatro navalhas fixas e quatro móveis, acoplado a uma peneira de malha 20 mm de diâmetro. Os tratamentos até obtenção da droga vegetal (palma pulverizada) foram feitos nos laboratórios experimentais do Instituto Nacional do Semiárido (INSA) e as demais etapas de processamento foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos da Universidade Estadual da Paraíba (LDCPF-UEPB). A droga vegetal obtida foi utilizada para a extração da celulose de sua composição.

3.1.2 Purificação da Fibra da Palma forrageira – Processo de extração I (eliminação dos compostos químicos solúveis)

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

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

3.1.3 Extração II - Obtenção da holocelulose

Para obtenção da holocelulose, 5,0 g da palma forrageira bruta livre de extrativos foram pesadas em um béquer e transferidas para um balão de fundo chato de 500 mL no qual se adicionou 100 mL de água destilada, 0,5 mL de ácido acético e 0,75 g de clorito de sódio. Manteve-se o balão fechado e em banho-maria a 75°C por 1 hora. Este procedimento foi repetido por mais duas vezes, a cada hora de reação, adicionando-se 0,5 mL de ácido acético e 0,75 g de clorito de sódio ao balão. Ao término das três horas, a mistura foi resfriada a 10°C, filtrada em funil de placa porosa e lavada com água destilada a 5°C até que o resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi levado à estufa a 105°C por 3-6 horas e resfriado em dessecador.

3.1.4 Obtenção da celulose

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

3.1.5 Produção do acetato de celulose – processo de acetilação

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

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

Após as 14 horas, a mistura foi filtrada a vácuo e adicionado água destilada ao filtrado

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

3.2 Identificação e caracterização do acetato de celulose e micropartículas

3.2.1 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica e de distribuição de tamanho de partículas foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (Quanta 200F, FEI, Alemanha) e corrente de 40 mA. As amostras foram previamente distribuídas de maneira uniforme em uma fina camada sobre uma fita de carbono e metalizadas em ouro no equipamento FE-SEM analysis (SCD500, LEICA EM, Wetzlar, Alemanha) com tempo de metalização 80 s e espessura média 10 nm.

3.2.2 Difração de Raios-X

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

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

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

3.2.4 Rendimento do processo de extração para a celulose

O rendimento da celulose foi determinado a partir da diferença de massa, pesando-se

em balança analítica o material inicial (palma forrageira triturada e tamisada) e o produto final correspondente à celulose purificada, conforme expresso na Equação 1:

$$R \% = \frac{P_{final}}{P_{inicial}} \times 100 \quad (\text{Eq. 1})$$

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

3.3 Propriedades reológicas do acetato de celulose

3.3.1 Determinação da densidade bruta e compactada

Amostras de 2 g de acetato de celulose foram colocadas em proveta de 25 mL e com a mínima turbulência da proveta, foi realizada a aferição do volume ocupado pelo pó (V₀). A densidade de compactação foi obtida submetendo-se o pó acondicionado na proveta a 1250 quedas de uma altura fixa (h) de 20 cm. Os volumes correspondentes a 0, 10, 500 e 1250 quedas, isto é (V₀), (V₁₀), (V₅₀₀) e (V₁₂₅₀), respectivamente, foram observados e anotados. A densidade bruta e de compactação obedecem as Equações descritas abaixo:

$$db = \frac{m}{v_o} \quad (\text{Eq. 2})$$

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

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

3.3.2 Determinação do fator de Hausner

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

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

3.3.3 Determinação do índice de Carr

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

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

3.3.4. Determinação da compactabilidade

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

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

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

3.3.5 Ângulo de repouso

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

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

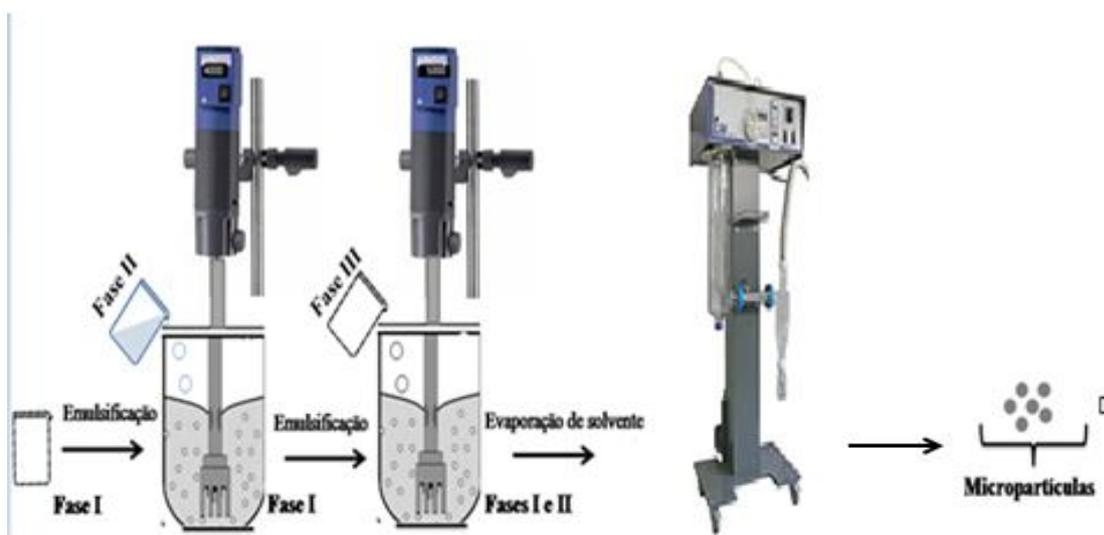
Onde: tg_{α} = tangente do ângulo de repouso; h = altura do cone formado (cm); r = raio do cone (cm)

3.4 Produção de micropartículas utilizando o triacetato de celulose

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

A Fase I foi agitada com o auxílio de um Ultra-Turrax[®] (T 25 digital, IKA, Karnataka, Índia) a 4000 rpm; a Fase II foi gotejada lentamente sobre a Fase I, mantendo a agitação por 5 min, favorecendo a formação de uma emulsão água em óleo - A/O. A dispersão resultante foi novamente emulsificada vertendo-se a Fase III sobre a primeira emulsão (mistura das Fases I e II), sob agitação a 5000 rpm, formando uma emulsão múltipla água/óleo/água A/O/A (Figura 7). Em seguida, a atomização foi conduzida e as micropartículas foram obtidas em secador *Spray drying* de bancada modelo MSD 0.5 (LABMAQ, Brasil), com bico atomizador de 0,5 mm de diâmetro e vazão máxima de 0,50 L.h⁻¹. Foi utilizada uma média das condições consideradas ótimas de operação, à 120°C do ar de secagem, fluxo de ar comprimido de 40 L.min⁻¹, fluxo de ar de secagem de 3,5 m³.min⁻¹ e vazão de alimentação de 0,50 L.h⁻¹.

Figura 7. Microencapsulação utilizando Ultra-Turrax



Fonte: Salaün *et al.*, 2010.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Processos de extração

O processo de extração e purificação da celulose até a obtenção do acetato de celulose foi acompanhado visualmente por meio das modificações na textura e cor dos produtos obtidos em cada etapa (Figura 8) e comprovado a partir das análises de FTIR, DRX e MEV.

Figura 8. Processamento tecnológico da droga vegetal à acetato de celulose.



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

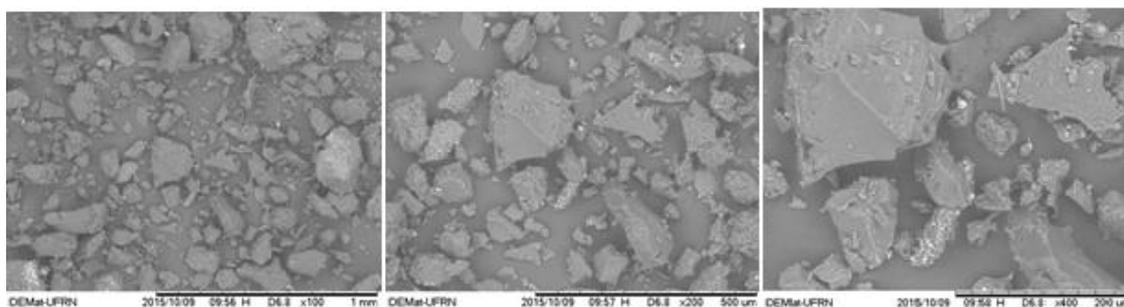
Nas fotografias podemos observar o processo de branqueamento e purificação. De “a” para “b”, ocorreu a retirada das frações solúveis em uma mistura etanol/ácido nítrico (80/20 v/v) mantendo o resíduo em contato com solução de NaOH; de “b” para “c”, eliminaram-se as ligninas insolúveis em ácido por uma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

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

4.2 Morfologia

A análise morfológica obtida por meio da MEV para o acetato de celulose é mostrada na Figura 9. As partículas apresentaram forma e dimensão irregulares, com rugosidades suaves na superfície, observadas nos aumentos de 100X, 200X e 400X. As fotomicrografias mostram que o acetato de celulose perdeu a característica fibrosa apresentada para a celulose e assumiu um aspecto granuloso isso foi observado por Malheiro (2014) fato relevante na definição de suas propriedades de fluxo e compactação, o que também foi observado por Pereira *et al.* (2012), quando utilizou o mesmo catalisador.

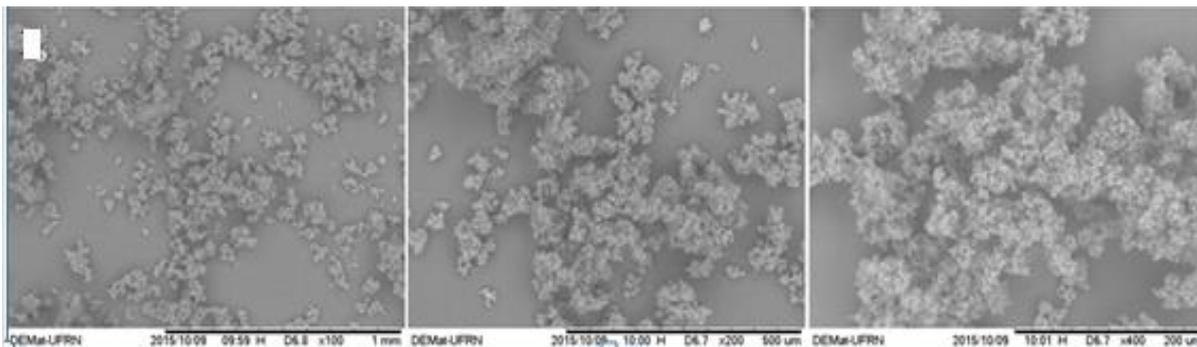
Figura 9. Fotomicrografias do acetato de celulose obtidas por MEV



Fonte: Dados da pesquisa. Ampliações de 100X, 200X, e 400X.

As micropartículas apresentaram-se macroscopicamente como um pó branco, finamente dividido e com pouca aderência a superfícies de vidro. A fotomicrografias obtidas por MEV, observadas em três ampliações diferentes são exibidas na Figura 10. A partir da imagem evidenciou-se que estas apresentaram estruturas de formato predominantemente esférico, na escala micrométrica, organizadas em pequenos aglomerados, o que pode induzir a propriedades de fluxo livre para as micropartículas, esses aspectos pode ter sido formados no processo de secagem ou durante as etapas de emulsificação. Sistemas microparticulados com características semelhantes foram produzidas por Cruz *et al.* (2011).

Figura 10. Fotomicrografias das micropartículas obtidas por MEV

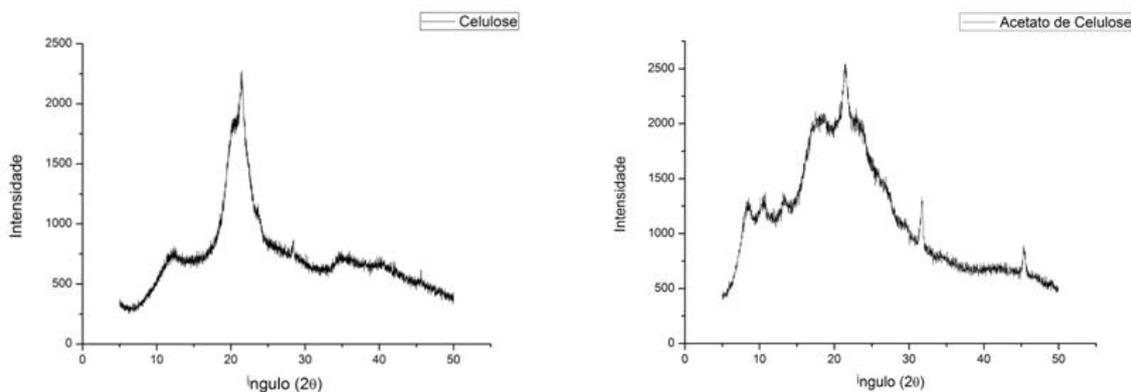


Fonte: Arquivo pessoal. Ampliações de 100X, 200X, e 400X.

4.3 Difratomia de raios – X

A análise das curvas de DRX permitiu evidenciar alterações estruturais no polímero utilizado, tais como a perda da cristalinidade e a amorfizações deste após sua secagem. A Figura 11 apresenta os difratogramas de Raio-X para a celulose e seu derivado o acetato de celulose. Observaram-se picos largos e pouco definidos em $2\theta = 12.1^\circ$ para a celulose, fato que é característica de regiões amorfas.

Figura 11: Difrátograma de Raio X para a celulose e acetato de celulose.



Fonte: Dados da pesquisa.

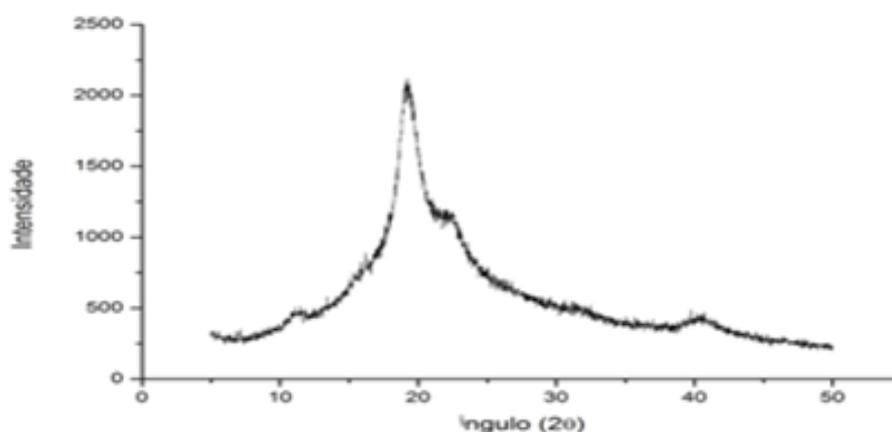
Para o acetato de celulose os principais picos e vales foram observados e localizados em aproximadamente $2\theta = 8^\circ$, que é frequentemente citado como principal característica de semi-cristalinidade em comparação com a celulose, podendo ser atribuída à substituição dos grupos hidroxilos por grupo acetilo com maior volume, o qual rompeu as ligações de hidrogênio inter e intramoleculares de celulose (BABAU *et al.*, 2014). Logo, o grau de cristalinidade diminuiu à medida que aumentou o grau de substituição. O pico $2\theta = 10^\circ$ está

relacionado a regiões amorfas de segmentos agregados de cadeia paralela. Um pico amplo entre 15-20° que está indica uma região trissubstituída. A redução de intensidade em $2\theta = 22^\circ$ é atribuída a rede cristalina típica da celulose e o desaparecimento de $2\theta = 26^\circ$ e $2\theta = 35^\circ$, caracterizam o empacotamento das cadeias poliméricas devido as forças de van der Waals (FAN *et al.*, 2013; MEIRELES *et al.*, 2010).

A substituição desses grupamentos deixou o composto mais amorfo, fato já esperado. De acordo com Azebuique *et al.*, (2012) alguns perfis de difração semelhantes foram observados, tais como picos largos próximos a $2\theta = 15^\circ$ característicos de regiões amorfas. Os picos de maior intensidade, que apareceram em torno de $2\theta = 22^\circ$ correspondem a zonas cristalinas na estrutura do polímero (CHEN *et al.*, 2011). Segundo Meireles *et al.*, (2010) Ribeiro *et al.*, (2014) e Nishino *et al.*, (2011) estes picos centrados na região de 22° são conhecidos como halo de Van de Waals, e estão presentes em todos os difratogramas de polímeros, correspondendo ao empacotamento dos átomos de carbono devido às forças de Van de Waals, indicando uma diminuição do grau de cristalinidade, após a acetilação. Logo, estes padrões de difração para os derivados acetilados da celulose correspondem à estrutura de materiais acetilados.

A análise dos difratogramas de raio-X das micropartículas (Figura 12) mostra a microestrutura do sistema polimérico caracterizado como semicristalino predominando regiões amorfas, apresentando um pico de elevada cristalinidade em $21,5^\circ$, associada à organização das cadeias poliméricas.

Figura 12: Difratograma de raio-X para as micropartículas.



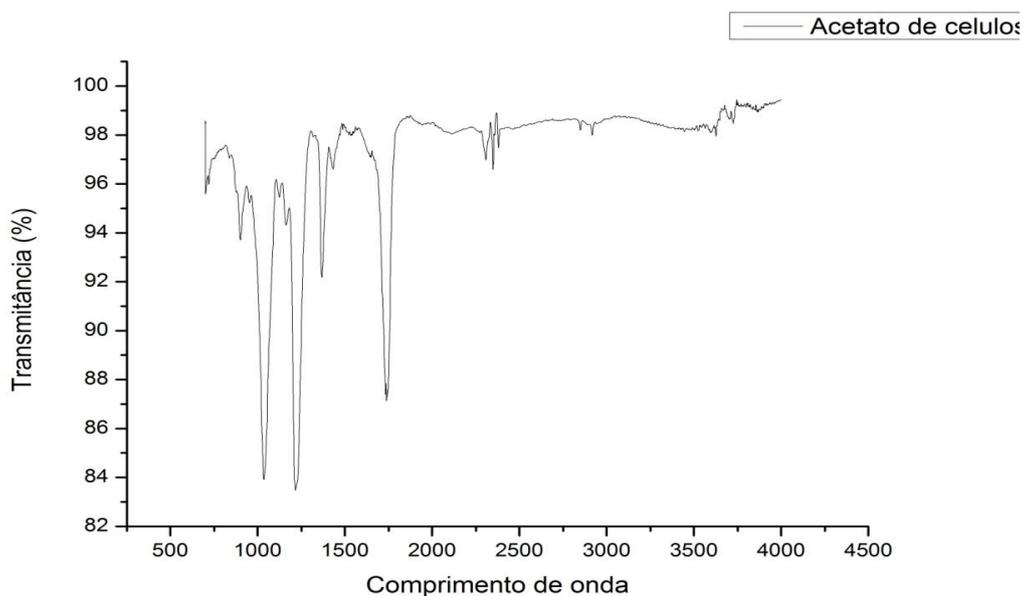
Fonte: Dados da pesquisa.

4.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída da palma forrageira, por meio da análise do FTIR, mostrou um perfil típico do espectro na região do infravermelho apresentado na Figura 13 o acetato de celulose é característico de um triacetato de celulose. As principais bandas que caracterizam a acetilação da celulose e o grau de substituição do derivado são: a presença de um conjunto de bandas de intensidade reduzida situada na região de 3700 a 3100 cm^{-1} , fato que está atribuído aos grupos hidroxilos remanescentes na estrutura do polímero, indicando uma prova de uma reação de acetilação bem sucedida. Segundo Das *et al.*, (2014) uma banda intensa em 1750 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C=O do grupo éster e uma banda intensa em 1230 cm^{-1} atribuída ao grupo acetil C–O. Esses picos fornece evidência da acetilação da celulose.

O envelope da banda na região de 3700 a 3100 cm^{-1} e sua baixa intensidade em relação à intensidade da banda atribuída ao grupo carbonila é uma conformação qualitativa do grau de substituição do polímero (CRUZ *et al.*, 2011).

Figura 13: Interferogramas na região do infravermelho para acetato de celulose.

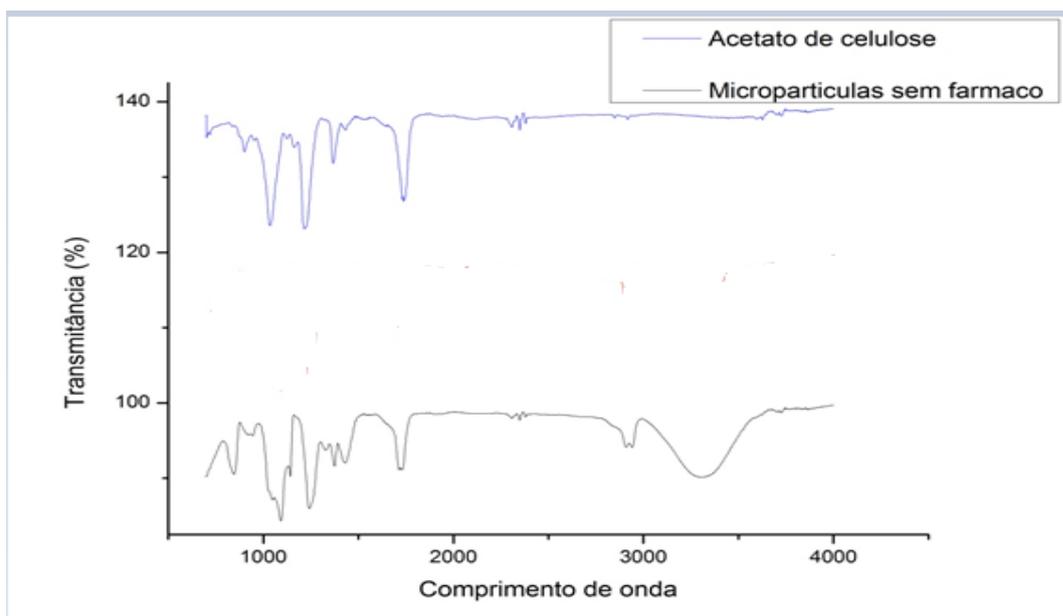


Fonte: dados da pesquisa

A Figura 14 apresenta os espectros na região do infravermelho para as micropartículas. Observou-se praticamente uma repetição do perfil do espectro do triacetato de celulose em relação aos espectros das micropartículas. Entretanto, uma pequena alteração

pôde ser observada na região de 4000 a 2700 cm^{-1} , com aparecimento de um ombro próximo a 3300 cm^{-1} nos espectros das micropartículas. Esta mudança no perfil da banda pode estar relacionada à retenção de PVA durante a preparação, embora as quantidades retidas sejam residuais, uma vez que o PVA apresenta uma banda larga e intensa nesta região e não se observaram aumentos significativos na intensidade das bandas analisadas nos espectros das micropartículas.

Figura 14: Interferogramas na região do infravermelho para as micropartículas.



Fonte: dados da pesquisa.

4.5 Propriedades reológicas do triacetato de celulose

A avaliação do triacetato de celulose foi realizada quanto à sua facilidade e/ou resistência ao fluxo, escoamento, compactação e compressibilidade como forma de identificar suas possíveis características tecnológicas para sua utilização como excipiente farmacêutico. A Tabela 2 mostra os resultados obtidos por meio destas análises.

Tabela 2: Propriedades reológicas do triacetato de celulose.

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

* Valores extrapolados para 100 mL

Os dados obtidos permitem classificar o acetato de celulose como um material com tendência intermediária a fluidez (IC=23,8), de acordo com Villanova (2011), para o Índice de Carr (IC%) valores entre 5 e 15% são indicativos de fluxo excelente e valores entre 12 e 16% indicam um bom fluxo, por outro lado, valores de 23 até 35% são atribuídos a materiais cuja fluidez é pobre. Mostrou-se pouco coesivo (FH=1,23) e de difícil compactabilidade (C=50 ml), apresentou características favoráveis ao escoamento (ângulo de repouso=27°), considera-se que um pó apresenta boas propriedades de escoamento quando o valor de ângulo de repouso é normalmente inferior ou igual 30° (PRISTA, 1995).

O triacetato de celulose apresentou densidade média aparente de 0,30 \pm 0,03 g.mL⁻¹ e densidade de compactação 0,45 \pm 0,04 g.mL⁻¹. De acordo com Azubuike *et al.* (2012) e Barros (2011) os resultados expressam valores próximos de densidade aparente e compactada para a celulose microcristalina. Estes valores são definidos por fatores responsáveis pela adesão entre as partículas como características de superfície, tamanho e forma das partículas constituintes (DAIUTO *et al.*, 2006).

5 CONCLUSÃO

Os resultados confirmaram que o triacetato de celulose obtido a partir da palma forrageira foi sintetizado eficientemente a partir da celulose extraída do material vegetal, podendo ser utilizado eficientemente na formação de matrizes poliméricas. Os resultados apresentados identificaram e caracterizaram o polímero e as modificações químicas da acetilação. O acetato de celulose obtido foi predominantemente trissubstituído (triacetato), com perfil amorfo, e as partículas apresentaram-se granulares, pouco coesivas e com resistência intermediária à fluidez. A síntese processada sob as condições experimentais aqui descritas forneceram características importantes ao triacetato de celulose para diferentes aplicações na indústria farmacêutica. As micropartículas obtidas necessitam de futuros estudos para incorporação de fármacos nesses sistemas de liberação controlada.

MICROPARTICLES PULP SYNTHESIS CELLULOSE TRIACETATE FROM CACTUS FORAGE (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller

SANTOS, Ana Cláudia Gonçalves¹; DAMASCENO, Bolívar Ponciano Gourelart de Lima.

ABSTRACT

The drugs served in conventional dosage forms have limitations related to their physical and chemical characteristics and release kinetics, which can reduce its therapeutic potential or potentiate its toxic effects. In recent decades they have arisen new drug delivery systems, among which we highlight the microparticles produced from polymers, are primarily intended as an effective way to increase the margin of safety of drugs to minimize the side effects and reducing the amount of daily doses repeated to maintain therapeutic concentration. The cellulose acetate polymer is a derivative of cellulose with great commercial importance due to their low cost, good biocompatibility and biodegradability in humans. This polymer can be extracted from many plants, including the forage cactus (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller). This study aimed to the production and characterization of microparticles extracted cellulose acetate of forage cactus by spray drying technique. The cellulose acetate and the microparticles were characterized by techniques such as Infrared Spectroscopy Fourier Transform (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM) and X-ray Diffraction (XRD). The yield of extraction of cellulose by the method adopted was 8, 41%. The SEM micrographs obtained by SEM for the cellulose triacetate showed granular appearance, significant event in defining their flow and compression properties, evidenced for microparticles are predominantly spherical structures. According to the XRD showed amorphous cellulose triacetate characteristics proportional to the increase of the degree of hydroxyl substitution, the microparticles were characterized as predominantly semicrystalline system with amorphous regions. Thus, the obtained cellulose triacetate of the cactus pear had good technological properties for application in the production of microparticles, enabling further study as a pharmaceutical new alternative.

Keywords: cellulose acetate, microparticles, cactus forage.

REFERÊNCIAS

- AGHBASHLO, M.; MOBLI, H.; RAFIEE, S.; MANDALOU, A. Energy and exergy analyses of the spray drying process fish oil microencapsulation. **Biosystems Engineering**, v. 111, p. 229-241, 2012.
- ALMEIDA NETO, J. X.; MEDEIROS, F. P. M; MELO, A. J. M.; SILVA, J. C., DANTAS, J. P. Avaliação do efeito mutagênico da palma forrageira (*Opuntia ficus indica* Mill) através do Teste de Micronúcleos em medula óssea de ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar) In Vivo. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 5, n. 2, 2005.
- ANSEL, H. C.; ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.
- AOKI, D.; TERAMOTO, Y.; NISHIO, Y. SH-containing cellulose acetate derivatives: Preparation and characterization as a shape memory-recovery material. **Biomacromolecules**, v. 12, n. 12, p. 3749-3757, 2007.
- ARAÚJO FILHO, J. T. **Efeitos da adubação fosfatada e potássica no crescimento da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill.) - Clone IPA-20**. 2000. 78 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Zootecnia) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, 2000.
- AZEREDO, H.M.C. Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 16, n. 1, p. 89-97, 2008.
- AZUBUIKE, C. P.; ODULAJA, O.; OKHAMAFE, A. O. Physicotechnical , spectroscopic and thermogravimetric properties of powdered cellulose and microcrystalline cellulose derived from groundnut shells . **J. Excipients and Food Chem.** **3**, v. 3, n. 3, p. 106–115, 2012.
- BALAT, M.; BALAT, H. Recent trends in global production and utilization of bio-ethanol fuel. **Applied Energy**, v. 86, n. 11, p. 2273-2282, 2009.
- BARROS, I. C. **Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico: pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)**. 2011, 93 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, 2011.

BENITA, S. **Microencapsulation: methods and industrial applications**. 2. Ed. New York: CRC Press, 2006: 747 p.

BRASILEIRO, J. S. L. **Microencapsulação de compostos bioativos: inovação em diferentes áreas**. Dissertação. 71f (mestrado em ciências farmacêuticas)- Universidade Fernando Pessoa, 2011.

CACCAVO, D.; LAMBERTI, G.; CASCONI, S.; BARBA, A. A.; LARSSON, A. Understanding the adhesion phenomena in carbohydrate-hydrogel-based systems: Water uptake, swelling and elastic detachment. **Carbohydrate Polymers**, v. 131, p. 41-49, 2015.

ÇELIK, M.; WENDEL, S. C. Spray drying and pharmaceutical applications. In: Parikh, D.M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2^o ed. Pinehurst, North Carolina: Executive, p. 129-157, 2005.

CERQUEIRA, D. A.; RODRIGUES FILHO, G.; CARVALHO, R. D. A.; VALENTE. Caracterização de Acetato de Celulose Obtido a partir do Bagaço de Cana-de-Açúcar por ¹H-RMN. **Polímeros**, v. 20, n. 2, p. 85-91, 2010.

CHEN, W. S.; YU, H. P.; LIU, Y. X. CHEN, P.; ZHANG, M. X.; HAI, Y. F. Individualization of cellulose nanofibers from wood using high-intensity ultrasonication combined with chemical pretreatments. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1804-1811, 2011.

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

COSTA, M. R. G. F.; CARNEIRO, M. S. D. S.; PEREIRA, E. S.; FEITOSA, J. V.; SALES, R. D. O.; MORAIS NETO, L. B. D.; PEIXOTO, M. J. A. Produção e composição química da palma forrageira micropropagada in vitro. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 11, n. 4, p. 953-960, 2010.

CRUZ, A. C.; MEIRELES, C. S.; RIBEIRO, S. D.; FILHO, G. R. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados. **Química nova**, v. 34, n. 3, p. 385-389, 2011.

DAIUTO, E.R.; CEREDA, M.P. The influence of starch granules granulometry on apparent density of spray-dried product. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. v. 27, n. 1, p. 51-56, 2006.

- DAS, A. M.; ALI, A. A.; HAZARIKA, M. P. Synthesis and characterization of cellulose acetate from rice husk: eco-friendly condition. **Carbohydrate Polymers**, v. 112, p. 342–349, 2014.
- DODDS, D. R.; BRUTO, R. A. Chemicals from biomass. **Science**, v. 318, n. 5854, p. 1250-1251, 2007.
- DOHERTY, W. O.S.; MOUSAVIOUN, A. P.; FELLOWS, C. M. Value-adding to cellulosic ethanol: Lignin polymers. **Industrial Crops and Products**, v. 33, p. 259–276, 2011.
- EM TERRA, A.; BABAEI, M.; JONOBI, M.; HAMZEH, Y. Free acetylation of nanofibers solvent to improve compatibility and dispersal. **Polymers of Carbohydrates**, v. 102, p. 369-375, 2014.
- ESTEVINHO, B. N.; ROCHA, F., SANTOS, L.; ALVES, A. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications—A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 31, n. 2, p. 138-155, 2013.
- EVANGELISTA, R. C. **Sistemas de Liberacao Controlada de Farmacos**. 345 p. Livre-docencia em Ciencias Farmaceuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.
- FAN, G.; WANG, M.; LIAO, C.; FANG, T.; LI, J.; ZHOU, R. Isolation of cellulose from rice straw and its conversion into cellulose acetate catalyzed by phosphotungstic acid. **Carbohydrate polymers**, v. 94, n. 1, p. 71–6, 15, 2013.
- FANG, Z.; BHANDARI, B. Encapsulation of polyphenols—a review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 21, n. 10, p. 510-523, 2010.
- FONSECA, W. T.; SANTOS, R. F.; ALVES, J. N.; RIBEIRO, S. D. ; TAKEUCHI, R. M.; SANTOS, A. L. et al. Square wave voltammetry as analytical tool for real-time study of controlled naproxen releasing from cellulose derivative materials. **Electroanalysis**, v. 27, p. 1847-1854, 2015.
- FREIRE, C. S. R.; SILVESTRE, A. J. D.; PASCOAL NETO, C.; ROCHA, R. M. A. An efficient method for determination of the degree of substitution of cellulose esters of long chain aliphatic acids. **Cellulose**, v. 12, p. 449, 2005.
- GANDINI, A. Polymers from renewable resources: A challenge for the future of macromolecular materials. **Macromolecules**, v. 41, n. 24, p. 9491-9504, 2008.

GARAY, I.; POCHEVILLE, A.; MADARIAGA, L. Polymeric microparticles prepared by supercritical antisolvent precipitation. **Powder technology**, v. 197, p. 211-217, 2010.

GHARSALLAOUI, A.; ROUDAUT, G.; CHAMBIN, O.; VOILLEY, A.; SAUREL, R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. **Food Research International**, v. 40, n. 9, p. 1107-1121, 2007.

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

HU, W.; CHEN, S.; YANG, J.; LI, Z.; WANG, H. Functionalized bacterial cellulose derivatives and nanocomposites. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, n. 1, p. 1043-1060, 2014.

JAIR, R.; SHAH, N. H.; MALICK, A. W. Drug dev. **Ind Pharm**, n. 24, p. 27-703, 1998.

KAJARI, P. B.; MANJESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. Novel blend microspheres of cellulose triacetate and bee wax for the controlled release of nateglinide. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 20, p. 397-404, 2014.

KISSEL, T.; MARETSCHKE, S.; PACKHÄUSER, C.; SCHNIEDERS, J.; SEIDEL, N. Microencapsulation techniques for parenteral depot systems and their application in the pharmaceutical industry. In: **Microencapsulation: methods and industrial applications**, p. 98-122, 2006.

KLEM, D. HEUBLEIN, B.; FINK, H.; BOHN, A. Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. **Angewandte Chemie**, v. 44, p. 3358–3393, 2005.

KULKARNI, G. S.; REDDY, D. N. Design, development and evaluation of Sumatriptan succinate transdermal patches. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, n. 6, p. 1656, 2012.

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

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

LEITE, M. L. V.; SALES, A. T.; ANDRADE, A. D.; SILVA, D. S.; VIANA, B. L.; SANTOS, E. G.; PARENTE, H. N. Potencial de adaptação de variedades de palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* e *Nopalea cochenillifera*) no cariri paraibano. In: **IV Congresso Nordestino de Produção Animal. Brasil**, p. 434-438, 2006.

LIAKOS, I. L.; D'AUTILIA, F.; GARZONI, A. ; BONFERONI, C.; SCARPELLINI, A.; BRUNETTI, V. et al, All natural cellulose acetate—Lemongrass essential oil antimicrobial nanocapsules. **International Journal of Pharmaceutics**, 2016.

LIBBY, A. M.; FISH, D. N.; HOSOKAWA, P. W.; LINNEBUR, S. A.; METZ, K. R.; NAIR, K. V.; HIRSCH, J. D. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. **Clinical therapeutics**, v. 35, n. 4, p. 385–398, 2013.

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

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

MARTINS, I. M.; BARREIRO, M. F.; COELHO, M.; RODRIGUES, A. E. Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carriers for cosmetic applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 245, p. 191-200, 2014.

MEIRELES, C. S.; RODRIGUES FILHO, G.; FERREIRA, M. F.; CERQUEIRA, D. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; RIBEIRO, E. A. M.; ZENI, M. Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 3, p. 954–961, 2010.

MURUGESAN, R.; ORSAT, V. Spray drying for the production of nutraceutical ingredients—a review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 5, n. 1, p. 3-14, 2012.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKUYAMA, K. Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: from the nanometer to submicrometer size ranges. **Advanced Powder Technology**, v. 22, p. 1-19, 2011.

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

NETO, A, B, T. **Estudo da pré-hidrolise ácida da palma forrageira (*Opuntia ficus Indica Mill*)**. 2009.47f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Agrícola)- Universidade Federal de Campina grande, 2009.

NISHINO, T.; KOTERA, M.; SUSTSUGU, M.; MURAKAMI, H.; URUSHIHARA, Y. A acetilação de fibras de celulose planta em dióxido de carbono supercrítico. **Polymer**, v. 52, p. 830-836, 2011.

OHLROGGE, J.; ALLEN, D.; BERGUSON, B.; DELLAPENNA, D.; SHACHAR-HILL, Y.; STYMNE, S. Driving on biomass. **Science**, v. 101, n. 1, p. 1043-1060, 2014.

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

OLIVEIRA, A. R.; MOLINA, E. F.; MESQUITA, P. C.; FONSECA, J. L. C.; ROSSANELI, G.; PEDROSA, M. F. F.; OLIVEIRA, A. G.; SILVA-JÚNIOR, A. A. Structural and thermal properties of spray-dried methotrexate-loaded biodegradable microparticles. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 112, p. 555-565, 2013.

OLIVEIRA, F. T.; SOUTO, J. S.; DA SILVA, R. P.; DE ANDRADE FILHO, F. C.; JÚNIOR, E. B. P. Palma forrageira: adaptação e importância para os ecossistemas áridos e semiáridos. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 5, n. 4, p. 27-37, 2010.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 641-650, 2010.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29-35, 2006.

PATEL, R. P.; PATEL, M. P.; SUTHAR, A. M. Spray drying technology: an overview. **Indian Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 10, p. 44-47, 2009.

PAUDEL, A.; WORKU, Z. A.; MEEUS, J.; GUNS, S.; MOOTER, G. V. D. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 253-284, 2013.

PEREIRA, E. M.; PEREIRA, F. H. F.; LINS, H. A.; ALBUQUERQUE, J. R. T.; FERREIRA, A. A. Fontes de esterco e concentrações de nutrientes na solução nutritiva na produção e qualidade de brotos de palma forrageira. **Revista Verde**, v. 7, n. 4, p. 226 – 231 , 2012.

PESSOA, R. A. S.; FERREIRA, M. D. A.; SILVA, F. M. D.; BISPO, S. V.; WANDERLEY, W. L.; VASCONCELOS, P. C. Diferentes suplementos associados à palma forrageira em dietas para ovinos: consumo, digestibilidade aparente e parâmetros ruminais. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 14, n. 3, p. 508-517, 2013.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

PRISTA, L. N; ALVES, A. C; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5ª ed, vol. I. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.

RAMOS, J. P. F.; LEITE, M. L.D. M. V.; JUNIOR, S. O.; NASCIMENTO, J. P.; SANTOS, E. M. Crescimento vegetativo de *Opuntia ficus-indica* em diferentes espaçamentos de plantio. **Revista Caatinga**, v. 24, n. 3, p. 41-48, 2011.

RATTES, A. L. R.; OLIVEIRA, W. P. Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenad microparticles. **Powder Technology**, v. 171, n. 1, p. 7-14, 2007.

RÉ, M. Microencapsulation by spray drying. **Drying technology**, v. 16, n. 6, p. 1195-1236, 1998.

RESTANI, R. B.; CORREIA, V. G.; BONIFACIO, V. D. B.; AGUIAR-RICARDO, A. Development of functional mesoporous microparticles for controlled drug delivery. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 55, p. 333-339, 2010.

RIBEIRO, E. A. M.; FILHOA, G. R.; VIEIRAA, J. G.; DE SOUSAA, R. M. F.; DE ASSUNÇÃOB, R. M. N.; DA SILVA MEIRELESC, C.; ZENID, M. Caracterização de membranas assimétricas de acetato de celulose produzidas a partir do aproveitamento do resíduo da palha de milho para uso em ultrafiltração. **Química nova**, v. 37, n. 3, p. 385-391, 2014.

RODRIGUES FILHO, G.; ALMEIDA. F.; RIBEIRO, S. D.; TORMIN, T. F.; MUÑOZ, R. A. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N, et al. Controlled release of drugs from cellulose acetate matrices

produced from sugarcane bagasse: Monitoring by square-wave voltammetry. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, p. 1-7, 2015.

RODRIGUES-FILHO, G.; CRUZ, S. F. PASQUINI, D.; CERQUEIRA, D. A.; SOUZA PRADO, V.; ASSUNÇÃO, R. M. N. Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. **Journal of Membrane Science**, v. 177, n. 1-2, p. 225–231, 2000.

RODRIGUES FILHO, G. ; RIBEIRO, S. D.; DA SILVA MEIRELES, C.; SILVA, L. G.; RUGGIERO, R.; FERREIRA, M. F.; POLLETO, P. Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymmetric membranes produced from recycled agroindustrial residue: Sugarcane bagasse. **Industrial Crops and Products**, v. 33, n. 3, p. 566–571, 2011.

SALAÜN, F.; DEVAUX, E.; BOURBIGOT, S.; RUMEAU, P. Influence of the solvent on the microencapsulation of an hydrated salt. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 4, p. 964-974, 2010.

SALAMAT-MILLER, N.; CHITTCHANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 11, p. 1666-1691, 2005.

SANTOS, M. V. F.; FERREIRA, M. A.; BATISTA, A. M. V.; Valor nutritivo e utilização da palma forrageira na alimentação de ruminantes. **A palma no nordeste do Brasil. Conhecimento atual e novas perspectivas de uso**. Editora Universitária da UFPE. Recife, p. 143-162, 2005.

SANTOS, T. N. **Avaliação da biomassa de sorgo sacarino e palma forrageira para produção de etanol em Pernambuco**. 2012. 95f. Dissertação (mestrado em Tecnologias Energéticas e Nucleares), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

SAMIOS, E.; DART, R. K.; DAWKINS, J. V. Preparation, characterization and biodegradation studies on cellulose acetates with varying degrees of substitution. **Polymers**, v. 38, p. 3045, 1997.

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, n. 5, p. 726-737, 2003.

SENNA, A. **Géis de Acetato de celulose reticulados: Síntese, Caracterização e Estudos de Adsorção de Íons Cu II**. 2011. Tese de Doutorado. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Carlos, Brasil, 2011.

SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A.; PINHO, S. C.; SOUTO, E. B. Polímeros sintéticos biodegradáveis : matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em drug delivery e liberação controlada. **Polímeros**, v. 21, p. 286–292, 2011.

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

SILVA, C. C. F.; SANTOS, L. C. Palma Forrageira (*Opuntia Ficus-Indica* Mill) como alternativa na alimentação de ruminantes. **REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria**, v. 7, n. 10, p. 1-13, 2006.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II aplicação de método de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 1, 2003.

SILVA-JUNIOR, A. A. **Micropartículas biodegradáveis para liberação prolongada intraocular de fármacos**. 2005. 140f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

SILVA-JÚNIOR, A. A.; SCARPA, M. V.; PESTANA, K. C.; MERCURI, L. P.; MATOS, J. R.; OLIVEIRA, A. G. Thermal analyses of biodegradable microparticles containing ciprofloxacin hydrochloride obtained by spray drying technique. **Thermochimica Acta**, v. 467, n. 1-2, p. 91-98, 2008.

SINGH, S.; DIXIT, D. A. A review on spray: emerging technology in food industry. **International Journal of Applied Engineering and Technology**, v. 4, n.1, p. 1-8, 2013.

SOSNIK, A.; NEVES, J.; SARMENTO, B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. **Progress in Polymer Science**, v. 39, p. 2030-2075, 2014.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulacao: Inovacao em diferentes areas. **Health and Environment Journal**, v. 7, n. 2, p. 12-20, 2006.

TAMANANI, C.; HAULY, M. C. O. Resíduos agroindustriais para produção biotecnológica de xilitol. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 25, n. 4, p. 315-330, 2004.

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

TORRES, M. A.; VIEIRA, R. S.; BEPPU, M. M.; SANTANA, C. C. Produção e caracterização de microesferas de quitosana modificadas quimicamente. **Polímeros Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 4, p. 306, 2005.

TOSTO, M. S. L.; ARAÚJO, G. G. L.; OLIVEIRA, R. L.; BAGALDO, A. R.; DANTAS, F. R.; MENEZES, D. R.; CHAGAS, E. C. O. Composição química e estimativa de energia da palma forrageira e do resíduo desidratado de vitivinícolas. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 8, n. 3, p. 239–249, 2007.

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

VILLANOVA, C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VUEBA, M. L. **Comprimidos de liberação prolongada, influência de polímeros celulósicos na modulação da cedência de fármacos pouco solúveis**. 2006. 334f. Tese (Doutorado em farmácia)-Faculdade de Farmácia Universidade Coimbra, Coimbra, 2006.

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

YU, D. G.; LI, X. Y.; WANG, X.; CHIAN, W.; LIÃO, Y. Z.; LI, Y. Zero-order drug release cellulose acetate nanofibers prepared using coaxial electrospinning. **Cellulose**, v. 20, p. 379-389, 2013.

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

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

ZHANG, Y.; CHAN, J. W.; MORETTI, A. ; UHRICH, K. E. Designing polymers with sugar-based advantages for bioactive delivery applications. **Journal of Controlled Release**, v. 219, p. 355-368, 2015.