



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

KEVIN DA SILVA OLIVEIRA

**MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A PARTIR
DA *Agave sisalana* PERRINE PARA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA**

**CAMPINA GRANDE
2019**

KEVIN DA SILVA OLIVEIRA

**MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A PARTIR
DA *Agave sisalana* PERRINE PARA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Ciências farmacêuticas.

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

**CAMPINA GRANDE
2019**

É expressamente proibido 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 do trabalho.

O48m Oliveira, Kevin da Silva.
Micropartículas de acetato de celulose sintetizado a partir da *Agave sisalana* Perrine para incorporação da Sinvastatina [manuscrito] / Kevin da Silva Oliveira. - 2019.
48 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.
"Orientação : Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."
1. Agave sisalana Perrine. 2. Acetato de celulose. 3. Dislipidemia. 4. Sinvastatina. I. Título

21. ed. CDD 615.1

KEVIN DA SILVA OLIVEIRA

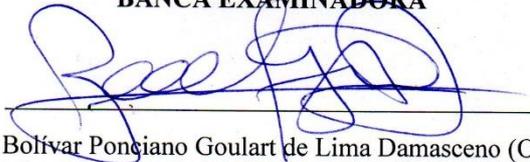
MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A PARTIR
DA *Agave sisalana* PERRINE PARA INCORPORAÇÃO DA SINVASTATINA

Trabalho de Conclusão de Curso em
Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito parcial à
obtenção do título de bacharel em
Farmácia.

Área de concentração: Ciências
Farmacêuticas.

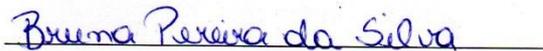
Aprovado em: 10 / 05 / 2019.

BANCA EXAMINADORA



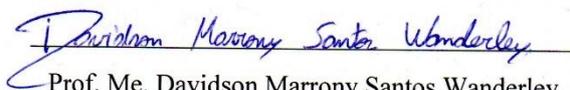
Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Bruna Pereira da Silva

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)



Prof. Me. Davidson Marrony Santos Wanderley

Universidade Mauricio de Nassau (UNINASSAU)

Aos meus pais, pela dedicação, companheirismos e amizade, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro e mais importante lugar, à Deus, por ter me dado todos os meios possíveis para o término deste capítulo de minha caminhada sem nunca perder minha essência e meu caráter.

Em segundo lugar, aos meus pais por tudo o que têm feito durante toda a minha vida, sendo verdadeiros exemplos de seres humanos e de pais, dando apoio, recursos e amor para que este objetivo tivesse a chance de ser concluído.

Aos meus irmãos por terem demonstrado paciência, carinho e motivação para comigo durante todo o processo desta caminhada.

Aos demais familiares, avós, tios, primos e namorada, por todo o apoio, confiança, carinho e admiração que pude sentir vindo de cada um, fazendo com que meu objetivo ficasse cada vez mais próximo.

Aos amigos “bodes” que sempre estiveram prontos para me ajudar a diminuir o peso deste árduo caminho que escolhi, sempre descontraindo e ajudando nos momentos que mais necessitei.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulard de Lima Damasceno, pelo acolhimento, confiança, dedicação, ensinamentos, paciência e companheirismo que demonstrou durante quase que na totalidade de minha graduação, demonstrando não só ser um grande professor, mas também um grande ser humano que tive o prazer de considerar como amigo.

À todos que fazem e fizeram parte do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos – LDCPF, em especial Bruna, Larissa e Malu, por todo o acolhimento e amizade que foi cultivado durante todos esses anos, sendo criado um laço interpessoal forte, sempre ajudando no crescimento um do outro, dando conselhos, auxílio e ensinamentos que serão levados pelo resto da vida.

À todos que fazem e fizeram parte da minha turma, pelo apoio e amizade demonstrado durante esses anos, sempre auxiliando no crescimento profissional e humano um dos outros.

Aos meus companheiros de caminhada que se tornaram amigos para a vida, os integrantes do “10/10”: Aline, Carla, Cícero, Cybele, Demis, Emanuel, Raquel e Stephanie, por serem verdadeiros portos seguros nesta difícil batalha, sem deixar que nenhum ficasse no chão durante todos esses anos, o laço de amizade que foi formado nos levará para caminhos muito mais promissores.

A todos os demais que de alguma forma contribuíram neste capítulo de minha vida, os meus mais sinceros agradecimentos.

“Deus não dá tudo a ninguém, nem deixa ninguém sem nada.”

Espedito Pedro da Silva
(*Pobre de amor* - Cariri de Aruiara).

RESUMO

O desenvolvimento de novas formas farmacêuticas pode prolongar e aperfeiçoar o controle de administração de ativos, o que se mostra de suma importância para a indústria farmacêutica. A fim de melhorar a ação terapêutica com o mínimo de efeitos colaterais, a associação da sinvastatina com o acetato de celulose, um polímero com características farmacêuticas atrativas, na forma de micropartículas poliméricas, pode representar uma proposta inovadora para o tratamento de dislipidemias. O objetivo deste trabalho foi obter e caracterizar o acetato de celulose originado da celulose extraída da *Agave sisalana* Perrine (sisal), planta abundante no semiárido brasileiro e desenvolver um sistema microparticulado deste polímero. Tal sistema idealizado para a incorporação de fármacos como a sinvastatina, um fármaco da classe II de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, além disso, caracterizar físico-química e morfológicamente o acetato de celulose e o sistema microparticulado utilizando as técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG). A celulose e seu derivado acetilado foram obtidos a partir do material vegetal (previamente seco em estufa de circulação de ar a 40°C e pulverizado) o qual foi submetido a processos químicos sequenciais e posteriormente o material obtido foi analisado visualmente, realizado cálculo de rendimento e determinação das propriedades de fluxo para os pós como também suas propriedades reológicas de compactação e compressão. As micropartículas foram preparadas através de uma adaptação do método de emulsificação/evaporação do solvente com nebulização por spray-dryer. A incorporação do fármaco foi avaliada quantitativamente por eficiência de encapsulação e índice de liberação. A morfologia do acetato de celulose e das micropartículas foi avaliada através de microscopia óptica nos aumentos de 140 e 1400 vezes. A obtenção do derivado celulósico a partir do sisal observou-se que este apresentou bom rendimento de $83,1 \pm 3,9\%$, podendo ser considerado um excelente rendimento; Boas propriedades de fluxo, garantindo flexibilidade na escolha do veículo deste sistema, sendo possível afirmar que o sisal é uma alternativa tecnológica sustentável e de baixo custo, o que permitiria um novo valor socio-econômico deste material na região. Além disso, as micropartículas produzidas apresentaram características macroscópicas interessantes; Eficiência de encapsulação promissora com cerca de $100 \pm 3\%$ do fármaco encapsulado, garantindo quase que em totalidade que o fármaco está veiculado; E o índice de liberação *in vitro* com 94,36% da sinvastatina liberada no meio ácido e 62,47% no meio ligeiramente alcalino após 48h, o que torna a liberação com início rápido porém sustentado. Portanto, as técnicas utilizadas permitem caracterizar a formulação de acetato de celulose com sinvastatina, revelando-se bastante promissoras para o desenvolvimento das micropartículas, porém são necessários outros testes complementares para afirmar que um sistema polimérico a partir do acetato de celulose é compatível com o fármaco sinvastatina e outros fármacos similares, sendo um potencial sistema a ser utilizado no transporte deste fármaco para melhora no tratamento dos pacientes com dislipidemias.

Palavras-chaves: *Agave sisalana* Perrine, Acetato de celulose, Dislipidemia.

ABSTRACT

The development of new forms of pharmaceuticals can prolong and improve the control of active principles, which is of short importance to the pharmaceutical industry. In order to improve the therapeutic action with minimal side effects, simvastatin with cellulose acetate, a polymer with attractive pharmaceutical characteristics, in polymeric microparticles, may be an innovative proposal for the treatment of dyslipidemias. The objective of this work was to obtain and characterize the cellulose acetate originated from the cellulose extracted from *Agave sisalana* Perrine (sisal), an abundant plant in the Brazilian semiarid, and the development of a microparticulate system of this polymer. Such an idealized system for the incorporation of drugs such as simvastatin, a rank II drug according to the biopharmaceutical classification system, further characterizes physico-chemical and morphologically cellulose acetate and the microparticulate system, using techniques such as differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG). Cellulose and the acetylated derivative were removed from the plant material (they were put in drying oven with air circulation at 40 °C) which has been subjected to sequential chemical processes and the material were further analyzed, yield calculation were performed and studies of flow properties were performed in the powders such as their properties rheology of compactation and compression. The microparticles were prepared by an adaptation of the emulsification/solvent evaporation method with spray-drying nebulization. Drug incorporation was quantified by encapsulation efficiency and release rate. The morphology of cellulose acetate and the microparticles was evaluated by light microscopy at 140 and 1400 X. Cellulose derivative obtainment from sisal is observed that is of good yield $83.1 \pm 3.9\%$; Good flow properties, ensuring flexibility in the choice of vehicle of this system, being possible to affirm that sisal is a sustainable and low-cost technological alternative, which would allow a new socio-economic value of this material in the region. In addition, the microparticles produced presented interesting macroscopic characteristics; Promising encapsulation efficiency with about $100 \pm 3\%$ of the encapsulated drug, ensuring that the drug is delivered in its entirety; And the *in vitro* release rate with 94.36% of simvastatin released to acid medium and 62.47% to slightly alkaline after 48h, which makes the release quick but sustained. Therefore, the techniques used allow the characterization of the cellulose acetate with simvastatin have proved to be very promising for the development of the microparticles, but further testing is required to state that a Polymer system from cellulose acetate is compatible with the drug simvastatin and other similar drugs, being a potential system to be used in the transport of this drug for improvement in the treatment of patients with dyslipidemias.

Keywords: *Agave sisalana* Perr., Cellulose acetate, Dyslipidemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotografia da monocotiledônia <i>Ágave sisalana</i> Perrine.....	15
Figura 2 – Estrutura química da celulose.....	16
Figura 3 – Modelo da derivatização da celulose por esterificação.....	17
Figura 4 – Estrutura química do acetato de celulose.....	18
Figura 5 – Perfis de concentração do fármaco em função do tempo para fármacos convencionais (A) e fármacos de liberação modificada (B).....	19
Figura 6 – Representação esquemática de microcápsulas (a,b,c) e microesferas (d).....	20
Figura 7 – Estrutura química da Sinvastatina.....	21
Figura 8 – Processamento tecnológico da droga vegetal à acetato de celulose.....	31
Figura 9 – Curvas termogavimétricas para as (a)MPCF, (b)MPSF, (c)Sinvastatina e (d)Acetato de celulose.....	34
Figura 10 Termogramas de DSC. (a)acetato de celulose, (b)MPSF, (c)Sinvastatina e (d)MPCF.....	35
Figura 11 Fotomicrografias do acetato de celulose obtidas através do microscópio ótico.....	36
Figura 12 Fotomicrografias das (a)MPSF, (b)MPCF e (c) Sinvastatina obtidas através do microscópio ótico.....	37
Figura 13 Curva analítica das soluções da sinvastatina em lauril sulfato de sódio a 0,5% nas concentrações de 0,003 a 0,03 mg/ml.....	39
Figura 14 Perfil de liberação da sinvastatina microencapsulada (0-48h).....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades de fluxo da celulose e acetato de celulose.....	32
Tabela 2 – ANOVA- Análise de Variância na Regressão.....	38
Tabela 3 – Precisão e exatidão do método analítico.....	40

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	<i>Agave sisalana</i> Perrine.....	14
2.2	Polímeros naturais, celulose e acetato de celulose.....	15
2.3	Novos sistemas de liberação de fármacos.....	18
2.4	Sinvastatina.....	21
3	METODOLOGIA.....	23
3.1	Obtenção da matéria bruta.....	23
3.2	Purificação de <i>Agave sisalana</i>	23
3.3	Quantificação da lignana Klason.....	23
3.4	Obtenção da holocelulose.....	24
3.5	Obtenção da celulose.....	24
3.6	Acetilação da celulose da <i>Agave sisalana</i>	24
3.7	Rendimento do acetato de celulose.....	25
3.8	Determinação das propriedades de fluxo.....	25
3.8.1	<i>Determinação da densidade bruta e de compactação</i>	25
3.8.2	<i>Determinação do fator de Hausner</i>	26
3.8.3	<i>Determinação do índice de compressibilidade (índice de Carr)</i>	26
3.8.4	<i>Determinação da compactibilidade</i>	26
3.8.5	<i>Ângulo de repouso</i>	27
3.9	Produção das micropartículas de acetato de celulose/sinvastatina.....	27
3.10	Determinação do rendimento da micropartícula.....	28
3.11	Análise térmica das micropartículas com e sem a sinvastatina.....	28
3.11.1	<i>Termogravimetria (TGA)</i>	28
3.11.2	<i>Calorimetria exploratória diferencial (DSC)</i>	28
3.12	Análise morfológica das micropartículas.....	29
3.13	Eficiência de encapsulação.....	29
3.14	Estudo de liberação <i>in vitro</i> da sinvastatina das micropartículas.....	30
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
4.1	Extração da celulose e acetato de celulose a partir do <i>Agave sisalana</i> Perrine.....	31
4.2	Determinação das propriedades de fluxo.....	32
4.2.1	<i>Propriedades reológicas, de fluxo, compressão e compactação de Agave sisalana</i>	32
4.3	Caracterização das micropartículas.....	33
4.3.1	<i>Determinação do rendimento das micropartículas</i>	33
4.3.2	<i>Microscopia ótica</i>	33
4.3.3	<i>Perfil termodinâmico das micropartículas</i>	35

4.3.3.1	<i>Termogavimetria (TGA).....</i>	35
4.3.3.2	<i>Calorimetria exploratória diferencial.....</i>	36
4.3.4	<i>Avaliação cinética de liberação do fármaco a partir do sistema.....</i>	37
4.3.4.1	<i>Validação do método analítico para a quantificação da sinvastatina.....</i>	37
4.3.4.2	<i>Eficiência de encapsulação.....</i>	40
4.3.4.3	<i>Estudo de liberação in vitro da sinvastatina.....</i>	40
5	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

AS formas farmacêuticas convencionais é considerada a principal fonte de aplicações dos medicamentos, porém sua estrutura pode apresentar algumas limitações pois, geralmente, elas não conseguem atingir concentrações apreciáveis no tecido alvo do organismo porque entre o local de aplicação e o alvo onde deve exercer seu efeito farmacológico, interpõem-se uma série de barreiras biológicas, as quais dificultam a entrada de fármacos e expõem os tecidos normais do organismo aos efeitos potencialmente tóxicos do fármaco. (DALMORA et al., 2001; SILVA et al., 2010).

A busca por novos sistemas de liberação de fármacos, 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).

Neste contexto, as micropartículas poliméricas têm sido bastante estudadas, pois são capazes de promover a liberação modificada de fármacos a partir de uma ampla variedade de materiais poliméricos e de diversos métodos de obtenção (TRAN, BENOITA, VENIER-JULIENNEA, 2011).

Polímeros biodegradáveis e de fontes renováveis tem se destacado nesse meio, devido a constante busca por materiais que substituem total ou parcialmente os polímeros derivados do petróleo. Neste sentido, a celulose constitui uma matéria-prima atraente devido a sua fácil obtenção, pois pode ser recuperada de resíduos agroindustriais, fontes abundantes e de baixo custo. Entre as fontes de celulose, destaca-se a fibra de sisal (*Agave sisalana* Perrine) especialmente porque o Brasil é responsável por 56% da produção mundial (BARRETO, 2010).

O acetato de celulose é um dos mais importantes derivados de celulose e tem sido usado em muitas aplicações, a exemplo do 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 (AOKI et al., 2007; FONSECA et al., 2015; KAJJARI et al., 2014; LIAKOS et al., 2016; RODRIGUES FILHO et al., 2011; RODRIGUES FILHO et al., 2015; SOSNIK et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

O desenvolvimento de sistemas microparticulados poliméricos a base de acetato de celulose pode proporcionar a inclusão de fármacos com baixa solubilidade em água, a exemplo da sinvastatina, que pode ser utilizados na tentativa de melhorar essa solubilidade e, conseqüentemente, aumentar a biodisponibilidade dos fármacos lipossolúveis (CHEN et al., 2009).

Em virtude da necessidade de novas propostas farmacoterapêuticas para o tratamento de dislipidemias, o estudo tem como objetivo desenvolver um sistema microparticulado de liberação controlada da sinvastatina, fármaco hipolipemiante mais prescrito no Brasil, cujo polímero hidrossolúvel, o acetato de celulose, derivado celulósico com características promissoras como excipiente farmacêutico, terá como material de partida a planta abundante no semiárido brasileiro *Agave sisalana*, cuja importância socio-econômica para a região se fundamenta na extração das fibras, sendo assim, o estudo também possui como pressuposto atribuir um maior valor agregado à planta, de forma a contribuir para a formação de um elo entre pequenos produtores rurais nordestinos e a indústria farmacêutica, que promova o desenvolvimento social e econômico da região.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Agave sisalana* Perrine

A *Agave sisalana* Perrine, conhecida popularmente como Sisal, é uma espécie eminentemente tropical, provavelmente nativa da península de Yucatan, no México, onde é designada pelo nome de Maia de *Yaxci*, que vegeta, naturalmente, em regiões semiáridas, apresentando-se como resistente à seca e com grande potencial para uso em regiões com baixa pluviosidade. Sua principal utilização consiste na extração das fibras contidas em suas folhas, dando origem à principal fibra dura produzida no mundo que também é conhecida como sisal, contribuindo com mais da metade da produção comercial de todas as fibras desse tipo. Atualmente, a Tanzânia e o Brasil são os dois principais produtores do sisal no mundo. (MEDINA, 1954; CHAND et al., 1998; EMBRAPA, 2010).

O sisal é uma planta de folhas rígidas, lisas, de cor verde brilhante, em forma de espada de 10 a 15 cm de largura por 1 a 2 metros de comprimento; na extremidade da folha encontra-se um espinho redondo, marrom de 20 a 25 cm de comprimento. Cada planta desenvolve de 10 a 40 folhas por ano. Essas folhas têm uma inclinação variada em relação ao eixo vertical da planta. (PINTO, 1969, pág. 17).

Quanto sua denominação botânica, o sisal pertence à classe Monocotiledônea, série *Liliflorea*, família *Agavaceae*, subfamília *Agavoidea*, gênero *Agave*, espécie *Agave sisalana*. A designação *Agave* provém do grego *agavos* que significa admirável, magnífico; e *sisalana* significa rigidez (PAIVA, 2002).

A fibra da *Agave sisalana*, o sisal, é valorizada pelo seu uso como corda por conta da força, durabilidade, capacidade de alongamento, afinidade por corantes e resistência à deterioração por água salgada que esta fibra possui. Cordas e cordões de sisal são amplamente utilizados na agricultura, no transporte marítimo e na indústria em geral. Ela também pode ser usada na obtenção de tapetes, chapéus e escovas. (NOBEL, 1994 *apud* DEBNATH et al., 2010).

Figura 1 - Fotografia da monocotiledônea *Ágave sisalana* Perr.



Fonte: Damasceno, 2012.

Aa fibra do sisal também é utilizada na obtenção de polímeros, visto que em sua composição, pode ser encontrado até 75% de celulose, polímero este utilizado na indústria farmacêutica como alternativa para formulações de novos sistemas de liberação de drogas (MARTINA, 2010).

2.2 Polímeros naturais, celulose e acetato de celulose

Os polímeros podem ser utilizados com sucesso no controle e na modificação dos padrões de liberação de fármacos na concepção de novos sistemas poliméricos que representam uma alternativa promissora para alcançar entrega do fármaco em seu sítio de ação específico, pois sua bioadesão permite a imobilização de um fármaco no local de ação/absorção por longos períodos de tempo, estabelecendo um contato mais próximo com o epitélio. Dessa forma, a absorção e a biodisponibilidade de vários fármacos podem ser aperfeiçoadas (CACCAVO et al., 2015; ZHANG et al., 2015).

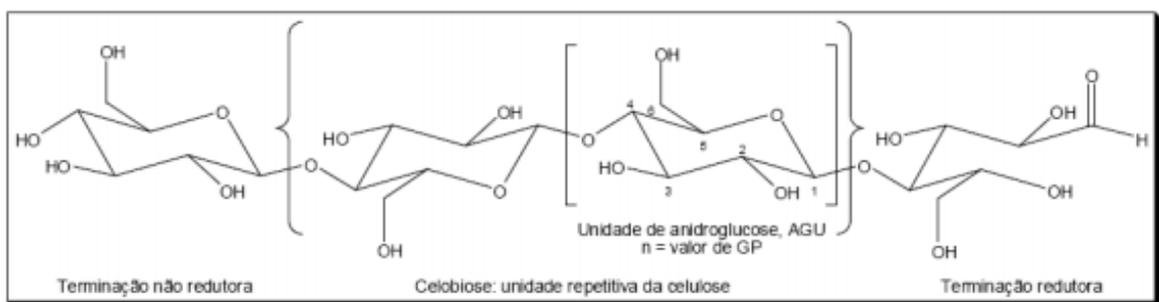
O estudo em torno da produção biotecnológica de materiais poliméricos, a partir de fontes alternativas de matérias-primas, como é o caso de polímeros naturais, tem se tornado

cada vez mais importante, por figurar uma tecnologia menos agressiva ao meio ambiente (PINTO, 2013).

A lignocelulose, um complexo rígido composto de diferentes moléculas, que constitui quase a totalidade da parcela estrutural das plantas, ou seja, a maior porcentagem da biomassa dos vegetais, é um substrato de baixo custo que é considerado resíduo final industrial e agrícola, e as composições desses materiais variam e são constituídas principalmente por celulose (35-50%) seguida pela hemicelulose (20-30%) e lignina (10- 25%) e podem ser transformadas em energia, produtos químicos ou compostos utilizados na indústria farmacêutica (KUMAR et al., 2009 *apud* LEÃO, 2014).

A celulose ($C_6H_{10}O_5$), principal componente da parede celular da fibra vegetal, é um polímero de cadeia longa composto de um só monômero (glicose) e, por isso, classificado como homopolissacarídeo. Quimicamente falando, a celulose pode ser considerada como um polímero natural da glicose com ligações α -1,4-glicosídicas, possuindo massa molecular média compreendida entre 300.000 e 500.000. É a matéria orgânica mais abundante sobre a terra, consistindo aproximadamente em 50% de toda a biomassa e uma produção anual de cerca de 100 bilhões de toneladas (LIMA NETO; PETROVICK, 1997; YANG et al., 2010).

Figura 2 - Estrutura química da celulose



Fonte: Senna, 2011.

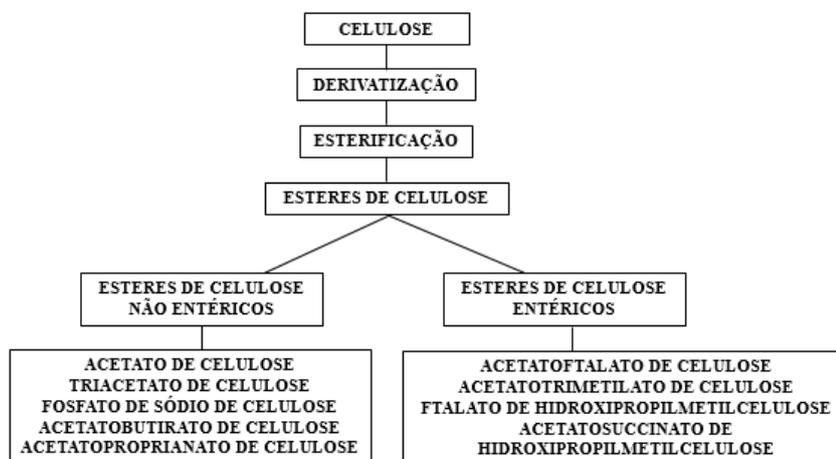
Devido a sua estrutura química, a celulose possui diversas propriedades atrativas para a indústria farmacêutica como: a hidrofiliabilidade, quiralidade, degradabilidade e ampla variabilidade química iniciada pela alta reatividade dos grupos hidroxila (OH). Portanto, essas

propriedades podem ser determinadas por uma ordem hierárquica definida em estrutura supramolecular e organização (KLEMM et al., 2005 *apud* Senna, 2011).

Os derivados celulósicos são conhecidos como polímeros seguros e aceitáveis no processamento de alimentos e produtos farmacêuticos, revelando-se de extraordinária importância para o homem, em virtude das propriedades físico-químicas que possuem, tornam possível sua utilização em diferentes áreas como medicina, farmácia e na indústria cosmética (VUEBA, 2006). Em virtude de suas boas propriedades físico-químicas, sua utilização pode ser aplicada em diferentes áreas da saúde, como na medicina, na farmácia e na indústria cosmetológica.

Os primeiros derivados de celulósicos 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 resultando na diminuição da quantidade de grupos OH na cadeia de celulose, o que leva a formação de produtos normalmente mais solúveis do que a celulose, uma vez que os derivados são materiais menos cristalinos devido à diminuição da extensão de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares (SENNA et al., 2013).

Figura 3 - Fluxograma da derivatização da celulose por esterificação

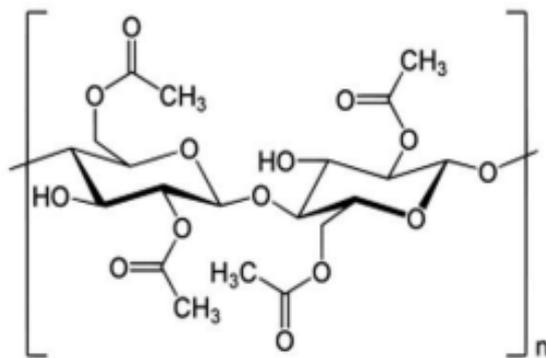


Fonte: Adaptado de Vueba, 2006.

No processo industrial, quase todos os ésteres de celulose são produzidos pelo processo em solução utilizando o catalizador, ácido sulfúrico, com anidrido acético em uma solução de ácido acético. Os ésteres de celulose mais importantes produzidos industrialmente são acetato de celulose, acetatopropionato de celulose e acetatobutirato de celulose. Diferindo entre eles somente o anidrido utilizado na esterificação, sendo utilizado o anidrido acético, o anidrido porpiônico e o anidrido butírico, respectivamente (KOSAKA, 2007; SENNA et al., 2013).

O acetato de celulose é o éster de celulose mais utilizado no mundo, devido suas características importantes como baixo custo, biodegradação, além de ser um polímero neutro e apresentar a capacidade de formação de filmes transparentes. Este polímero é empregado na indústria têxtil, filtros, filmes fotográficos transparentes, pigmentados, materiais plásticos, cápsulas, blendas poliméricas e excipientes para a indústria farmacêutica (CERQUEIRA et al., 2010; OLIVEIRA; LIMA, 2006; PINTO et al., 2013).

Figura 4 - Estrutura química do acetato de celulose



Fonte: Pinto et al., 2013.

Uma característica importante na obtenção do acetato de celulose é o fato do material final poder assumir diferentes graus de substituição (GS), sendo este grau o número médio de grupos acetila que substituem as hidroxilas por unidade glicosídica, podendo variar de zero para a celulose e três para um material tri-substituído, sendo de extrema importância para as características do polímero quanto a propriedades térmicas, mecânicas e físico-químicas (RIBEIRO, 2013; SANTOS, 2016).

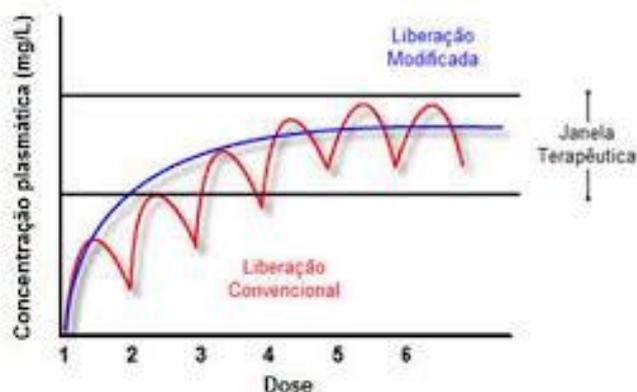
2.3 Novos sistemas de liberação de fármacos

O desenvolvimento de uma nova molécula com efeitos farmacológico é um processo caro e lento. Por isso, tem se buscado alternativas terapêuticas capazes de aumentar a margem de segurança dos fármacos, minimizar seus efeitos colaterais e reduzir a quantidade de doses diárias repetidas para manutenção da concentração terapêutica dos fármacos tido como convencionais, por isso, o interesse pela descoberta e utilização de novos sistemas de liberação de fármacos (*New Drug Delivery Systems – NDDS*) tem despertado o interesse dos pesquisadores nos últimos anos. Entre esses sistemas, podemos destacar as micropartículas e as microemulsões (DAS, N. G.; DAS, S. K., 2003; TIWARI et al., 2012).

A liberação controlada pode ser definida como uma técnica mediante a qual substâncias quimicamente ativas são formuladas de forma a desempenharem uma função no local específico do organismo num tempo determinado para alcançar um efeito desejado (VUEBA, 2006).

Alguns exemplos de novos sistemas de liberação de fármacos são adesivos transdérmicos e transmucosas, aerossóis ml6 nasais e bucal, pastilhas impregnadas com fármacos, células encapsuladas, softgels, dispositivos iontoforéticos para administrar de fármacos através da pele, e uma variedade de dispositivos implantados de distribuição programável de medicamentos (TIWARI et al, 2012).

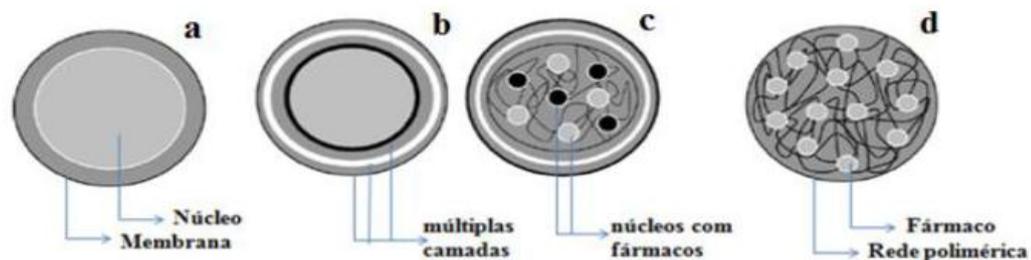
Figura 5 - Perfis de concentração do fármaco em função do tempo para fármacos convencionais (A) e fármacos de liberação modificada (B).



Fonte: Yida, 2014.

Na maioria dos estudos, polímeros têm sido utilizados como materiais importantes na formulação de novos sistemas de liberação de fármacos, sendo este uso devido ao potencial dos polímeros em serem utilizados em uma variedade morfológica extensa, como em filmes e micropartículas. (CHINNA et al, 2010). As micropartículas são sistemas amplamente utilizados na liberação controlada de fármacos por apresentarem versatilidade, eficácia e baixo custo (LOPES et al., 2005). Apresentam-se como estruturas sólidas e esféricas com tamanho que varia entre 1 e 1000 μm (ARSHADY, 1991). Subdividem-se em microcápsulas, sistemas reservatório contendo a substância ativa revestida por uma membrana polimérica, e em microesferas ou sistemas matriciais nos quais o fármaco se encontra uniformemente disperso e/ou dissolvido numa parede polimérica (GIUNCHEDI; CONTE, 1995; KAS; ONER, 2000).

Figura 6 - Representação esquemática de microcápsulas (a,b,c) e microesferas (d).



Fonte: Nesterenko et al., 2013.

Podem ser utilizadas diversas técnicas na produção de micropartículas poliméricas para proporcionar uma distribuição controlada de fármacos. Sendo as mais comuns, os métodos de evaporação e/ou extração de solvente orgânico. Dependendo da solubilidade do fármaco, são utilizadas duas técnicas de emulsificação, a simples ou a múltipla, sendo estes dois métodos, óleo-em-água (o/a) e água-em-óleo-em-água (a/o/a) respectivamente (PEREZ et al., 2003 *apud* GUPTA et al., 2012).

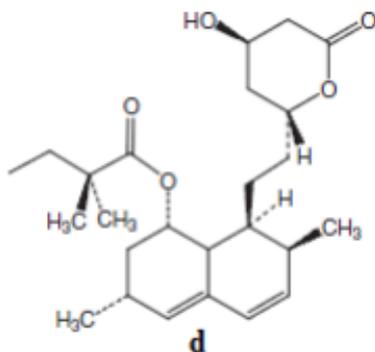
No primeiro caso, um fármaco lipofílico é dissolvido juntamente com o polímero na fase orgânica, que é dispersa na fase aquosa externa. Ao ter contato direto, o solvente orgânico se difunde na fase externa da água, evaporando em sua superfície. Conseqüentemente, o polímero precipita e aprisiona o fármaco. Quando uma droga hidrofílica for incorporada, ela geralmente não pode ser dissolvida dentro da fase orgânica e a perda de droga na fase aquosa externa tende a ser notável, resultando em baixas eficiências de

encapsulação. Para superar esta restrição, podem ser aplicadas técnicas de emulsão múltipla a/o/a, evitando o contato direto da fase contendo o fármaco com a fase aquosa externa. Uma solução aquosa do fármaco é emulsionada em uma fase orgânica contendo o polímero dissolvido. Esta emulsão a/o é dispersa numa fase aquosa externa. Após a difusão do solvente/evaporação, o polímero precipita e incorpora a droga (PEREZ et al., 2003 *apud* GUPTA et al., 2012).

2.4 Sinvastatina

A sinvastatina, depois da atorvastatina, é considerada a estatina mais potente e amplamente recomendada pela *Heart Association and the American College of Cardiology* e a mais prescrita no Brasil, é um fármaco da classe II de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB). A sua solubilização *in vivo* é um fator limitante para a sua absorção e para o aparecimento do efeito farmacológico (GRAESER et al., 2008).

Figura 7 - Estrutura química da Sinvastatina



Fonte: SANTIAGO, 2011.

Esta classe de fármacos pode ser de origem naturais, isoladas a partir do metabolismo de fungos, como a mevastatina, a lovastatina, a pravastatina e a sinvastatina (derivado semi-sintético), ou são completamente sintéticas como a atorvastatina, a cerivastatina e a fluvastatina (BASTARDA et al., 2005). Elas são inibidores competitivos muito potentes da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase que sintetiza o ácido mevalônico, um importante precursor na síntese de colesterol, por meio de redução do substrato HMGCoA. A afinidade das estatinas pela enzima está na faixa nanomolar, enquanto que a afinidade do substrato natural, o HMG-CoA, está na faixa micromolar, ou seja, 3 ordens

de magnitude menor (CARVALHO; CAMPO, 2007). Dessa forma, é de grande importância o desenvolvimento de formulações que aumentem sua solubilidade e melhorem sua biodisponibilidade.

Alguns efeitos pleiotrópicos da sinvastatina incluem tratamento de doenças reumáticas, efeitos protetores contra a doença de Alzheimer, efeitos antitumorais, promoção de síntese de óxido nítrico endotelial, redução na produção de espécies reativas de oxigênio, estabilização das placas ateroscleróticas, redução no crescimento de células musculares lisas que ocorre no processo aterosclerótico e efeitos relacionados com atividade anti-inflamatória, dentre outros (FONSECA, 2012).

3 METODOLOGIA

3.1 Obtenção da matéria bruta

Amostras de *Agave sisalana* Perrine foram coletadas na fazenda experimental da EMBRAPA localizada no município de Monteiro-PB. As folhas do agave foram devidamente lavadas com água corrente, seccionadas e desidratadas em estufa de circulação de ar, sob temperatura controlada de 60 °C por 12 dias, até obter peso constante. Em seguida o material foi triturado em moinho de facas com quatro navalhas fixas e quatro móveis, acoplado a uma peneira de malha de 20 mm de diâmetro.

3.2 Purificação de *Agave sisalana*

Para a purificação utilizou-se 40 g de agave que foi colocado em refluxo com três porções sucessivas de uma mistura 20% (v/v) de ácido nítrico e etanol. A cada hora, o material era submetido a lavagem com água destilada e a mistura trocada. Ao término das 3 horas de refluxo à mistura foi filtrada e lavada com água destilada até que a solução estivesse incolor. Em seguida o material foi colocado em uma solução de NaOH 1 mol/L em um béquer por 24 horas, após este período a mistura foi novamente lavada com água e neutralizada com uma solução de ácido acético à 10%. O agave livre de extrativos foi colocado para secar em estufa a 105 °C durante 3 horas e pulverizado com grau e pistilo (RODRIGUES-FILHO et al., 2000)

3.3 Quantificação da lignana Klason

A fim de remover os polissacarídeos por hidrólise utilizando ácido sulfúrico 72% e obter como produto final a lignana Klason, utiliza-se a seguinte metodologia: 2,0 g de *A. sisalana* bruta, livre de extrativos, foram transferidos para um balão onde foram adicionados 30 mL de ácido sulfúrico (72%), lentamente e sob agitação. A amostra foi mantida durante 2 horas em um banho à temperatura ambiente (25°C) sob agitação. O conteúdo do balão foi adicionado em 560 mL de água destilada, lentamente e sob agitação. O sistema foi colocado sob refluxo a uma temperatura de 100°C, para que não ocorra perda de água por evaporação e, conseqüentemente, alteração na concentração da solução de ácido. Após 4 horas, o sistema foi deixado em repouso para a sedimentação do material insolúvel. Este material foi filtrado em

funil de placa porosa, previamente tarado, e lavado com 500 mL de água destilada quente. Em seguida, foi seco em estufa a 105°C, por 12 horas, e pesado para quantificação do resíduo insolúvel, a lignina Klason.

3.4 Obtenção da holocelulose

Colocou-se 5,0 g do *Agave sisalana* bruto em um béquer e foi adicionado 100 mL de água destilada, 0,50 mL de ácido acético e 0,75 g de clorito de sódio. O béquer foi colocado em banho-maria a 75 °C e mantido fechado para evitar perdas por evaporação. Este mesmo procedimento foi repetido por mais duas vezes, a cada hora de reação, isto é, foi adicionado novamente 0,5 mL de ácido acético e 0,75 g de clorito de sódio no béquer. Após as três horas, a mistura foi resfriada a 10 °C, filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavada com água destilada a 5 °C até que o resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi seco em estufa a 105°C por 3-6 horas, resfriado em dessecador e pesado para se quantificar o rendimento da holocelulose (VIEIRA et al., 2007).

3.5 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 hidróxido de potássio (KOH) 24% (m/v). A mistura foi mantida sob agitação em agitador magnético 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 ao ar em temperatura ambiente (RODRIGUES-FILHO et al., 2007; BRUM et al.; 2012)

3.6 Acetilação da celulose da *Agave sisalana*

Para síntese do acetato de celulose seguiu-se a metodologia de Meirelles et al. (2010), foi utilizada 2 g de celulose com 50 mL de ácido acético PA em um béquer, submetendo à mistura a agitação mecânica por 30min a temperatura ambiente. Em seguida, 0,32 g de ácido sulfúrico (H₂SO₄) e 18 mL de ácido acético glacial foram adicionados a mistura que foi agitada por mais 25min.

Após este período, a mistura foi filtrada a vácuo utilizando kitassato, funil de porcelana e uma bomba 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 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 novamente e adicionada 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.

3.7 Rendimento do acetato de celulose

O rendimento de acetato de celulose foi determinado pesando-se o material inicial (*Agave sisalana* triturada e tamisada) e o produto final correspondente ao acetato de celulose purificado em balança analítica, conforme a Equação 1.

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

Onde:

R(%) = rendimento em percentual;

P_{final} = Peso final do polímero obtido;

P_{inicial} = Peso inicial da *Agave sisalana* triturada e tamisada.

3.8 Determinação das propriedades de fluxo

3.8.1 Determinação da densidade bruta e de compactação

Amostras de 2 g de acetato de celulose foram colocadas em proveta de 25 mL e realizou-se a aferição do volume ocupado pelo pó (V_0). A densidade de compactação foi estabelecida submetendo-se o pó acondicionado na proveta a 1250 quedas. As leituras dos volumes foram feitas antes do ensaio (V_0) e ao fim de 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas e a densidade bruta e de compactação foram determinadas de acordo com as Equações 2 e 3, respectivamente.

$$db = \frac{m}{V_0} \quad (2)$$

$$dc = \frac{m}{V_{1250}} \quad (3)$$

Onde:

m = massa da amostra (g)

db = densidade bruta (g/mL)

dc = densidade de compactação (g/mL)

3.8.2 Determinação do fator de Hausner

O fator foi estabelecido por Hausner (1967) através do quociente entre as densidades de compactação e bruta do sistema particulado (Equação 4)

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

Onde:

FH = Fator de Hausner;

db = densidade bruta (g/mL);

dc = densidade de compactação (g/mL).

3.8.3 Determinação do índice de compressibilidade (índice de Carr)

O índice de compressibilidade foi estabelecido a partir Carr (1965) a partir das densidades bruta e de compactação, conforme a Equação 5:

$$IC = \frac{dc-db}{db} \cdot 100 \quad (5)$$

Onde:

IC = Índice de Compressibilidade ou Índice de Carr;

dc = densidade de compactação;

db = densidade bruta.

3.8.4 Determinação da compactibilidade

A compactibilidade foi calculada através da diferença entre os volumes após 10 e 500 quedas em volume de compactação, utilizou-se aproximadamente 10 g; Os resultados foram extrapolados para massa de 100 g, obtendo-se os volumes após 10 e 500 quedas e utilizados na Equação 6 (GUYOT et al., 1995):

$$C = V10 - V500 \quad (6)$$

Onde:

C = Índice de compactibilidade;

V10 = volume após 10 quedas;

V500 = volume após 500 quedas.

3.8.5 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.

Conforme a Equação 7:

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

Onde:

$tg\alpha$ = tangente do ângulo de repouso;

h = altura do cone formado (cm);

r = raio do cone (cm).

3.9 Produção das micropartículas de acetato de celulose/sinvastatina

A incorporação da sinvastatina no polímero acetato de celulose foi feita através de uma adaptação do método de emulsificação/evaporação de solvente. Na qual o fármaco foi dissolvido lentamente a uma solução polimérica. A dispersão resultante foi emulsificada em uma fase contínua aquosa contendo tensoativos (FREITAS, MERKLE; GANDER, 2005; SALAÛN et al., 2010).

A sinvastatina (0,01 g) foi dissolvida em uma solução de 0,10 g de acetato de celulose em 15 mL de diclorometano, para produção de partículas com concentração 10:1 m/m (Acetato: Sinvastatina). A fase orgânica esteve sob vigorosa agitação para formação da

emulsão A/O. A solução Acetato/Sinvastatina/Diclorometano, foi adicionada gota a gota sob vigorosa agitação (4000 rpm) a 100 mL de uma solução aquosa, contendo 1,5% de álcool polivinílico (PVA). Logo após, o diclorometano (DCM) foi eliminado por evaporação através do *spray dryer* de bancada, modelo MSD 0,5, LABMAQ, com bico atomizador de 0,5mm de diâmetro e vazão máxima de 0,5 L/h, com medidas de condições ótimas do sistema, a 120 °C do ar de secagem, fluxo de ar comprimido de 40 L/min, fluxo de ar de secagem de 3,5 m³/min e vazão de alimentação de 0,5 L/h (FREITAS, MERKLE; GANDER, 2005; SALAÜN et al., 2010).

Foram feitas Micropartículas sem o fármaco (MPSF) e micropartículas com o fármaco (MPCF) para efeito de comparação, seguindo a mesma metodologia, diferenciando na exclusão do fármaco para a produção das MPSF.

3.10 Determinação do rendimento da micropartícula

Conforme Beck et al. (2005), o rendimento foi calculado através da razão entre a massa seca obtida de micropartículas e a soma dos componentes não voláteis utilizados na sua composição de acordo com a Equação 8:

$$\text{Rendimento}(\%) = \frac{P(Mp)}{P(DS) + P(PVA) + P(TC)} \cdot 100 \quad (8)$$

Onde:

P(Mp) = Peso das micropartículas;

P(DS) = Peso da sinvastatina;

P(PVA) = Peso do álcool polivinílico e

P(TC) = Peso do acetato de celulose.

3.11 Análise morfológica das micropartículas

Colocou-se as micropartículas em uma lâmina de vidro e foi observada a morfologia das mesmas em microscópio ótico digital Hirox[®] KH7700 nos aumentos de 140 vezes e 1400 vezes.

3.12 Análise térmica das micropartículas com e sem a sinvastatina

3.12.1 Termogravimetria (TGA)

Conforme Cruz et al. (2011), as curvas TGA dos sistemas com e sem sinvastatina foram obtidas através de termobalanças modelo Shimadzu TGA-50H, sob fluxo de ar sintético de 20 mL·min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, no intervalo de 25 °C à 900 °C em cadinho de alumina e massa de amostra em torno de 4,0 ± 4,5 mg. Antes dos ensaios foi verificada a calibração do equipamento empregando uma amostra padrão oxalato de cálcio monoidratado sob as mesmas condições experimentais. As análises foram realizadas no CERTBIO da UEPB.

3.12.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas através da célula DSC-50 Shimadzu em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min; razão de aquecimento 10 °C/min, no intervalo de 25 °C à 300 °C. As amostras, em torno de 2,5 mg, foram colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas, calibradas com padrões de índio (T_{fusão}= 156,6 ± 0,2 °C) e zinco (T_{fusão}= 419,5 ± 0,3 °C) metálicos com pureza de 99,99%. O fluxo de calor e a entalpia foram calibrados empregando-se o ΔH_{fusão} do índio metálico (28,58 ± 0,3 J/g) nas mesmas condições das amostras. As análises foram realizadas no LABDEM da UEPB.

3.13 Eficiência de encapsulação

Para a taxa de encapsulação, amostras de 10 mg de micropartículas foram trituradas em grau-pistilo por cerca de 10 minutos. Em intervalos de 1 minuto, adicionou-se em um graal o volume de 1 mL da solução de lauril sulfato de sódio a 0,5%, totalizando a adição de 10 mL. No final do processo, coletou-se com uma seringa de 10 mL para análise posterior por espectrofotometria. Todo procedimento foi realizado em triplicata.

O cálculo da taxa de encapsulação foi definido como a razão percentual entre a quantidade do fármaco presente em 10 mg de micropartículas e a quantidade percentual teórica de fármaco relativa a 10 mg de micropartículas, conforme equação (9):

$$TE(\%) = \frac{C \%}{Ct \%} \times 100 \quad (9)$$

Onde:

TE = taxa de encapsulação;

[C]% = concentração percentual da sinvastatina obtida por espectrofotometria ($\mu\text{g/mL}$);

[Ct]% = concentração percentual teórica da sinvastatina ($\mu\text{g/mL}$).

3.14 Estudo de liberação *in vitro* da sinvastatina das micropartículas

O estudo de liberação foi realizado de modo a determinar os perfis de liberação do fármaco das micropartículas produzidas. Foram realizados em dois meios distintos, simulando as condições pelas quais as micropartículas terão de passar no organismo: (1) meio ácido (simulando o estômago), em uma solução de NaCl 1,5 M adiciona-se gotas de HCl até pH da solução se tornar um valor entre 1 e 2; e (2) meio ligeiramente alcalino (simulando o meio do cólon), solução de tampão fosfato pH 7,4 (KLOSE et al., 2010).

Amostras de 10 mg das micropartículas com o fármaco foram adicionadas em um erlenmeyer, no qual adicionou-se 10 mL da solução de lauril sulfato de sódio a 0,5% mantendo a concentração das micropartículas de 1 mg/mL. Os erlemeyer foram colocados em incubadora com agitação e temperatura de 37°C e as amostras foram recolhidas a intervalos pré-determinados de 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 4; 6; 8; 12; 18; 24 e 48 h, retirando 3 mL E preenchendo o volume que falta com o respectivo meio para manter a condição *sink* do meio de estudo. O estudo de liberação no meio ácido e no meio ligeiramente alcalino ocorreram em 48h. A quantidade de fármaco liberado foi determinada pela espectroscopia UV/VIS.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Extração da celulose e acetato de celulose a partir do *Agave sisalana* Perr.

A extração realizada de acordo com o método proposto por Rodrigues-filho *et al.*, (2000). O rendimento do processo de extração da celulose, a partir da droga vegetal, foi de $19,0432 \pm 1,3475\%$, valor relativamente próximo ao teor de celulose estimado para a espécie (cerca de 21%), e os percentuais obtidos para resíduos agrícolas que, de acordo com Tamanini e Haully (2004), possuem em média 20 a 60% de celulose.

Já o rendimento da acetilação, ou seja, a derivação da celulose para o acetato de celulose foi de $83,0631 \pm 3,9\%$, este valor, mostra que foi satisfatório para acetilação, já que, mostrou-se um valor bastante alto, afirmando que a metodologia utilizada foi eficiente para a produção do polímero.

A figura 8 apresenta as modificações químicas da extração e obtenção do derivado celulósico foi acompanhada por mudanças na forma, textura e cor dos produtos.

Figura 8 - Processamento tecnológico do material. A- droga vegetal, B- droga vegetal livre de extrativos (purificada), C- holocelulose, D- celulose e E – acetato de celulose.



Fonte: Dados da pesquisa.

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”, eliminou-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.

4.2 Determinação das propriedades de fluxo

4.2.1 Propriedades reológicas, de fluxo, compressão e compactação de *Agave sisalana*

A avaliação do acetato de celulose e celulose foi realizada quanto a sua facilidade e/ou resistência ao fluxo, escoamento, compactação e compressão como forma de identificar suas possíveis características tecnológicas para sua utilização como excipientes farmacêuticos. A tabela 1 mostra os resultados obtidos por meio destas análises.

Em consideração aos dados da tabela, permite classificar o acetato de celulose como um material com um fluxo excelente ($IC=15,40 \pm 0,01$), de acordo Garcia et al. (2012), para o Índice de Carr (IC%) valores menores que 10% são indicativos de fluxo excelente e valores entre 11 e 15% indicam um bom fluxo, por outro lado, valores de 21 até 31% são atribuídos a materiais cuja fluidez é pobre e acima de 32% são considerados pós com fluidez muito pobre (pós coesivos).

Já para o Fator de Hausner (FH), que mede a coesividade dos pós, este se mostrou muito coesivo ($FH=0,87 \pm 0,2$), visto que, valores inferiores a 1,25 apresentam um fluxo bom, uma vez que a coesividade de fluxo são inversamente proporcionais e de difícil compatibilidade ($C=50$ ml), apresentou características favoráveis ao escoamento (ângulo de repouso= 17°), 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).

Tabela 1. Propriedades de fluxo da celulose e acetato de celulose

	Celulose	Acetato de celulose
Propriedades	Valor \pm DV (n=3)	Valor \pm DV (n=3)
Densidade aparente (bruta) g/mL	0,10 \pm 0,05	0,67 \pm 0,02
Densidade compactada (g/mL)	0,14 \pm 0,06	0,77 \pm 0,03
Índice de compactibilidade (g/mL)	_____	50 \pm 0,0
Fator de Hausner	0,74 \pm 0,03	0,87 \pm 0,02
Índice de Carr	35,10 \pm 0,07	15,40 \pm 0,01
Ângulo de repouso ($^\circ$)	_____	17 $^\circ$

* Valores extrapolados para 100 mL

Os valores das propriedades reológicas da celulose em comparação ao acetato de celulose, como mostra a tabela, foram atribuídos como materiais cuja fluidez é pobre, não sendo possível calcular o ângulo de repouso, já que, o pó da celulose não teve nenhum tipo de escoamento pelas paredes do funil durante a análise. Pode-se afirmar que durante as modificações químicas de derivação de celulose a acetato de celulose apresentou boas propriedades de fluxo para o polímero.

4.3 Caracterização das micropartículas

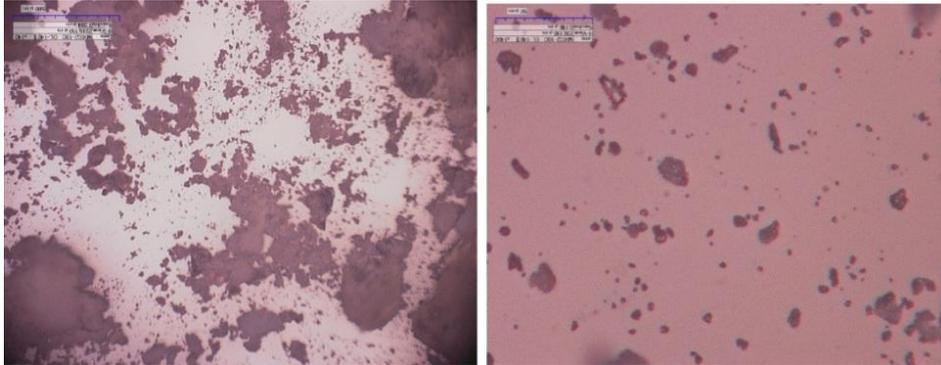
4.3.1 Determinação do rendimento das micropartículas

As micropartículas desenvolvidas a partir do acetato de celulose do *Agave sisalana* pelo método de nebulização por spray-dryer apresentou um rendimento de $21,96 \pm 7,6\%$. Este rendimento deve-se a diferenças cinética de precipitação de droga e do polímero bem como alterações na composição do solvente utilizado, corroborando com os resultados de Edgar K. J. (2006). Outros fatores podem ter evidenciado a redução do rendimento, como a proporção entre o fármaco e o polímero, bem como a perda do material durante o processo de atomização, como já foi reportada no estudo de Jelvehgari et al. (2012)

4.3.2 Microscopia ótica

A análise morfológica para o acetato de celulose obtida através da microscopia eletrônica é mostrada na Figura 9. As partículas apresentaram forma e tamanhos irregulares com rugosidades em sua superfície. As fotomicrografias mostram que o acetato de celulose perdeu a característica fibrosa da celulose, apresentando-se agora com um aspecto granuloso. O que também foi observado em pesquisa desenvolvida por Barros (2016).

Figura 9 - Fotomicrografias do acetato de celulose obtidas através do microscópio ótico nas ampliações de 140X e 1400X

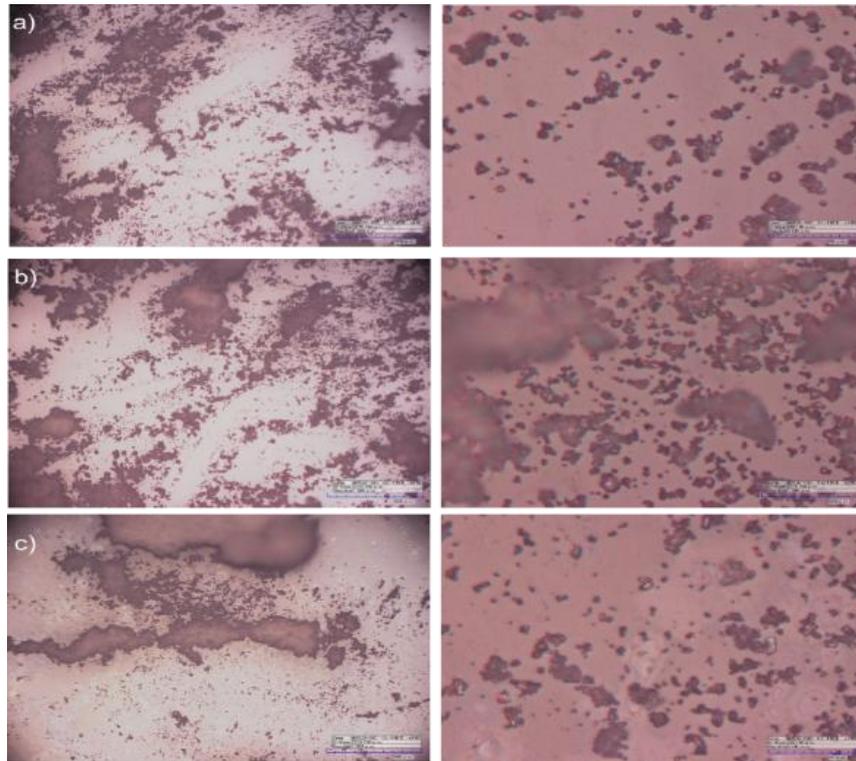


Fonte: Dados da pesquisa.

As micropartículas sem sinvastatina MPSF e com a sinvastatina MPCF apresentam-se como pó fino, branco e pouco aderente a superfícies de vidro. As fotomicrografias obtidas através do microscópio ótico, Figura 10a) e 10b) respectivamente, evidenciam que estas apresentam estruturas de formato esférico, na escala micrométrica, em aglomerados que podem ter sido formados durante a secagem, durante o processo de emulsificação ou até mesmo pela presença de umidade na amostra. Achados semelhantes foram descritos por Barros (2016) utilizando um microscópio eletrônico de varredura (MEV).

As fotomicrografias da Sinvastatina Figura 10c) confirmaram que o fármaco possui forma irregular e cristalina, o que difere das MPSF e MPCF com formato praticamente amorfo. Este fato sugere que existe uma redução no tamanho de partícula, indicando formação de uma dispersão sólida. Fato parecido ocorreu com Ganesan *et al.* (2015).

Figura 10 - Fotomicrografias das (a)MPSF, (b)MPCF e (c) Sinvastatina obtidas através do microscópio ótico nas ampliações de 140X e 1400X



Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.3 Perfil termodinâmico das micropartículas

4.3.3.1 Termogavimetria (TGA)

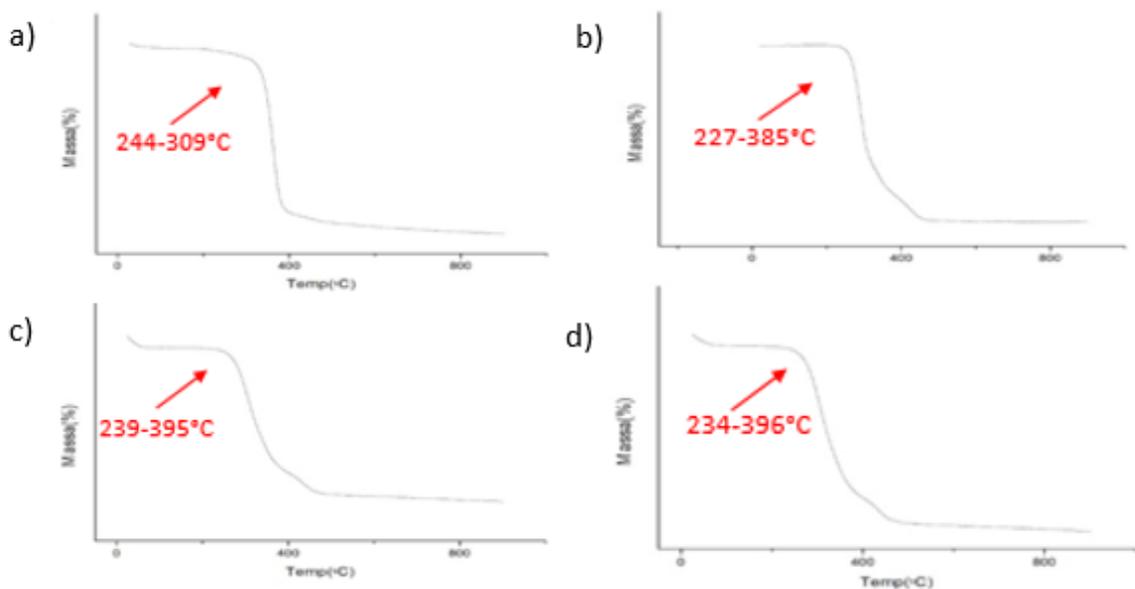
A partir das curvas termogavimétricas (TGA), Figura 11 a, evidencia-se que o acetato de celulose, nas temperaturas 39-244°C compreende a faixa média de temperatura atribuída a fase de dessorção de água. Nas temperaturas de 244-309°C tem início e fim a degradação térmica do acetato de celulose e nas temperaturas de 309-420°C temos o pico máximo da taxa de perda de massa, revelando a alta estabilidade térmica para o acetato de celulose.

Tendo em vista os eventos relacionados à fusão do fármaco e degradação das MPSF e MPCF, avaliados por TGA, Figuras 11 b, c e d, é possível inferir que as três amostras compartilham no mínimo dois eventos térmicos: a dessorção da água adsorvida, que acontece na faixa de 60-100 °C e o principal evento de perda de massa, que tem início próximo a 300 °C. Embora sejam qualitativamente semelhantes, as curvas apresentam

deslocamentos quantitativos que modificam a estabilidade térmica e a temperatura de transição vítrea (T_g).

As curvas mostraram perda de massa de 89% para a Sinvastatina, 65% para as MPCF e 90% para as MPSF nas faixas de temperatura de 227-385°C, 234-396°C e 239-395°C respectivamente.

Figura 11 - Curvas termogravimétricas para as (a)Acetato de celulose, (b)Sinvastatina, (c)MPSF e (d)MPCF



Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.3.2 Calorimetria exploratória diferencial

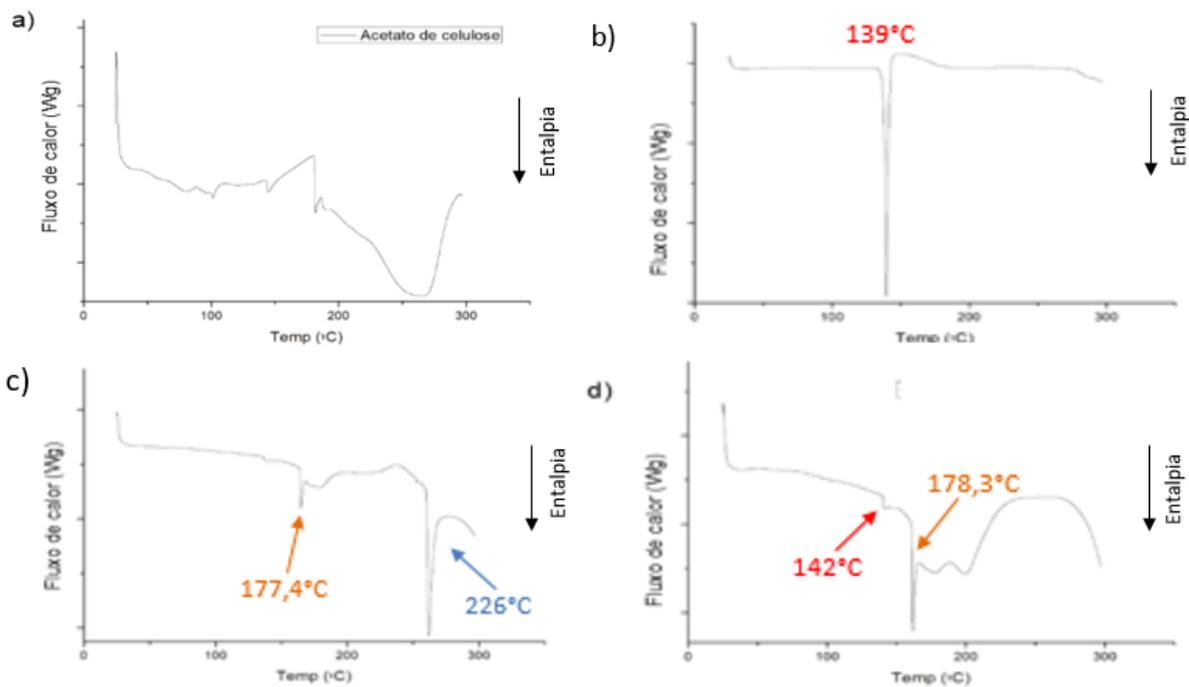
A curva térmica do DSC da sinvastatina apresenta um evento endotérmico na temperatura de 139 °C característico ao ponto de fusão do fármaco, Figura 12 c. Sendo a fusão um fenômeno físico que pode ser detectado pelo DSC, caracterizado como um evento endotérmico.

Os termogramas mostram que os eventos térmicos encontrados no fármaco não possuem picos correspondentes na curva de DSC para MPCF, sugerindo que o mesmo esteja homogeneamente disperso no sistema. Analisando a curva DSC das MPSF, podemos observar dois eventos endotérmicos muito importantes, o primeiro semelhante ao encontrado na curva das MPCF, sendo 177,4°C para MPSF e 178,3°C para MPCF, o que corresponde ao evento de

dessorção da água. O segundo evento ocorre na temperatura de 262 °C, sendo característico como evento de Tg do sistema. Desta forma podemos admitir uma antecipação de 3 °C na Tg do polímero, o que pode ser indicativo como incorporação do fármaco. Resultados semelhantes aos obtidos por Barros (2016).

Ambas as curvas dos sistemas, Figuras 12 c e d, possuem eventos térmicos semelhantes com algumas mudanças de entalpia e de temperatura. Possivelmente, o evento de degradação da matriz polimérica das micropartículas sem o fármaco aparece próximo a 275 °C enquanto que este evento ocorre nas micropartículas com o fármaco próximo a 300 °C, o que sugere uma relação com a incorporação do fármaco na matriz polimérica.

Figura 12 - Termogramas de DSC. (a) Acetato de celulose, (b) Sinvastatina, (c) MPSF e (d) MPCF



Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.4 Avaliação cinética de liberação do fármaco a partir do sistema

4.3.4.1 Validação do método analítico para a quantificação da sinvastatina

Para a validação por espectrofotometria de absorção no ultravioleta/visível (UV/VIS) do método de doseamento da sinvastatina incorporado nas micropartículas de acetato de celulose, utilizou-se os parâmetros: seletividade, exatidão, linearidade e repetibilidade (precisão intracorrída), exigidos pela resolução RDC. 166/2017 que dispõe sobre validação de métodos analíticos e dá outras providências.

A varredura espectrofotométrica na região de 190 a 350 nm, de uma solução de fármaco em solução de lauril sulfato de sódio (0,5%) na concentração de 1 mg/mL apresentou no comprimento de onda de 238 nm como o valor máximo de absorbância para a sinvastatina. Desta forma para a validação do método de quantificação bem como nas posteriores análises realizadas, foi utilizado o comprimento de onda de 238 nm.

O método proposto por espectrofotometria através da linearidade foi construído em uma faixa de concentração mínima de 3 µg/mL e uma concentração máxima de 30 µg/mL, que pode ser descrita através da equação $y = 48,637x + 0,0161$, enquadrados em faixa analítica especificada. A fim de comprovar estatisticamente se os dados apresentam a suposta relação linear entre a concentração (mg/ mL) e a absorbância na linearidade, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) da regressão para o teste da significância do modelo, utilizando a estatística t-student para obter o teste de hipóteses. As hipóteses a serem testadas pela análise de variância na regressão são: Hipótese nula (H_0) em que não há correlação linear significativa entre a concentração e a absorbância, já a hipótese alternativa (H_1) em que há correlação linear entre as variáveis.

A seguir a tabela da análise de variância na regressão (ANOVA) pode ser definida conforme Tabela 2:

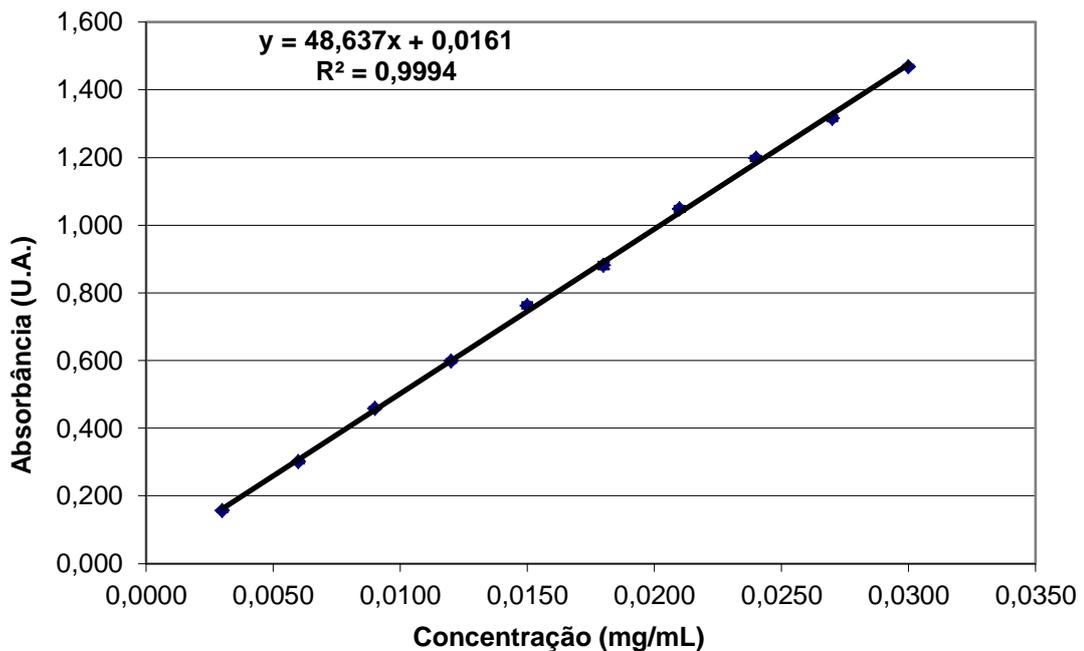
Tabela 2. ANOVA- Análise de Variância na Regressão.

	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F₀</i>
Regressão	1	1,756444	1,756444	13449,03
Resíduo	8	0,001045	0,000131	
Total	9	1,757489		

A estatística teste tem distribuição F de Fisher-Snedecor com 1 grau de liberdade ao nível de significância de 5%. Estes valores esperados nos sugerem como o valor de F_0 é maior que o F_{tabelado} (1,8) que corresponde na tabela 5,318 deve-se rejeitar H_0 , logo existe

regressão entre a concentração de sinvastatina e a absorbância, demonstrando a existência de uma regressão linear significativa. Bem como há significância do coeficiente angular, pois o coeficiente de determinação esteve acima de 0,990 compreendendo um valor de 0,9994, portanto, é demonstrado linearidade do método dentro da faixa de concentração analisada (Figura 13).

Figura 13 - Curva analítica das soluções da sinvastatina em lauril sulfato de sódio a 0,5% nas concentrações de 0,003 a 0,03 mg/ml.



Fonte: Dados da pesquisa.

A precisão e exatidão do método de quantificação foram confirmadas pela proximidade entre os valores de concentração percentual, apresentados na Tabela 3. Os dados obtidos para a repetibilidade e precisão intermediária apresentaram um coeficiente de variação inferiores a 5%, o que indica que não houve variação significativa entre os resultados obtidos, demonstrando, portanto, a precisão e exatidão do método proposto.

Tabela 3. Precisão e exatidão do método analítico.

Parâmetro	Dia	Analista	Concentração (µg/mL)	Média das absorbâncias	DP	CV (%)
Precisão	1	1	15	0,7499	0,0113	1,5039
	2			0,8146	0,0106	1,3016
	1	2	15	0,8115	0,0278	3,4307
	2			0,7868	0,0223	2,8378
Exatidão	1	1	3	0,1670	0,0018	1,0869
	1	1	15	0,7801	0,0047	0,6082
	1	1	30	1,4929	0,0092	0,6134

Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.4.2 Eficiência de encapsulação

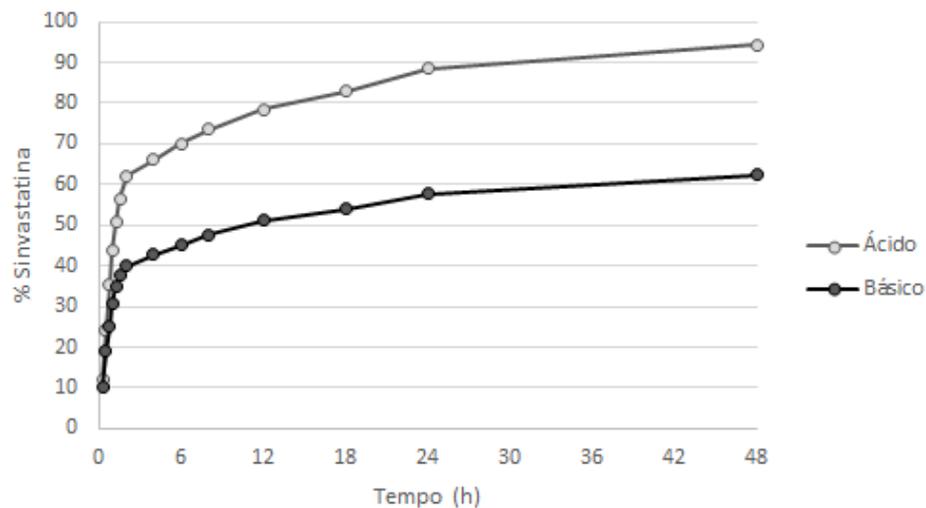
Ao utilizar o método de evaporação/solvente, obteve-se o percentual de $100 \pm 3\%$ (n=3) de sinvastatina encapsulado no sistema, compatível com outros estudos apresentados na literatura (GUERREIRO, F. et al, 2019; BRAGAGNI, M. et al, 2018) que utilizaram métodos experimentais semelhantes para a produção das micropartículas.

Estes resultados demonstram que o método utilizado para a formação das micropartículas possui um elevado potencial de formulação, visto que a eficiência de encapsulação se deu próximo de sua totalidade, expondo que o método é barato, seguro e eficaz.

4.3.4.3 Estudo de liberação *in vitro* da sinvastatina

O perfil de liberação da sinvastatina das MPCF foi avaliado em solução de lauril sulfato de sódio 0,5% simulando as condições pelas quais as micropartículas terão de passar no organismo, com os tempos variando de 0 a 48h. Os valores médios (n=3) obtidos para a quantidade de sinvastatina liberada acumulada (%) versus o tempo (h) são apresentados na figura 14.

Figura 14 - Perfil de liberação da sinvastatina microencapsulada (0-48h).



Fonte: Dados da pesquisa.

Graficamente para ambos os meios estudados observou-se uma rápida liberação da sinvastatina. No meio ácido após 2h, 62% da sinvastatina foi liberada, manifestando liberação de explosão da sinvastatina, já no meio básico para o mesmo tempo 39,92%. A natureza química do meio de liberação influenciou a cinética de liberação de uma maneira que aproximadamente 94,36% da sinvastatina foi liberada no meio ácido e 62,47% liberado no meio básico durante um período de 48h, o que pode inferir que o sistema atuou eficientemente e por um período relativamente longo. Liberação do componente ativo de um transportador polimérico no líquido circundante pode envolver três etapas: difusão do líquido para o polímero, dissolução do componente ativo e erosão polimérica na degradação (MILOVANOVIC, S. et al., 2016). Portanto, possivelmente a rápida liberação inicialmente é causada pelo fármaco presente na superfície das partículas, e a taxa de liberação sustentada ocorre devido ao período necessário para que ocorra a hidrólise do acetato de celulose, erosão da matriz, permitindo a dissolução e liberação do fármaco do sistema.

5 CONCLUSÃO

Os métodos aplicados neste estudo mostraram adequados para obtenção de excipientes farmacêuticos oriundos do *Agave sisalana*. Os resultados obtidos mostraram que foi possível obter excipientes farmacêuticos como possíveis sistemas de liberação controlada a partir de uma fonte alternativa e bio-sustentável, como os derivados acetilados do agave, através de um método simples, reprodutível, custo reduzido e com bons rendimentos. Foi possível analisar mudanças na forma, textura e cor de acordo com suas modificações químicas dos produtos.

Os resultados confirmaram que o polímero obtido pode ser utilizado na produção de matrizes poliméricas para carregamento de fármacos. Os métodos analíticos aplicados neste estudo sugerem a incorporação da Sinvastatina na matriz polimérica formada, sendo observado uma eficiência de encapsulação e um perfil de liberação da sinvastatina considerados satisfatórios, porém, outros métodos analíticos mais complexos como difração de raios-x (DRX), espectroscopia de infravermelho por transformada de Furrier (FT-IR) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) devem ser utilizados para se comprovar a eficiência e a compatibilidade desta matriz polimérica para a incorporação de fármacos com propriedades semelhantes às da Sinvastatina.

REFERÊNCIAS

- 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.
- ARSHADY, R. Albumin microspheres and microcapsules: methodology of manufacturing techniques. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 14, p.111-131, 1990.
- BARRETO, A. C. H.; ESMERALDO, M. A.; ROSA, D. S.; FECHINE, P. B. A.; MAZZETTO, S. E. Cardanol Biocomposites Reinforced with Jute Fiber: Microstructure, Biodegradability, and Mechanical Properties. **Polymer Composites**, v.31, n. 1, p.1928 – 1937, 2010.
- BARROS, A. R. A. **Micropartículas de acetato de celulose sintetizado a partir da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) para a obtenção de Sistema de liberação controlada do captopril**. 2016. Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.
- BASTARDA, A.; GRAHEK, R.; KOCIJAN, A.; KRALJ, Z. L. Fast analysis of pravastatin in production media. **Journal of Chromatography B**, v. 822, p. 311-315, 2005.
- BECK, R. C. R.; POHLMANN, A. R.; BENVENUTTI, E. V.; COSTA, T. D.; GUTERRES, S. S. Nanostructure-coated diclofenac-loaded microparticles: preparation, morphological characterization, in vitro release and in vivo gastrointestinal tolerance. **Journal of the Brazilian Chemistry Society**. v.16, n.6a, p.1233-1240, 2005.
- BRUM, S. S.; OLIVEIRA, L. C. A.; BIANCHI, M. L.; GUERREIRO, M. C.; OLIVEIRA, L. K.; CARVALHO, K. T. G. Síntese de acetato de celulose a partir da palha de feijão utilizando N -bromossuccinimida (NBS) como catalisador. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 22, n. 5, p. 447–452, 2012.
- CACCAVO, D.; LAMBERTI, G.; CASCONI, S.; BARBA, 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.
- CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 425-430, 2007.
- 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.
- CHAND, N.; TIWARY, R. K.; ROHATGI, P. K. Bibliography resource structure properties of natural cellulosic fibres; An annotated bibliography. **Journal of Material Science**, v. 23, p. 381–387, 1998.

CHEN, Y.; LU, Y.; CHEN, J.; LAI, J.; SUN, J.; HU, F. WU, W. Enhanced bioavailability of the poorly water-soluble drug fenofibrate by using liposomes containing a bile salt. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 376, n. 1-2, p. 153-160, 2009.

CHINNA, G.; SHYAM, S.; VARMA, V.K.; SLEEVA, R.; SAI, K. Formulation and Evaluation of Indomethacin Microspheres using natural and synthetic polymers as Controlled Release Dosage Forms. **International Journal of Drug Discovery**. vol. 2, n.1, pág. 8-16, 2010.

CRUZ, A. C.; MEIRELES, C. S.; RIBEIRO, S. D.; FILHO, G. R.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; CERQUEIRA, D. A.; ZENI, M.; POLETTO, P. Utilization of cellulose acetate produced from mango seed cellulose as matrix for production of microparticles systems. **Química Nova**, v.34, n.3, p.385-389, 2011.

DALMORA, M. E.; DALMORA, S. L.; OLIVEIRA, A. G. Inclusion complex of piroxicam with beta-cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and in vivo topical anti-inflammatory effect. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 222, n. 1, p. 45-55, 2001.

DAS, N. G.; DAS, S. K. Controlled-Release of oral dosage forms. **Formulation, Fill & Finish**, p. 10-16. 2003.

DEBNATH, M.; MUKESHWAR, P.; SHARMA, R.; THAKUR, G. S.; LAL, P. Biotechnological intervention of *Agave sisalana*: A unique fiber yielding plant with medicinal property. **Journal of Medicinal Plants Research**. v. 4(3), p. 177-187, 2010.

EDGAR, K. J. Cellulose esters in drug delivery. **Cellulose**, v.14, p.49-64, 2006.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (Embrapa). **Informações gerais sobre o sisal**. 2010. Disponível em:
http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/territorio_sisal/arvore/CONT000ghou0b0002wx5ok05vadr1fx7pyzy.html.

EVANGELISTA, R. C. **Sistemas de Liberação Controlada de Farmacos**. 2006. Livredocência em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

FREITAS S.; MERKLE H. P.; GANDER B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. **Journal of Controlled Release**, v.102(2), p.313-332, 2005.

FONSECA, E. B. **Avaliação dos produtos de degradação em comprimidos de sinvastatina: estudos de estabilidade e validação de métodos**. 2012. Tese (Programa de pós-graduação em gestão, pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica, do instituto de tecnologia em fármacos), Instituto de Tecnologia em Fármacos- FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2012.

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.

GARCIA, A. Q. R.; PEREIRA, T. C. B.; DIAS, I. L. T. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v.93, n. 4, p.469-475, 2012.

GANESAN, P.; SOUNDARARAJAN, R.; SHANMUGAM, U.; RAMU, V. Development, characterization and solubility enhancement of comparative dissolution study of second generation of solid dispersions and microspheres for poorly water soluble drug. **Asian journal of pharmaceutical Sciences**, v.10, n.5, p. 433-441. 2015.

GIUNCHEDI, P.; CONTE, U. Spray-drying as a preparation method of microparticulate drug-delivery systems - an overview. **STP Pharma Sciences**, v.5, n.4, p. 276-290. 1995.

GRAESER, K. A.; STRACHAN, C. J.; PATTERSON, J. E.; GORDON, K. C.; RADES, T. Physicochemical properties and stability of two differently prepared amorphous forms of simvastatin. **Crystal Growth & Design**, Washington, v. 8, n. 1, p. 128-135, 2008.

GUPTA, M. K.; PRAKASH, D.; MISHRA, B. Biodegradable microparticulate drug delivery system of diltiazem HCL. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. vol. 48, n. 4, p. 699-709. 2012.

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.

ILLUM, L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 9, p. 1326-1361, 1998.

JELVEHGARI M.; DASTMALCH S.; NAZILA D. Theophylline-Ethylcellulose Microparticles: Screening of the process and formulation variables for preparation of sustained release particles. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**., v.15(1), p.608-624, 2012.

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.

KAS, H. S.; ONER, L. Microencapsulation using coacervation/phase separation: an overview of the technique and applications. *In: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. D. L. Wise (Ed.), 2000. p. 301-328.

KUMAR, P; BARRETT, D. M.; DELWICHE, M. L J. E.; STROEVE, P. Methods for pretreatment of lignocellulosic biomass for efficient hydrolysis and biofuel production. **Industrial and Engineering Chemistry Research**. v. 48, p. 3713-3729, 2009.

LEÃO, D.A.S. **Potencialidade de obtenção de etanol a partir da fibra do sisal**. 2014. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia de Processos, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2014.

LIAKOS, I. L.; D'AUTILIA, F.; GARZONI, A.; BONFERONI, C.; SCARPELLINI, A.; BRUNETTI, V.; CARZINO, R.; BIANCHINI P.; POMPA, P. P.; ATHANASSIOU A. All natural cellulose acetate—Lemongrass essential oil antimicrobial nanocapsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 510, n. 2, p. 508-515, 2016.

LIMA NETO, S. A.; PETROVICK, P. R. A celulose na farmácia. **Caderno de Farmácia**, V. 13, n. 1. pág. 19-23. 1997.

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

MEDINA, J.C. O Sisal. **Secretaria da Agricultura do Estado de São Paulo**. p. 286. 1954.

MEIRELES, C. S.; FILHO, G. R.; FERREIRA, M. F.; CERQUEIRA, D. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N. Characterization of a symmetric membranes of cellulose acetate from biomass: newspaper and mango seed. **Carbohydrate polymers**, v. 80, p. 954-961, 2010.

NAVIE, S. 2011. Disponível em:

[https://keys.lucidcentral.org/keys/v3/eafrinet/weeds/key/weeds/Media/Html/images/Agave_sisalana_\(Sisal\)/agave_sisalana19.jpg](https://keys.lucidcentral.org/keys/v3/eafrinet/weeds/key/weeds/Media/Html/images/Agave_sisalana_(Sisal)/agave_sisalana19.jpg).

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

NOBEL, P. S. Remarkable *Agaves* and *Cacti*. **Oxford University Press**. 1994.

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

PAIVA, J. M. F.; FROLLINI E. Sugarcane bagasse reinforced phenolic and lignophenolic composites. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 83, p. 880-888, 2002.

PEREZ, M.H.; SIEPMANN, J.; ZINUTTI, C.; LAMPRECHT, A.; UBRICHA, N.; HOFFMAN, M.; BODMEIER, R.; MAINCENTA, P. Non-degradable microparticles containing a hydrophilic and/or a lipophilic drug: preparation, characterization and drug release modeling. **Journal of Controlled Release**. v. 88, n. 3, p. 413-428, 2003.

PINTO, B.; CALLONI, G.; SILVA, S.A. Obtenção de acetato de celulose a partir da casca de arroz-*Oryza sativa*. **Revista Liberato**, v.14, n.21, p. 101-112, 2013.

PRISTA, L. N; ALVES, A. C; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5ª ed, vol. 1, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

REGO, A. C. M.; ARAÚJO FILHO, I.; DAMASCENO, B. P. G. L.; EGITO, E. S.; SILVEIRA, I. A.; BRANDÃO-NETO, J.; MEDEIROS, A. C. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 22, p. 57-63. 2007. Supplement 1.

RESTANI, R. B.; CORREIA, V. G.; BONIFÁCIO, V. D.; AGUIAR, R. A. Development of functional mesoporous microparticles for controlled drug delivery. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 55, n. 1, p. 333-339, 2010.

RIBEIRO, E. A. M; FILHO G. R.; VIEIRA J. G.; SOUSA R. M. F.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; MEIRELES, C. S.; DUARTE, J.; ZENI, 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. ; 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.

RODRIGUES FILHO, G.; ALMEIDA, F.; RIBEIRO, S. D.; TORMIN, T. F.; MUÑOZ, R. A. A.; ASSUNÇÃO, R. M.; BARUD, H. 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; PRADO, V. S; ASSUNÇÃO, R. M. N. Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. **Journal of Membrane Science**, Amsterdam, v. 177, n. 1-2, p. 225-231, 2000.

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.

SANTIAGO, M. A. M. C. **Estatinas – efeitos tóxicos e novas aplicações**. 2011. Tese (Mestrado integrado em ciências farmacêuticas) – Faculdade de ciências da saúde, Porto, 2011.

SANTOS, A. C. G. **Micropartículas de triacetato de celulose obtido a partir da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller)**. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.

SENNA, A. M. **Géis de acetato de celulose reticulados: síntese, caracterização e estudos de adsorção de íons Cu^{+2}** . 2011. Tese (Mestrado em ciências dos materiais) – Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, 2011.

SENNA, A. M.; MENEZES, A. J.; BOTARO, V. R. Estudo da densidade de ligações cruzadas em géis superabsorventes obtidos do acetato de celulose. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 23, n. 1, p. 59-64, 2013.

SILVA, M. S.; CONCENZA, D. S.; MELO, N. F. S.; GRILLO, R.; ROSA, A.H.; FRACETO, L. F. Nanopartículas de Alginato como Sistema de Liberação para o herbicida Clomazone. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1868-1873, 2010.

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.

TIWARI, G.; TIWARI, R.; SRWASTAWA, B.; BHATI, L.; PANDEY, P.; BANNERJEE, S. K. Drug delivery systems: an updated review. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**. v. 2, n.1, p. 2-11, 2012.

VIERA, R. G. P; RODRIGUES FILHO, G; ASSUNÇÃO, R. M. N; MEIRELES, C. S; VIEIRA, J. G; OLIVEIRA, G. S. Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose. **Carbohydrate Polymers**, Barking, v. 67, n. 2, p. 182-189. 2007.

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

YANG, S. H.; LAND, M. L.; KLINGEMAN, M.; PELLETIER, D. A.; LU, T. Y. S.; MARTIN, S. L.; GUO, H. B.; SMITH, J. C.; BROWN, S. D. Paradigm for industrial strain improvement identifies sodium acetate tolerance loci in *Zymomonas mobilis* and *Saccharomyces cerevisiae*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v.107, n.23, p.10395-103400. 2010.

YIDA, L. M. **Filmes de gelatina e pectina reticulados ionicamente para liberação colônica**. 2014. Tese (Trabalho de conclusão de curso em Farmácia-bioquímica) Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2014.

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.