

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

SONIA DENIZE CLIVATI JUSTUS

CELULOSE NANOFIBRILADA PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DA
NIMESULIDA

PONTA GROSSA-PR

2020

SONIA DENIZE CLIVATI JUSTUS

CELULOSE NANOFIBRILADA PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DA
NIMESULIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, Área de Concentração Inovação Tecnológica.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antonio Pinheiro
Coorientador: Prof. Dr. Amauri do Nascimento

PONTA GROSSA-PR

2020

J96 Justus, Sonia Denize Clivati
Celulose nanofibrilada para a liberação controlada da nimesulida / SoniaDenize Clivati
Justus. Ponta Grossa, 2020.
73 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Atenção Interdisciplinar em Saúde), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antonio Pinheiro. Coorientador: Prof. Dr. Amauri do Nascimento.

1. Sistema de liberação controlada do fármaco. 2. Nanocelulose. 3. Tecnologia farmacêutica. 4. Nimesulida. I. Pinheiro, Luís Antonio. II. Nascimento, Amauri do. III. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Atenção Interdisciplinar em Saúde. IV.T.

CDD: 615

SONIA DENIZE CLIVATI JUSTUS

CELULOSE NANOFIBRILADA PARA A LIBERAÇÃO
CONTROLADA DA NIMESULIDA

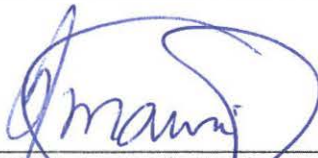
Trabalho apresentado para a obtenção da aprovação de Mestre em Ciências da Saúde na
Universidade Estadual de Ponta Grossa. Área de Concentração Inovação Tecnológica.

Ponta Grossa, 18 de dezembro de 2020.



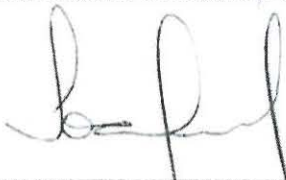
Prof. Dr. Luís Antonio Pinheiro-Orientador

Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Prof. Dr. Amauri do Nascimento

Doutor em Química
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Prof. Dr. Ivan Venson

Doutor em Engenharia Florestal
Universidade Federal do Paraná



Prof. Dra. Márcia Thais Pochapski

Doutor em Odontologia
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Dedico este trabalho à DEUS pela minha existência, À minha mãe Julieta, ao meu esposo Juarez e aos meus filhos Camila e Rafael, pelo apoio e confiança incondicional.

AGRADECIMENTOS

À DEUS por estar sempre presente em minha vida, trilhando meu caminho, e me guiando nas conquistas tão sonhadas.

A meu esposo Juarez que teve paciência e sabedoria comigo.

Aos meus amados filhos Camila e Rafael por acreditarem em mim.

À minha mãe, Julieta, pelo amor incondicional e incentivo no decorrer de toda minha vida, por ser um exemplo que eu quero seguir para sempre.

Em especial ao meu Prof. Dr. Luís Antonio Pinheiro, pela oportunidade e confiança, para a concretização deste estudo.

Em especial, meu agradecimento ao meu Coorientador Prof. Dr. Amauri do Nascimento, pela amizade, confiança em meu trabalho, orientação e por estar sempre presente me incentivando.

Ao Prof. Dr. Jean Carlos Hoepfner pelo auxílio na minha pesquisa.

À Dra. Paula dos Passos Menezes pelo incentivo, auxílio, esclarecimentos e ensinamentos.

Ao PPGCS por me proporcionar a oportunidade de fazer parte deste Mestrado.

À todos que cooperaram para a realização do meu trabalho.

“É preciso força pra sonhar e perceber que a estrada vai além do que se vê”.

(Los Hermanos)

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais causam muitos incômodos estomacais, sonolências, e outros eventos relatados por pacientes ao fazer uso desses fármacos. Diante disto, o presente trabalho teve como objetivo desta pesquisa obter micropartículas de nanocelulose e estudar a liberação controlada à partir dessa matriz na incorporação da nimesulida. Para tal foi utilizada a celulose microcristalina. A metodologia empregada foi a desfibrilação mecânica em moinho coloidal, originando alto cisalhamento e proporcionando a quebra e consecutivamente redução do tamanho das partículas. Foi realizada a microscopia eletrônica de transmissão (MET) e potencial zeta (PZ). A amostra foi seca por *spray drying*, pós foram feitas as caracterizações físico-química da nanocelulose em pó, como a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a difratometria de raio X (DRX). As partículas de celulose obtidas tiveram características de nanofibrilada e a morfologia apresentada da amostra foi a formação de celulose nanofibrilada com diâmetro nanométrico de pequenos tubos cilíndricos e comprimento alongado. Foi verificado que a celulose nanofibrilada apresenta aspecto de teias. Os resultados de difração de raios X, foram satisfatórios com picos aproximadamente de 2θ , estando de acordo com trabalhos já realizados, o potencial zeta também teve resultado satisfatório condizente com outros trabalhos já realizados, cujo valor foi de -28,6 mV. Dessa forma os resultados da pesquisa foram obtidos com êxito e possui adequadas condições promissoras para a incorporação da nimesulida e chegar aos objetivos desejados.

Palavras chaves: sistema de liberação controlada, nanocelulose, tecnologia farmacêutica, nimesulida.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflamm cause a lot of annoyance stomach discomforts, drowsiness and other events reported by patients taking these drugs are caused by anti-inflammatories. The objective of this research is to obtain nanocellulose microparticles and study the release from this matrix in the incorporation of nimesulide. For this purpose microcrystalline cellulose was used. The methodology employed was mechanical defibrillation in a colloid mill, resulting in high shear and breaking and consecutive particle size reduction. Transmission electron microscopy (MET) and zeta potential (PZ) were performed. The sample was dried by spray drying, after which the physicochemical characterization of the nanocellulose powder was made. Scanning electron microscopy (MEV), X-ray diffraction (DRX). The obtained particles had nanofibrillate characteristics. The presented morphology of the sample was the nanofibrillated cellulose formation with nanometer diameter was of small cylindrical tubes and elongated length. Nanofibrillated cellulose has been found to look like webs. The X-ray diffraction results were satisfactory with peaks of 2θ approximately. Therefore, the partial results of the research were obtained successfully and have adequate promising conditions for the incorporation of nimesulide and reach the purposed objectives.

Keywords: controlled release system, nanocellulose, pharmaceutical technology, nimesulide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anatomia do trato gastrointestinal.....	19
Figura2: Estrutura química da nimesulida.....	21
Figura 3: Perfis de liberação controlada (curva em vermelho) e sustentada (curva em azul) de fármacos em função do tempo.....	26
Figura 4: Esquema da celulose da parede celular de plantas e a organização das microfibrilas, partindo da visão macro até a escala nanométrica.....	30
Figura 5: Unidade formadora da celulose.....	31
Figura6 : Microfibrilas de celulose.....	32
Figura 7: Fluxograma das etapas realizadas no desenvolvimento da pesquisa.....	37
Figura 8: Moinho Microprocessador Masuko Sangyo Super Masscolloider MKCA6-2J32.....	38
Figura 9: Imagem de ajuste no botão de comando do moinho coloidal (A); Coleta da suspensão de nanocelulose (B).....	39
Figura 10: Amostras da nanocelulose preparadas para a microscopia eletrônica de varredura (MEV) em tela de cobre.....	40
Figura 11: Spray Dryer MSD 0.5 Labmaq do Brasil	40
Figura 12: Spray dryer (MSD 0,5 Labmaq) e os principais componentes.....	41
Figura 13: Preparo da amostra da nanocelulose para MET(A) amostras em tela de cobre (B).....	42
Figura 14: Espectrofotômetro Shimadzu (IR PRESTIGE-21).....	44
Figura 15: Imagens de MET obtidas de celulose nanofibrilada.....	47
Figura 16: Imagem de MEV com pó obtido no processo para celulose nanofibrilada em aumento 24.000x (A) imagem de MEV da celulose nanofibrilada 10.000 x (B).....	49
Figura 17: Difratoograma do pó da nanocelulose.....	49
Figura 18: Espectro de FTIR da nanocelulose.....	51
Figura 19: Espectro de FTIR da nimesulida pura	52
Figura 20: Espectro de FTIR para amostras de nimesulida encapsulada (NIME) em nanocelulose (NCC).....	52
Figura 21: Curvas de TG das amostras de nimesulida encapsuladas em nanocelulose obtidas mediante razão de aquecimento 10 °C/min, de 50 até 600 ° C, em atmosfera de ar sintético.....	54
Figura 22: (A) espectro de UV-Vis para determinadas concentrações de nimesulida pura.	

(B) Curva de calibração obtida para da concentração nimesulida em função da absorbância (λ_{max} . 340 nm).....	56
Figura 23: Espectros de UV-Vis para as amostras em diversas concentrações de nimesulida.....	57
Figura 24: Espectros de UV-Vis para as amostras: a) pH=1,2; b) pH= 4 e c) pH= 7.....	58
Figura 25: Gráfico da Liberação controlada da nimesulida em nanocelulose em pH 1,2; pH 4,0 e pH 7,0 em função do tempo.....	60
Figura 26: Análise microestrutural da NCC por microscopia óptica. a) 100x, b) 200x, c) 500x.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Eficiência de encapsulação das micropartículas contendo nimesulida impregnada.	57
Tabela 2: Valores das leituras em Absorbância e a massa da nimesulida impregnada na nanocelulose em diferentes pHs em função do tempo.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Antiinflamatório não esteróide
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
°C	Graus Celsius
CNC	Celulose nanocristalina
CNF	Celulose nanofibrilada
COX	Ciclooxigenase
DLS	Espalhamento dinâmico de luz
DRX	Difração de raio X
FTIR	Espectofotômetro por Infravermelho
ID	Intestino delgado
IG	Intestino grosso
NT	Nanotecnologia
NCC	Nanocristais de celulose
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
mV	Milivolt
mL	Mililitros
PGs	Prostaglandinas
pH	Potencial hidrogeniônico
PZ	Potencial zeta
SNC	Sistema nervoso central
TGI	Trato gastrointestinal
TGA	Análise termogravimétrica
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1 TRATO GASTROINTESTINAL HUMANO	17
3.1.1 Anatomia do trato gastrointestinal	17
3.2 ANTINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS	19
3.2.1 Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).....	20
3.2.2 Nimesulida	20
3.2.3 Alternativas farmacêuticas prevenir as injúrias gástricas ocasionadas pelos AINEs	22
3.3 NANOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA	24
3.4 IMPORTÂNCIA DA LIBERAÇÃO CONTROLADA	25
3.4.1 Vantagens da liberação controlada.....	26
3.4.2 Fatores fisiológicos que influenciam na liberação controlada.....	27
3.4.3 Polímeros naturais	28
4 METODOLOGIA	36
4.1 MATERIAIS.....	36
4.2 DESENHO EXPERIMENTAL	36
4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	38
4.3.1 Desfibrilação mecânica em moinho coloidal	38
4.3.2 Caracterização Morfológica da celulose nanofibrilada (CNF)	39
4.3.3 Secagem da nanocelulose por <i>spray drying</i>	40
4.3.4 Caracterização microscópica e físico-química das micropartículas após atomização	42
4.3.5 Impregnação da nimesulida em nanocelulose	44
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	47
5.1 ESTUDOS MORFOLÓGICOS DAS MICROPARTÍCULAS	47
5.1.1 Microscopia eletrônica de transmissão (MET)	47
5.1.2 Potencial Zeta e determinação do tamanho de partículas.....	48
5.2 MICROSCÓPICA E FÍSICO-QUÍMICA DA NANOCELULOSE	48
5.2.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	48
5.2.2 Difractometria de raios X (DRX)	49
5.2.3 Espectroscopia vibracional no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	50

5.2.4 Análise termogravimétrica (TGA)	53
5.3 IMPREGNAÇÃO DA NIMESULIDA EM NANOCELULOSE	55
5.3.1 Obtenção da nimesulida impregnada em <i>spray drying</i> pela nanocelulose	55
5.3.2 Eficiência do encapsulamento.....	55
5.3.3 Liberação <i>in vitro</i> da nimesulida pelo método espectrofotométrico	57
5.3.4 Aplicação de modelos teóricos aos resultados de liberação	60
5.3.5 Microfotografias em Microscópio Óptico Estereoscópico (MOE).....	61
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS	63
REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

O emprego das formas farmacêuticas sólidas convencionais destinadas ao tratamento de algumas patologias depara com uma série de exigências fisiológicas inerentes ao trato gastrointestinal (TGI) que podem ser consideradas obstáculos, comprometendo fármacos instáveis frente às variações de pH e resultando em baixa concentração do fármaco no local de ação (GUIMARÃES et al., 2008).

Os comprimidos, formas farmacêuticas mais empregadas na terapêutica por via oral, são formas sólidas compactadas que permitem a administração conveniente do fármaco, além de apresentarem custos de produção relativamente baixos (ANSEL et al., 2007). Neste contexto os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são amplamente utilizados por sua eficácia analgésica e anti-inflamatória em todo o mundo (GUSTAVO et al., 2006).

Todos AINEs convencionais têm a tendência de causar efeitos adversos gastrointestinais e renais (MOREIRA; AFONSO; ARAUJO, 2014). Pode variar de dispepsia a sangramentos de estômago e duodeno, ativar doenças inflamatórias intestinais quiescentes e causar dano tecidual (como úlceras) no trato gastrointestinal baixo, geralmente, após um longo período de uso (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

A utilização de sistemas de liberação controlada envolve um vasto campo de estudos e pesquisas, e vantagens quando comparados a sistemas de liberação convencionais (DUMITRIU; POPA, 1994). A necessidade de reduzir ou eliminar os frequentes efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal têm sido um dos maiores desafios no desenvolvimento de formulações que possam reduzir ou eliminar a tendência para causar ulcerações gastrointestinais, como o desenvolvimento de formulações que liberam controladamente menor quantidade de fármaco por unidade de tempo (SILVA et al., 2002).

As inovações tecnológicas farmacêuticas têm criado possibilidades para melhorar a ação do fármaco em seu trajeto pelo organismo até chegar ao local de ação, o que ocasiona um efeito terapêutico eficaz e um tratamento seguro para o paciente. Para isso podem ser utilizados polímeros naturais, a nanocelulose, um dos polímeros mais abundantes na escala nanométrica (KLEMM et al., 2011). A Celulose nanofibrilada ganhou atenção crescente nos últimos anos devido às propriedades como alta resistência, biodegradabilidade, renovabilidade, rigidez e translucidez, combinadas com baixo peso (KOLAKOVIC et al., 2012). Pode ser aplicada também como agente de reforço em materiais, compósitos, embalagens, dispositivos eletrônicos, implantes bioartificiais (MILANEZ et al., 2013). Os benefícios ecológicos, também são importantes, uma vez que encontramos em abundância na natureza. Entretanto a

celulose nanofibrilada (CNF) ainda não é produzida em larga escala. Nesse sentido, a presente pesquisa busca contribuir com a nova formulação à base de nanocelulose para a liberação controlada da nimesulida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comportamento da CNF impregnada com nimesulida na liberação controlada *in vitro*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Obter a celulose nanofibrilada (CNF) a partir do processo de desfibrilação mecânica em moinho coloidal;
- ✓ Caracterizar as estruturas de celulose nanofibrilada (CNF) obtida através da Microscopia eletrônica de transmissão (MET), Potencial Zeta e tamanho de partículas.
- ✓ Impregnar a nimesulida na matriz de celulose nanofibrilada (CNF) através do processo de secagem via *spray drying*.
- ✓ Caracterizar, avaliar e determinar a celulose nanofibrilada (CNF) microscópica e físico-química das micropartículas após atomização por MEV, FTIR, análise térmica, Difractometria de raios X.
- ✓ Avaliar a liberação controlada *in vitro* e o grau de impregnação da nimesulida em celulose nanofibrilada (CNF) através do UV-Vis.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 TRATO GASTROINTESTINAL HUMANO

3.1.1 Anatomia do trato gastrointestinal

O trato gastrointestinal é composto de vários órgãos, dentre os quais o estômago (Figura 1). O mesmo é um órgão de paredes musculosas (musculatura lisa), em forma de bolsa, cuja mucosa é dotada de numerosas células de atividade secretora. O ácido clorídrico e a pepsina, são integrantes do suco gástrico e decorrem da ação glandular de células diferenciadas. A pepsina é produzida a partir do pepsinogênio, quando este está em meio ácido (ácido clorídrico). Outras células produzem a mucina gástrica (glicoproteína gelatinosa), que reveste a mucosa do estômago, impedindo que o próprio suco gástrico possa agir sobre ela (NASCIMENTO, 2000).

A entrada do estômago é a cárdia. Ela se distingue apenas pela presença de glândulas cárdicas na sua mucosa. O fundo é a parte do estômago acima do nível de entrada do esôfago. A mucosa do fundo é idêntica à do corpo, sendo que ambas contém glândulas gástricas. O corpo do estômago é a porção que se situa entre o fundo e a parte pilórica. Esta última região, é a porção revestida pela mucosa que contém glândulas pilóricas. A parte proximal é denominada por antro pilórico e a parte distal, canal pilórico. As curvaturas maior e menor se estendem do cárdia à abertura pilórica (TEIXEIRA, 2018).

O intestino delgado é o local preferencial de absorção de muitos fármacos. Contudo, o tempo de trânsito através do intestino delgado é curto (3-4 horas) o que condiciona a performance de sistemas de liberação prolongada de fármacos absorvidos nesta zona. Com isso, a mucoadesão de formas farmacêuticas no intestino delgado tem sido alvo de investigação. Vários métodos têm sido desenvolvidos para o estudo da mucoadesão de formas farmacêuticas na mucosa gastrointestinal. No entanto, são poucos os métodos que retratam com alguma fidelidade a camada de muco que reveste o trato gastrointestinal e à qual a adesão é testada (VARUM et al., 2008).

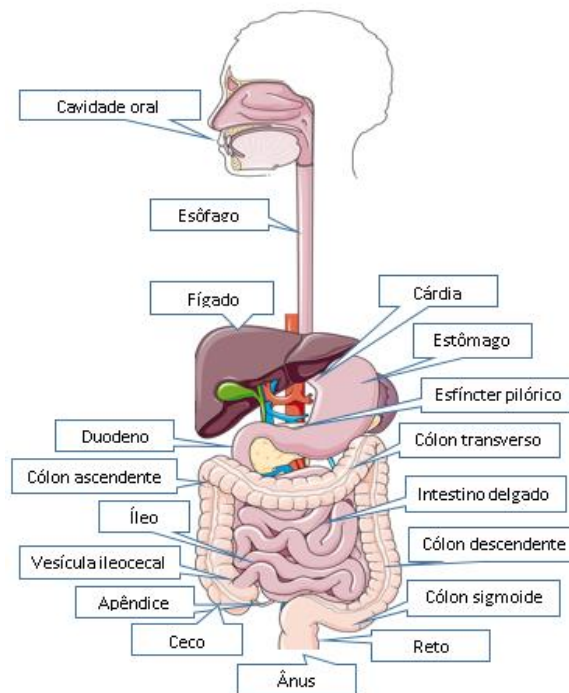
O pH do trato gastrintestinal é fator fundamental na liberação específica de fármacos no cólon, onde a forma farmacêutica deve, primeiramente, apresentar como característica a gastrorresistência, não liberando o fármaco no estômago, onde os valores de pH são muito baixos como resultado da secreção de íons hidrogênio pela mucosa gástrica (VANDAMME et al., 2001).

A enterogastrona é lançada no sangue atua no estômago sobre as células secretoras do suco gástrico, desativando-as a fim de que estando aquele órgão com sua ação terminada, pare de produzir o ácido clorídrico e a pepsina. A secretina lançada no sangue vai estimular o pâncreas a produzir suco pancreático, e lançá-lo sobre quimo, ainda no interior do duodeno, A colicistocinina igualmente lançada no sangue, vai estimular as contrações da vesícula biliar, induzindo-a a ejetar a bile também sobre o quimo no duodeno (NASCIMENTO, 2005).

Sabe-se que a bile e o suco pancreático são altamente alcalinos, e assim, neutralizam a acidez do quimo. Essa ação é muito importante, já que as enzimas intestinais, que deverão dar continuidade ao processo digestivo, só atuam em pH alcalino. A bile tem alto poder de emulsão das gorduras, isto é, ela desmembra porções mais volumosas de lipídeos em gotículas muito numerosas, facilitando a ação das lipases pancreáticas e intestinais, que deverão atuar na hidrólise de gorduras. Essa por sua vez é produzida no fígado e apenas acumulada na vesícula biliar, para eliminação no momento oportuno (NASCIMENTO, 2005). No trajeto pelo intestino delgado, o conteúdo gástrico torna-se líquido, pois recebe uma grande quantidade de água, juntamente com as secreções glandulares, onde ocorre intensa absorção das substâncias ao longo da mucosa intestinal, com maior intensidade no intestino delgado (ID) e menor intensidade no intestino grosso (TRONCON, 1997; KOMTUREK, 1990).

O ceco, o cólon ascendente, transverso e descendente compreende o intestino grosso seguindo-se o reto e o ânus, e tem por função quase que exclusivamente a absorção de água, do bolo fecal, que passa para seu interior. Tem cerca de um metro e meio de comprimento e o bolo fecal começa a assumir um aspecto pastoso, escuro, rico em material não assimilável, com um grande número de bactérias, e uma vez perdendo toda a água assume a consistência sólida e chega ao reto, onde se acumula até o instante de sua eliminação (TRONCON, 1997; KOMTUREK, 1990).

Figura 1: Anatomia do trato gastrointestinal.



Fonte: A autora.

3.2 ANTINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Os AINEs estão entre os medicamentos mais prescritos do mundo, tem sido utilizados como opção terapêutica para a diminuição da dor. São também utilizados em situações de auto-medicação (CASTEL-BRANCO et al., 2013).

Contudo o grande problema relacionado com essas drogas se deve aos efeitos adversos que são comuns, especialmente no trato gastrointestinal (TGI), tais como a formação de úlceras, hemorragias e obstrução do TGI. Os efeitos dos AINEs ocorrem por meio da inibição da enzima ciclooxigenase (COX), que bloqueia a síntese de prostaglandinas (PGs) (WALLACE, 2008).

Como resultado da produção desta inibição leva a uma diminuição da produção intragástrica de muco e do fluxo sanguíneo, reduzindo assim a barreira protetora e também a capacidade das células da mucosa para o reparo (STEWART; ACKROYD, 2011).

As ciclooxigenases (COXs) são enzimas, responsáveis pelo metabolismo do ácido araquidônico em prostaglandinas, o que confere a estes fármacos duas ações farmacológicas determinantes para o seu uso na diminuição dos sintomas da osteoartrite: ação antiinflamatória e ação analgésica, as prostaglandinas são mediadores pró-inflamatórios que favorecem a vasodilatação prolongada, aumentam o fluxo sanguíneo e potencializam a ação de substâncias,

como bradicinina, histamina e serotonina, capazes de aumentar a permeabilidade vascular e ativar as terminações nervosas (CASTEL-BRANCO et al., 2013).

3.2.1 Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

O mecanismo de ação destes medicamentos está relacionado com a inibição periférica e central da atividade das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) e subsequente diminuição da biossíntese e liberação dos mediadores da inflamação, dor e febre, as prostaglandinas (SILVA, 2002). A COX-1 é constitutiva, está sempre presente no organismo, colaborando para o funcionamento fisiológico dos órgãos. Sua inibição produz, efeitos como lesões às mucosas, lesão renal, alterações hemodinâmicas e distúrbios da função uterina, sendo estes efeitos indesejados. A COX-2 é induzida pelos processos inflamatórios e produz prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores, provocam febre e inflamação por meio da vasodilatação e do aumento da permeabilidade vascular. Porém, em alguns órgãos, a COX-2 também é constitutiva, como nos rins, endotélio vascular, útero e sistema nervoso central (SNC) (LULLMANN et al., 2008).

3.2.2 Nimesulida

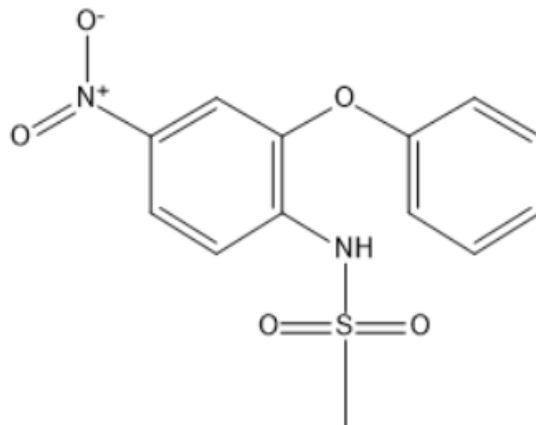
A nimesulida pertence à categoria II da Classificação Biofarmacêutica (baixa solubilidade, alta permeabilidade) (AMIDON et al., 1995; BERNAREGGI, 2001) e, para tais moléculas, a dissolução *in vivo* pode vir a ser o passo limitante da absorção oral do fármaco (FONSECA et al., 2009). Segundo algumas literaturas são descritos que a descoberta da nimesulida surgiu a partir de estudos realizados por George Moore e colaboradores, no ano de 1971, nos Laboratórios Riker, posteriormente adquiridos pela Companhia 3M. Atualmente, a base racional para o desenvolvimento consiste na premissa de que os radicais livres são fatores críticos na doença inflamatória crônica e a remoção destes radicais poderia apresentar novas atividades anti-inflamatórias no controle das condições inflamatórias crônicas. Baseado nessa premissa, houve modificação dos fluoroalcanos, incorporando um grupo 4-nitro na estrutura das fluoroalcano-sulfonamidas para alcançar a remoção dos radicais livres, levando à síntese da 2-fenoxi-4-nitro-trifluorometano-sulfonamida. Notou-se que o composto sintetizado possuía melhor efeito terapêutico quando comparado com os AINEs de referência disponíveis à época. O nome químico em inglês do composto, 4-nitro-2-phenoxy methane-

sulfonanilide (2-fenoxi-4-nitro-trifluorometano-sulfonamida), servindo de base para o nome genérico do fármaco, nimesulida (RAINSFORD, 2006).

Quimicamente, a nimesulida pertence à classe das sulfonanilidas, sendo uma alquilssulfonamida, considerada protótipo da classe das metassulfonamidas, principalmente devido à potência antiinflamatória e ao perfil de segurança terapêutico. Conforme algumas literaturas possui caráter fracamente ácido, de pKa 6,5; praticamente insolúvel em água (aproximadamente 10 µg.mL⁻¹) e solúvel em metanol e etanol, à temperatura ambiente (FB, 2012).

É um antiinflamatório não esteróide (AINE) com efeitos antiinflamatório, antipirético e analgésico associados à baixa toxicidade (SCHUCH; BEVILAQUA; FAGAN, 2007). A nimesulida difere da maioria dos compostos desta classe por apresentar um radical sulfonanilida em um lugar de um radical carboxílico (Figura 2).

Figura 2: Estrutura química da nimesulida.



Fonte: A autora.

A nimesulida, por possuir efeitos antiinflamatório, analgésico e antipirético, é utilizada e bem tolerada pelo organismo em patologias inflamatórias crônicas (RODRIGUES; FRACASSO; SIQUEIRA, 2007).

É indicada no tratamento de estados febris, processos inflamatórios como osteoarticulares, musculoesqueléticos e doenças artríticas, e como analgésico em cefaléias, mialgias e no alívio da dor pós-operatória (MAZZARINO et al., 2007).

A nimesulida é um antiinflamatório que apresenta rápida absorção oral, atingindo sua concentração máxima (2,86-6,5 mg.L⁻¹) em 1,22-2,75h (SINGLA; CHAWLA; SINGH, 2000). No entanto, seus efeitos farmacológicos são normalmente exibidos antes do tempo

previsto para a concentração plasmática máxima (C_{max}), podendo ocorrer cerca de 30 a 60 minutos após a administração do fármaco, apresentando farmacocinética linear até 100 mg, porém, a partir da administração de doses maiores que 200 mg começam a aparecer indícios de não linearidade (BERNAREGGI, 2001).

A comercialização da nimesulida é encontrada nas formas farmacêuticas orais, como comprimidos, comprimidos dispersíveis, gotas, granulados e suspensões (RUELA; ARAUJO; PEREIRA, 2009). Nos dias atuais, conforme informações obtidas na página eletrônica da ANVISA (2020), a nimesulida é comercializada no Brasil por diversas indústrias farmacêuticas de genéricos e similares, nas seguintes apresentações: cápsula de liberação prolongada (200 mg), comprimidos simples e dispersíveis (100 mg), granulado (100 mg), suspensão oral (10 e 50 mg/mL), supositório (50 e 100 mg) e gel (20 mg/g). O laboratório Diffucap-Chemobras possui o registro do medicamento de referência Arflex® Retardcuja cápsula é de liberação prolongada, enquanto a Aché detém o registro do medicamento de referência Nisulid® para as demais formas farmacêuticas.

Após um tempo de uso, todos os AINEs convencionais tem a tendência de causar efeitos adversos gastrointestinais que podem variar desde dispepsias a sangramentos de estômago e duodeno, ativar doenças inflamatórias intestinais quiescentes e causar danos teciduais (como úlceras), no trato gastrointestinal (BRENOL; XAVIER; MARASCA, 2000). Alguns efeitos adversos incluem sonolência, cefaleia, tontura, icterícia, diarreia, vômito, úlcera e hemorragia no trato gastrointestinal, oligúria, urina escura e hematúria (BARROS; BARROS, 2010).

No entanto, em relação aos efeitos tóxicos, a nimesulida está entre os AINEs com menor poder gastrotóxico, porém podem ocorrer efeitos digestivos como dores, náuseas e pirose. Os efeitos cutâneos se caracterizam por erupções da pele e prurido e no SNC por nervosismo e vertigem. Doses acima de 800mg/dia podem resultar em uma diminuição transitória da função renal (OGA et al., 2008).

3.2.3 Alternativas farmacêuticas para prevenir as injúrias gástricas ocasionadas pelos AINEs

A doença ulcerosa péptica é uma complicação bem reconhecida do uso de AINEs. A generalização de muitas pesquisas publicadas sobre esse assunto é problemática, no entanto, para evitar possíveis complicações cardiovasculares, é recomendado o uso de AINEs na menor dose e no menor tempo possível (DRINI, 2017). Diante disso a dispepsia pode ser definida como um distúrbio da digestão caracterizado por um conjunto de sintomas relacionados ao

trato gastrointestinal superior, como dor, queimação ou desconforto na região superior do abdômen, que pode estar associado à saciedade precoce, empachamento pós-prandial, náuseas, vômitos, timpanismo, sensação de distensão abdominal, cujo aparecimento ou piora pode ou não estar relacionado à alimentação ou ao estresse. O aparecimento da dispepsia ou sintomas dispépticos pode estar associado a vários distúrbios do trato gastrointestinal superior, como, por exemplo, doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastrointestinal, gastrites, neoplasias do trato gastrointestinal superior (MITIKO; CELSO; MAIA, 2010)

A toxicidade gastrointestinal com AINEs, é mais alta em pacientes com fatores de risco. Isso inclui aumento da idade (> 65 anos), histórico de úlcera péptica, doença cardíaca e co-prescrição de antiplaquetários, corticosteróides e anticoagulantes. O risco de complicações gastrointestinais é um aspecto importante e quando associado aos AINEs é dependente da dose e permanece linear ao longo do tempo, com base nos resultados de ensaios clínicos randomizados (GOLDSTEIN et al., 2015).

Embora as formulações tópicas de AINEs tenham demonstrado ser eficazes no tratamento da dor aguda, novas formulações de AINEs podem reduzir os riscos de eventos adversos, usando doses mais baixas e proporcionando analgesia eficaz (MOREIRA; AFONSO; ARAUJO, 2014).

Muito embora as terapias não farmacológicas como acupuntura, reike, fotoestimulação, estimulação eletromagnética neural, terapia a laser. sejam promissoras, muitas vezes elas foram inadequadamente estudadas (GOLDSTEIN et al., 2015); o desenvolvimento de medicamentos poderiam melhorar a entrega no organismo, diminuindo a frequência da dose e como consequência a redução dos efeitos adversos. Entretanto um dos maiores desafios é reduzir o alto custo dos efeitos gastrointestinais para o sistema de saúde e a qualidade de vida dos pacientes exige melhoria no perfil de risco-benefício dos AINEs. Novas formulações de AINEs podem reduzir os riscos de eventos adversos, usando doses mais baixas e proporcionando analgesia eficaz (GOLDSTEIN et al., 2015).

Evidências de algumas pesquisas sugerem que já estão disponíveis no mercado medicamentos para melhorar a entrega da nimesulida, como é o caso do Maxsulid® (nimesulida-beta-ciclodextrina) (FIORAVANTI et al., 2002). Recentemente, estudos usando nanopartículas, incluindo nanossistemas contendo ciclodextrinas, tornaram-se um foco de pesquisa acadêmica devido à versatilidade dos sistemas e seu notável potencial terapêutico, como resultante dessas novas possibilidades de liberação dos fármacos, tem-se como vantagens a redução dos efeitos adversos e da toxicidade do fármaco, proporcionando maior

conforto ao paciente e conseqüentemente, maior adesão ao tratamento (MENEZES et al., 2019).

Também temos o exemplo do dipropionato de beclometasona, utilizado como modelo composto pouco solúvel e as nanopartículas do medicamento foram preparadas com um método simples de precipitação. O papel da matriz de celulose é avaliado para verificar se a origem dessa interessante nova classe de biomateriais pode influenciar a taxa de liberação de nanopartículas de drogas ligadas. A escolha dessas diferentes fontes de celulose nanofibrilar destaca as diferenças mais comuns que o material pode ter para formulações de medicamentos (KOLAKOVIC et al., 2012).

Contudo, esses sistemas também podem apresentar algumas desvantagens, como:

- 1) toxicidade dos produtos ou dos metabólitos oriundos da sua biodegradação;
- 2) preço mais elevado, devido ao custo do processo tecnológico, que pode ser compensado pela redução das doses; e,
- 3) possibilidade de permear barreiras biológicas e atingir órgãos nobres como o cérebro (BATISTA et al., 2014).

3.3 NANOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA

A nanotecnologia refere-se ao desenho, a produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas de controle da forma e tamanho em escalas nanométricas (TOMKELSKI; SCREMIN; FAGAN, 2019). Estudos de tais sistemas têm sido realizados ativamente no mundo com o propósito de direcionar e controlar a liberação de fármacos (SAKATA et al., 2007). Observa-se em alguns estudos que uma das áreas de crescente desenvolvimento da nanotecnologia é a relacionada aos medicamentos, mais especificamente no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (BATISTA et al., 2014).

À medida que a nanotecnologia avança, é preciso esforços para encontrar, manter e melhorar continuamente uma abordagem de nanotecnologia sustentável, na qual a tecnologia é projetada para melhorar a qualidade de vida, evitando causar dano não intencional à saúde humana bem como ao meio ambiente (GEORGE et al., 2015).

Após anos de evolução científica, foi possível obter materiais em escala nano, em que normalmente são utilizadas metodologias enzimáticas, químicas e físicas, em que se pode obter produtos com propriedades importantes para a produção de materiais especializados. A nanotecnologia não é uma ciência tão moderna, segundo Lasic (1998), esta tecnologia surgiu nos anos 1960 com o desenvolvimento inicialmente da microencapsulação, técnica de

transformação de líquidos (polímeros e outras substâncias) em pós com tamanho de partículas micrométricas. A microencapsulação é bastante utilizada nas indústrias alimentícia, têxtil, farmacêutica e cosmética por permitir a proteção de substâncias lábeis e voláteis, o controle da liberação do fármaco, contribuindo para a melhoria na biodisponibilidade e redução da dose terapêutica e toxicidade. Neste cenário, os biopolímeros como as nanoceluloses ganham destaque para substituição de materiais derivados de fontes não renováveis (BECK; BOUCHARD; BERRY, 2011; MA et al., 2011).

A microencapsulação serviu de modelo para técnicas mais sofisticadas, agora em escala nanométrica, permitindo o desenvolvimento de nanopartículas. A aplicação da nanotecnologia para o tratamento, diagnóstico, monitoramento e controle de sistemas biológicos foi recentemente denominada “Nanomedicina” pelo *National Institute of Health* nos Estados Unidos (MOGHIMI; MOGHIMI, 2005).

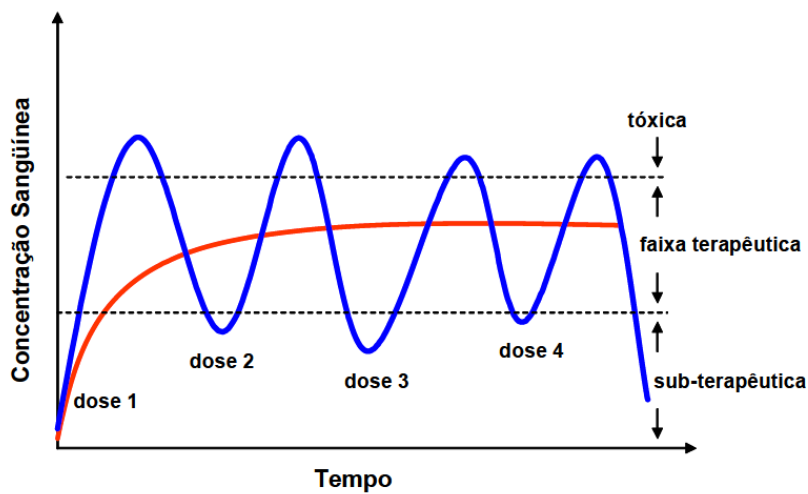
3.4 IMPORTÂNCIA DA LIBERAÇÃO CONTROLADA

O objetivo dos sistemas de liberação controlada é manter a concentração do fármaco por um tempo prolongado, utilizando-se de uma única dosagem (GHADEHARI, 2003; FARRELL, 2002). A extensão e velocidade com as quais um fármaco é absorvido podem ser alteradas por diversos fatores fisiológicos e físico-químicos relacionados ao próprio fármaco. A biodisponibilidade também pode ser influenciada devido a fatores ligados a formulação e a forma farmacêutica. Portanto, cada vez mais estão sendo projetadas formas farmacêuticas para modular a liberação e absorção de fármacos (BAEZA, 1995; COLLETT; MORETON, 2005).

Os chamados sistemas convencionais conforme Monção (2018), se utilizam de pílulas, injeção ou *spray*, por exemplo, como formas de administração da droga no organismo. Tomando como exemplo a forma farmacêutica sólida de uso oral, como os comprimidos, vemos que ela é a mais comumente utilizada.

Para Rodrigues (2012) cada tipo de fármaco possui uma faixa de ação terapêutica, onde ele se torna “tóxico” para o organismo ao ultrapassá-la (super dosagem), ou se torna “ineficaz” quando abaixo da mesma (sub-dosagem).

Figura 3: Perfis de liberação controlada (curva em vermelho) e sustentada (curva em azul) de fármacos em função do tempo.



Fonte: Primo (2006).

Tratando-se de liberação controlada há evidências de casos de aumento de eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz e maior tempo de permanência na circulação, bem como a significativa diminuição da toxicidade (DURAN et al., 2002).

A natureza e composição dos veículos são muito variadas, e, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e de composição do fármaco (degradação biológica, enzimas, pH e outros), sendo sua administração segura, sem causar reações inflamatórias locais e conveniente ao paciente, utilizando um menor número de doses diárias. Portanto os sistemas de liberação controlada representam um desenvolvimento que tem o objetivo de prolongar e melhorar o controle da administração de fármacos (DURAN et al., 2002).

3.4.1 Vantagens da liberação controlada

Estima-se que os sistemas de liberação controlada requerem uma administração menos frequente do medicamento que as formas convencionais, portanto pacientes que precisam ingerir uma ou duas unidades de dose por dia tem menos chances de esquecer uma dose do que quando tomam a medicação três ou quatro vezes ao dia (ANSEL et al., 2007).

O objetivo dos sistemas de liberação controlada é manter a concentração do fármaco por um tempo prolongado, utilizando-se de uma única dosagem (Figura 3). O que configura a grande

diferença de concentração plasmática efetiva em função do tempo entre sistemas convencionais e de liberação controlada (LANGER; TIRRELL, 2004).

Existem outras vantagens da liberação controlada como a liberação localizada da droga e pequena necessidade de se prevenir contra possíveis flutuações dos níveis do fármaco no organismo e como consequência, maior aceitação do fármaco pelo paciente (NASCIMENTO, 2005). Todavia, proporcionam uma cobertura durante todo o dia (terapia continuada) e diminuem a necessidade do paciente interromper o sono durante a madrugada, as concentrações do fármaco no plasma começam a reduzir, para tomar uma dose do medicamento e ainda, pode diminuir o custo diário para o usuário devido a menor frequência de administrações (ANSEL et al., 2007).

As formas farmacêuticas de liberação convencional, como cápsulas e comprimidos, estão sendo substituídas por sistemas de liberação controlada, ou seja, quando se deseja obter uma resposta farmacológica constante e evitar ocorrências de picos e vales no perfil da curva de concentração do fármaco na corrente sanguínea (OJOE, 2003; RODRIGUES, SILVA, 2005).

Estudos e trabalhos desenvolvidos como os de Langer e Tirrell (2004), têm fornecido numerosas evidências do seguinte:

- a) casos de um aumento na eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz e maior tempo de permanência na circulação;
- b) diminuição significativa da toxicidade, devido ao uso de doses menores;
- c) a natureza e composição dos veículos é muito variada e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bio-inativação prematura).
- d) existe a possibilidade de direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas e tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

3.4.2 Fatores fisiológicos que influenciam na liberação controlada

O tempo de trânsito de substâncias no estômago vai de 30 minutos a 4 horas, e de 3 a 4 horas e trinta minutos no intestino delgado, sendo, portanto relativamente curto, e esse tempo aumenta significativamente no intestino grosso, ou seja, de 4 até 16 horas, e por consequência uma permanência maior favorece a absorção no cólon (MOOSE; CATO; HOLDEMAN, 1978, RITSCHER et al., 1991).

A intensão do sistema de liberação específica no cólon, que seja mínima ou mesmo nula a absorção de fármaco através da mucosa gástrica e do intestino delgado, e máxima no cólon. A absorção de fármacos, por sua vez, é função do tempo de contato destes com as mucosas, pelo que pode ser estimada através do estudo dos tempos de trânsito gastrointestinal. Para obter uma absorção máxima no cólon, o tempo de residência nesta região deve ser considerado. Neste sentido, um tempo de trânsito demasiado rápido diminui o tempo necessário para que ocorra desagregação da forma farmacêutica e absorção no cólon (FREIRE et al., 2006).

Portanto, antes de atingir o cólon a forma farmacêutica deve atravessar o estômago e o intestino delgado, o que pode constituir um risco. Na realidade, um tempo de esvaziamento gástrico e/ou tempo de trânsito no intestino delgado elevados podem resultar num aumento da absorção do fármaco nestas regiões e, conseqüentemente, comprometer a biodisponibilidade e a eficácia de alguns sistemas de liberação específica no cólon (FREIRE et al., 2006).

Fármacos injetáveis evitam o obstáculo natural do estômago e intestino, porém são mais traumáticos e muitos pacientes relutam no seu uso diário. Uma série de sistemas alternativos de liberação de fármacos tem sido projetadas nos últimos anos, como por exemplo, adesivos, implantes, injeção de ação prolongada, gel tópico, *spray* nasal. São exploradas várias partes do corpo como nariz, pele, pulmões, intestinos como portas para a liberação de moléculas complexas como as que utilizam o ultrassom para administrar fármacos sob a pele e sem dor. Já se combina os avanços de nanoencapsulados e microchips implantáveis capazes de liberar fármacos com precisão e planejamento (NASCIMENTO, 2005).

3.4.3 Polímeros naturais

Polímeros usados na liberação controlada

A liberação controlada exercida nos nano e microssistemas requerem que o fármaco esteja ligado a um material de onde a droga será difundida de forma controlada para os líquidos corporais. Este material é denominado polímero e atua como uma barreira física ou química, e controlando a liberação do fármaco de acordo com as características de barreira (FILHO, 2013; RODRIGUES, 2012). Para atender aos requerimentos para uso em seres humanos, a caracterização e o perfil da degradação dos polímeros naturais ou sintéticos, precisam ser bem estabelecidos (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Vantagens dos polímeros naturais

Polímeros na liberação controlada estão sendo cada vez mais estudados por apresentarem ampla aceitação por profissionais médicos e pacientes, principalmente devido à abundância dessas matérias primas e às suas propriedades mecânicas e multifuncionais (VILLANOVA et al., 2010). Segundo Peppas, Bures e Leobandung (2000) os polímeros que apresentam a capacidade de intumescimento e que são insolúveis em água devem ser designados hidrogéis.

Recentemente a pesquisa científica com produtos naturais para a descoberta de compostos biologicamente ativos, assim como suas estruturas químicas são um passo importante para a evolução científica em busca de novos compostos farmacológicos que possam ser efetivos na cura das doenças (CRAGG; NEWMAN, 2016).

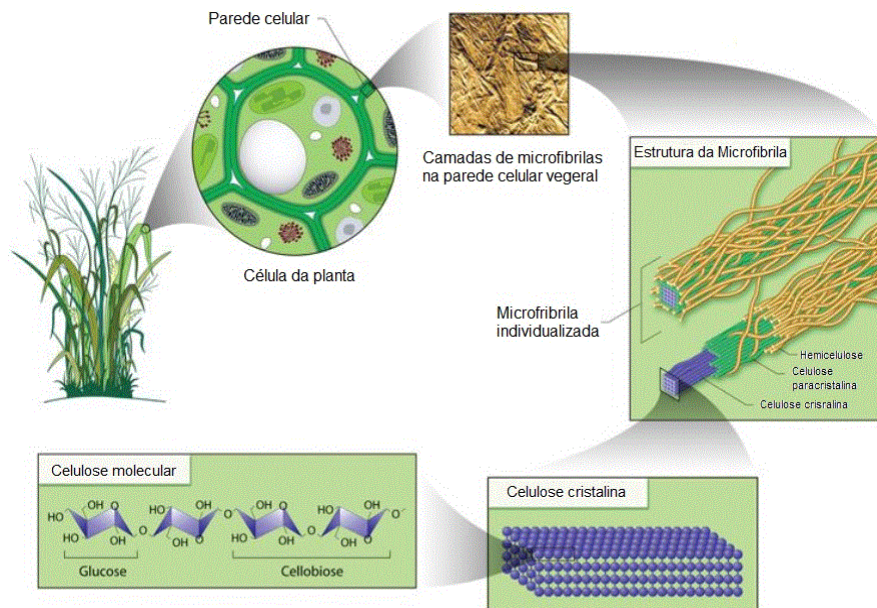
Em especial, componentes, conhecidos como biopolímeros, vêm ganhando bastante atenção visto que, apresentam diversas vantagens em relação aos sintéticos, como por exemplo, excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade, eficácia com custo baixo e relativa abundância, pois quando cultivados de forma sustentável podem fornecer um suprimento constante de matéria-prima, como é o caso da celulose (DHANYA et al., 2012; HUANG; FU, 2010; OGAJI; NEP; AUDUPETER, 2011). Porém, apenas uma pequena parcela de vegetais é usada em experimentos, e avaliada quanto às suas propriedades químicas e biológicas.

Os estudos em busca de novas combinações e novas biomoléculas ativas, bem como a elucidação química e identificação das atividades biológicas é o objetivo de vários pesquisadores (KUMAR, 2015).

A celulose

A celulose é um dos principais componentes das fibras naturais. Ela é um polímero de cadeia longa, classificada como polissacarídeo, composta de um monômero (glicose), unidas por ligações glicosídicas. É um dos principais constituintes das paredes celulares da planta e representa cerca de 33% do peso da planta (Figura 4) (TAIZ; ZEIGER, 2004).

Figura 4: Esquema da celulose da parede celular de plantas e a organização das microfibrilas, partindo da visão macro até a escala nanométrica.



Fonte: Siqueira (2010).

A celulose é o polímero mais abundante da terra e por possuir uma matéria prima quase inesgotável, é uma fonte segura e até mesmo essencial de materiais sustentáveis em escala industrial. Por milhares de anos, a celulose tem sido usada na forma de madeira e fibras vegetais como fonte de energia para materiais de construção e vestuários. Desde os papiros egípcios, os produtos de celulose têm desempenhado um papel central na transmissão da cultura humana. Como matéria prima química, a celulose é utilizada por mais de 140 anos (KLEMM et al., 2011).

Aspectos foram abordados sobre as aplicações de fibras lignocelulósicas, destacaram que elas são excelentes matérias primas para a química de polímeros e produção de compósitos, fato comprovado por informações obtidas da literatura em termos de melhorias em propriedades de materiais de compósitos sendo sua estrutura predominante em plantas e em alguns animais marinhos, podendo ainda ser sintetizada por fungos e bactérias (SILVA et al., 2009).

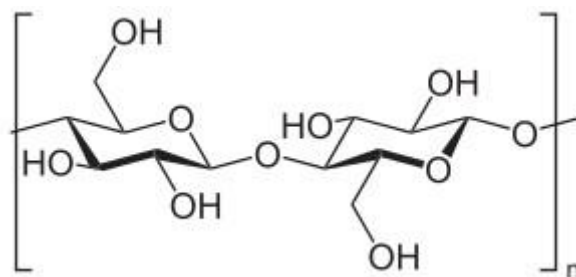
Estima-se que as plantas produzem cerca de 180 bilhões de toneladas de celulose por ano em nível mundial, tornando esse polissacarídeo o maior reservatório de carbono no mundo (FESTUCCI-BUSELLI; OTONI; JOSHI, 2007).

A produção anual da celulose no mundo é uma fonte inesgotável. Este polímero natural é um homopolissacarídeo linear cuja unidade repetitiva é a celobiose que é formada pela união de duas moléculas através de ligações β -1-4-glicosídicas, de forma geral

$(C_6H_{10}O_5)_n$, proporcionando crescimento linear da cadeia macromolecular levando a uma elevada massa molecular, considerável grau de cristalinidade, insolubilidade em água e estrutura rígida. Em termos de solubilidade, a celulose é mais resistente quimicamente a bases fortes, mas em ácidos é facilmente hidrolisada em açúcares solúveis em água (ZAKRZEWSKA et al., 2010).

Esta unidade repetitiva tem uma estrutura linear ou fibrosa, que contém seis grupos de hidroxila que estabelecem ligações de hidrogênio intramolecular como pode ser observado na Figura 5.

Figura 5: Unidade formadora da celulose



Fonte: Siqueira (2010).

Nanocelulose

O interesse por fontes naturais renováveis vem despertando diariamente o interesse de pesquisadores atrelado a utilização de novos materiais economicamente viáveis, utilizando processos sustentáveis capazes de gerar um menor impacto ambiental (BRITO; BARRICHELO, 1978; ROSA et al., 2011).

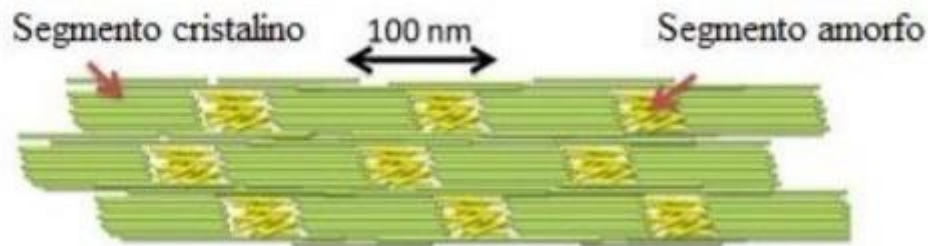
O termo “nanocelulose” se refere a materiais celulósicos que possuem pelo menos uma de suas dimensões na escala nanométrica, sendo que a escala nano refere-se a valores da ordem de 1×10^{-9} metros, conhecidos como nanômetros (SANTOS, 2014). Além disso, as nanoceluloses podem ser produzidas por diferentes métodos, a partir de várias fontes lignocelulósicas (KHALIL et al., 2014).

A nanocelulose engloba estruturas de celulose que possuem pelo menos uma das dimensões menor que 100 nm. Podem ser obtidas de diversos tipos de fontes como algas, bactérias e plantas (SILVA; D’ALMEIDA, 2009). É amplamente utilizada, pois combinam importantes propriedades da celulose, como hidrofiliabilidade, grande capacidade de modificação química e a formação de morfologias versáteis de fibras semicristalinas, com as

características específicas dos materiais em nanoescala: características causadas principalmente pela grande área superficial desses materiais. Com base em suas dimensões, funções e métodos de preparação, que por sua vez dependem principalmente da fonte celulósica e das condições de processamento (ROH et al., 2019; HONG et al., 2019).

A obtenção da nanocelulose a partir de fibras lignocelulósicas acontece em duas fases descritas a seguir. As fibras de celulose podem ser tratadas química, mecânica ou enzimaticamente para se obter estruturas em escala nanométrica, originando uma família de partículas nanométricas de nanocelulose. Os principais tipos incluem a celulose nanofibrilada (CNF) e os cristais de nanocelulose (CNC). As diferenças entre elas estão no tipo de estrutura: enquanto a primeira apresenta domínios cristalinos e amorfos concomitantemente, a celulose nanocristalina (CNC) é constituída somente pela porção cristalina da celulose conforme pode ser visualizado na Figura 6. Devido à natureza altamente cristalina e à elevada razão de aspecto, a CNC pode também ser chamada de *whisker* de celulose

Figura 6: Microfibrilas de celulose



Fonte: Adaptado de Reddy et.al (2013)

O interesse no uso de fibras vegetais cresceu significativamente nos últimos anos (ZIMERMAN et al., 2014). A celulose nanofibrilar (CNF) é um material que tem vindo a despertar muito interesse ao longo das últimas décadas devido às suas propriedades únicas, associadas à dimensão nanométrica. Essas propriedades, como elevadas cristalinidade, rigidez (módulo de Young), resistência à tração, superfície específica e transparência, bem como a sua abundância na natureza e o fato de ser um material renovável e biodegradável têm conduzido a pesquisas (NUNES, 2014). O interesse na utilização da nanocelulose se deve ao fato que ela se aproveita de mecanismos característicos a todas as cargas e reforços nanométricos (DURAN, 2006).

Segundo Delgado (2010) a nanocelulose pode ser aplicada em diversos setores, como por exemplo, indústria de papel, produção para o setor de construção civil, embalagem,

indústria eletrônica e elétrica, setor têxtil, anti-chamas, artigos esportivos como tênis e bolas de boliche, bem como nos modernos tratamentos terapêuticos, com ênfase para a produção de novos produtos farmacêuticos e cosméticos inovadores, seja na forma de pós ou de outras formas farmacêuticas.

Outro material explorado na literatura são as celuloses nanocristalinas (NCCs), que consistem em cristais de celulose em forma de bastão, com larguras e comprimentos de 5 a 70 nm e entre 100 nm e vários micrômetros, respectivamente. Eles são gerados pela remoção de seções amorfas de uma fonte de celulose purificada por hidrólise ácida, frequentemente seguida por tratamento ultrassônica (TAVAKOLIAN, 2019; JANKOWSKA; SWIATKOWSKI; CHOMA, 2019).

Descritos na literatura, nomes como nanofibras de celulose, celulose nanofibrilada, microfibrilada, ganhou atenção crescente, devido às propriedades como alta resistência, rigidez, combinadas com baixo peso, biodegradabilidade e renovabilidade, isso fez com que diferentes formas do material podem ser produzidas (KOLAKOVIC et al., 2012).

Vantagens de usar o spray dryer na secagem da nanocelulose

O processo de secagem por atomização ou *spray drying* é utilizado há décadas nos processos industriais para obtenção de materiais desidratados e pós-finos, apresenta diversas vantagens como rapidez e alta produtividade.

A técnica de secagem de suspensões de nanocelulose por atomização é considerada como a mais promissora e, também, a que proporciona a obtenção de índices de cristalinidade mais elevados (PENG; HAN; GARDENER, 2012). Essa técnica baseia-se na remoção de água dos produtos é uma prática bastante comum na indústria de alimentos como forma de assegurar a estabilidade microbiológica dos mesmos, prevenir reações de degradação, reduzir o custo de armazenamento e transporte, além de obter um produto com propriedades específicas como, por exemplo, solubilidade instantânea (SINGH; DIXIT, 2014).

A secagem por pulverização é de baixo custo, consiste por uma formação de várias gotículas do mesmo produto, objetivando otimizar a transferência de calor e massa entre o líquido e o ar aquecido a partir do aumento da superfície de contato entre os dois componentes. Essa etapa pode ser feita pressão ou energia centrífuga através de atomizadores de pressão, bico duplo-fluido, sônico, pneumático ou de disco giratório, sendo os dois últimos os materiais aplicados. Os atomizadores ultrassônicos têm sido utilizados, permitindo a

obtenção de gotículas com tamanho reduzidas, que apresentam diâmetros abaixo de 50 μm , e empregam energia vibratória como um meio para atomizar líquidos (KLAYPRADIT; HUANG, 2008).

A atomização suave é devido uma característica importante de bicos de ultrassom, e que reduz drasticamente o excesso de atomização e minimiza o diminuindo o entupimento do bico. Esses bicos são recomendados quando são necessárias taxas de fluxo extremamente baixas (LEGAKO; DUNFORD, 2010). Posterior à atomização, as gotículas e o ar quente entram em contato, caracterizando o início da secagem, onde ocorre a evaporação da água das gotículas. Ao final dessa etapa, forma-se uma crosta seca (filme) na superfície da gotícula, dando origem às microcápsulas (CARMO et al., 2015).

Apresenta diversas vantagens e alta produtividade (PEREIRA et al., 2018), pois é um processo rápido de uma etapa e é contínuo, fácil de expandir (BENITA, 2006). A técnica oferece também diversas outras vantagens como alta qualidade das micropartículas produzidas, capacidade de processar diversas matérias-primas, produção de micropartículas com elevada área superficial, processo de etapa única e apresenta flexibilidade na formulação do material empregado (OLIVEIRA et al., 2007).

A secagem por *spray dryer* permite rápida transferência de calor e massa de modo contínuo, além de eliminar etapas posteriores de processamento para a separação de aglomerados. Neste equipamento o fluido é disperso na câmara de secagem pelo atomizador, produzindo gotículas que possuem grande área superficial. Estas gotículas entram em contato com uma corrente de ar aquecido, havendo transferência de calor e massa para evaporação do solvente. Com o aumento da área superficial, o solvente que envolve a partícula evapora rapidamente e o líquido interno desta difunde-se para a sua superfície, secando-a e formando partículas sólidas (C et al., 2017).

Segundo Oliveira e Petrovik (2010), existem outras vantagens, como o fato de não precisar interromper o processo de secagem caso alguma condição de operação seja alterada, a formação de inúmeras gotículas facilita a troca térmica e transferência de massa, aumentando o rendimento e rapidez do processo; a técnica pode ser aplicada para produtos termossensíveis, uma vez que o tempo de contato entre estes e a fonte de calor é muito pequeno, não causando danos consideráveis no produto.

Os fatores de formulação e os parâmetros selecionados no equipamento determinam as propriedades das micropartículas (OLIVEIRA et al., 2007). Entre os polímeros mais usados na produção de micropartículas por *spray drying* podem ser citados quitosana, quitina,

dextrana, albumina, colágeno, celulose e derivados, amido e derivados, pectina, alginato, cloreto de polivinila e polimetilacrilato.

O processo por *spray drying* consiste na nebulização de materiais no estado fluido solução, emulsão ou pasta, dentro de uma câmara submetida a uma corrente controlada de ar quente. O contato das gotículas produzidas com o ar quente promove a evaporação do solvente, obtendo-se o material em pó (OLIVEIRA et al.,2007).

A técnica do *spray drying* pode ser utilizada para a microencapsulação envolve quatro etapas sendo elas o preparo, homogeneização e aspersão de uma solução, seguida da desidratação da solução atomizada (DESAI; PARK, 2005).

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

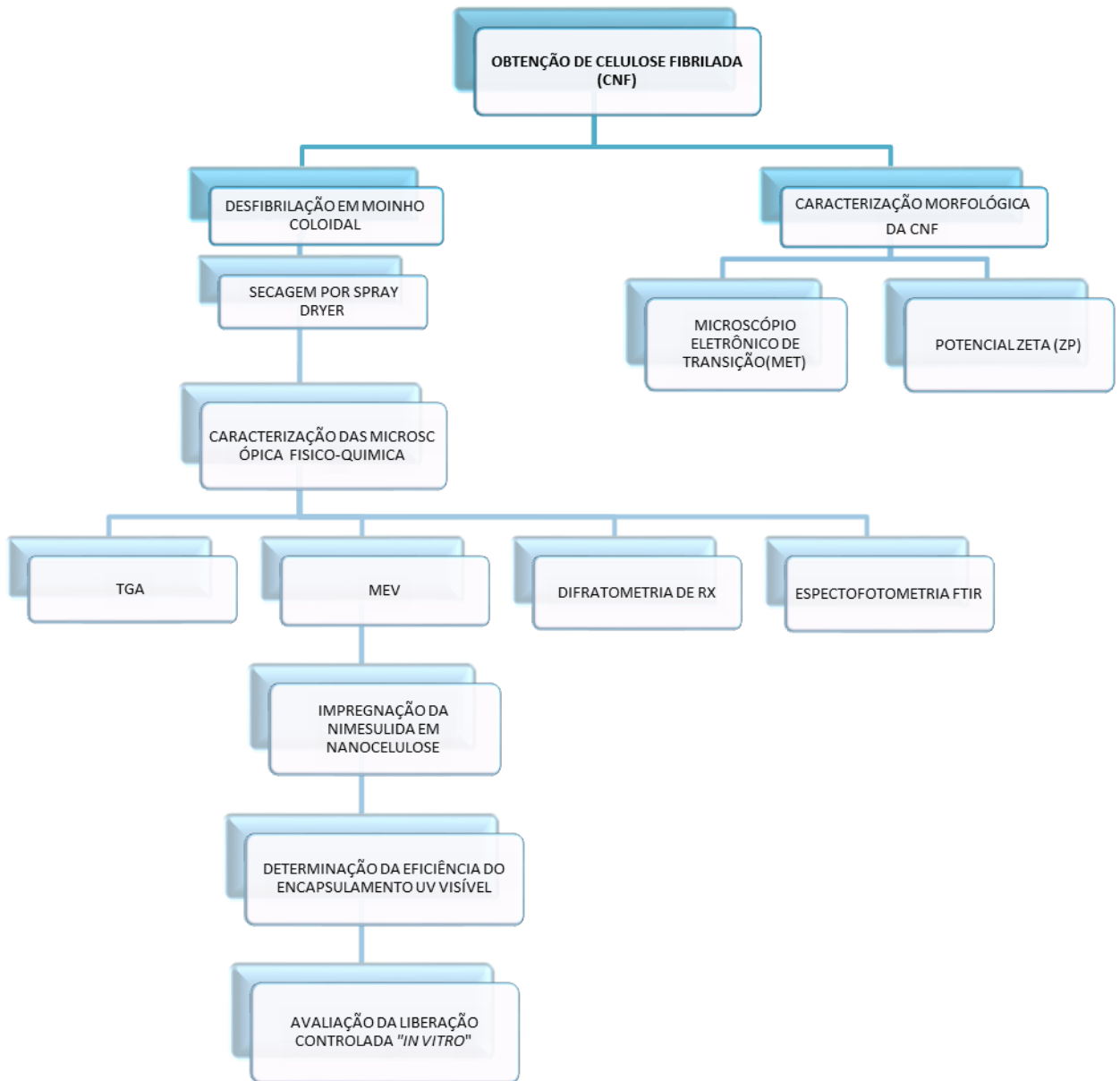
No presente trabalho as seguintes matérias primas foram utilizadas a Celulose Microcristalina comercial P.A (50 um Synth Brasil). A Nimesulida (ALNMS1770717-India), adquirida na Farmácia Eficácia Brasil, Ponta Grossa-Paraná, Brasil.

Os principais reagentes utilizados foram: ácido fosfotúngico PA (Dinâmica Brasil). Hidróxido de Sódio PA (Biotec, Brasil). Álcool etílico absoluto P.A (Reatec, Brasil). Brometo de Potássio (Synth, Brasil).

4.2 DESENHO EXPERIMENTAL

A pesquisa foi iniciada com a obtenção da celulose nanofibrilada (CNF), onde então foi realizado o estudo de sua morfologia estrutural. Para avaliar o grau de impregnação da nimesulida em celulose nanofibrilada (CNF) foi utilizada a detecção por Espectroscopia UV-Vis a partir de curvas padrões do fármaco puro, sendo também estudada a liberação controlada *in vitro*. As nanopartículas foram caracterizadas por meio de estudos morfológicos, espectroscópicos e físico-químicos. As etapas de todo o estudo estão esquematizadas no fluxograma da Figura 7.

Figura 7: Fluxograma das etapas realizadas no desenvolvimento da pesquisa



Fonte: A autora.

4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.3.1 Desfibrilação mecânica em moinho coloidal

O moinho coloidal emprega discos de pedra dispostos concentricamente e gira em alta velocidade, originando alto cisalhamento e proporcionando a quebra e redução do tamanho das partículas de celulose.

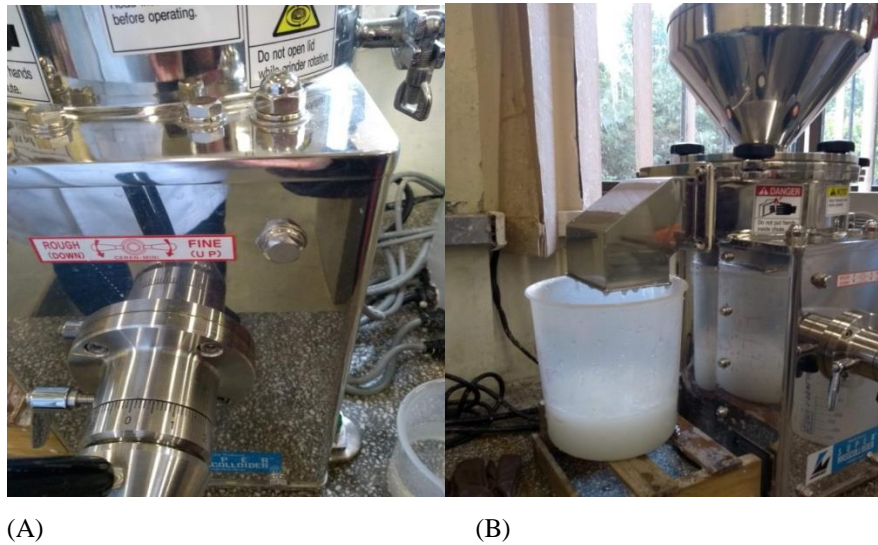
Para o processo de desfibrilação mecânica foi feita a moagem e utilizada a celulose microcristalina P.A do Laboratório *Synth*. Para tal foram pesadas 40 g e diluídas em 2 litros de água obtendo a concentração de 2%. O equipamento utilizado foi o microprocessador *Super Masscolloider Masuko Sangyo*, que se encontra na UFPR no Departamento de Engenharia e Tecnologia Florestal (Figura 8). A distância entre os discos de pedra foi de $1\mu\text{m}$. Foram realizados 20 passes do material pelo moinho, sob a rotação de 1500 rpm (Figura 9). Tal processamento mecânico foi baseado em estudos onde foram obtidos resultados satisfatórios de moagem de polpa de celulose em moinho coloidal (IWAMOTO et al., 2007). Cada passe foi realizado manualmente, realimentando o sistema, entretanto, sempre mantendo uma quantidade de suspensão no moinho, para evitar o contato entre as pedras e a contaminação da amostra, com isso as partículas foram reduzidas a tamanhos menores.

Figura 8 :Moinho Microprocessador *Masuko Sangyo SuperMasscolloider MKCA6-2J*



Fonte: A autora

Figura 9: Imagem de ajuste no botão de comando do moinho coloidal (A); Coleta da suspensão de nanocelulose (B).



Fonte: A autora.

4.3.2 Caracterização Morfológica da celulose nanofibrilada (CNF)

Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

A técnica de microscopia eletrônica de transmissão permitiu avaliar as dimensões das nanofibrilas de celulose produzidas no moinho *Super Masscolloider MKCA6-2J*. Para a microscopia foi necessário diluir a amostra: cerca de uma gota do ácido, suspensão de nanocelulose 2% em 50 mL de água destilada e ultrassonicá-la durante 20 minutos. Após a diluição, foi necessário depositar sobre uma grade de cobre (artefato destinado à análise no microscópio eletrônico de transmissão) uma gota dessa diluição. A temperatura da estufa foi de 35 °C até secar completamente.

Potencial Zeta (ZP) e determinação do tamanho das partículas

Os parâmetros de distribuição de tamanho e potencial Zeta da celulose nanofibrilada (CNF) em suspensão foi determinado pela técnica de espalhamento dinâmico de luz, num equipamento modelo (Zetasizer Nano ZS) da Malvern Instruments®. Para medidas as amostras foram diluídas em 1:10; 1:100 e 1:1000 (v/v). Para cada amostra preparada foram realizadas três medidas de tamanho e índice de polidispersão (PdI- do inglês, Poly Dispersity Index). Os dados foram coletados a 25,0 °C e tratados com o programa Zetasizer 6.20.

4.3.3 Secagem da nanocelulose por *spray drying*

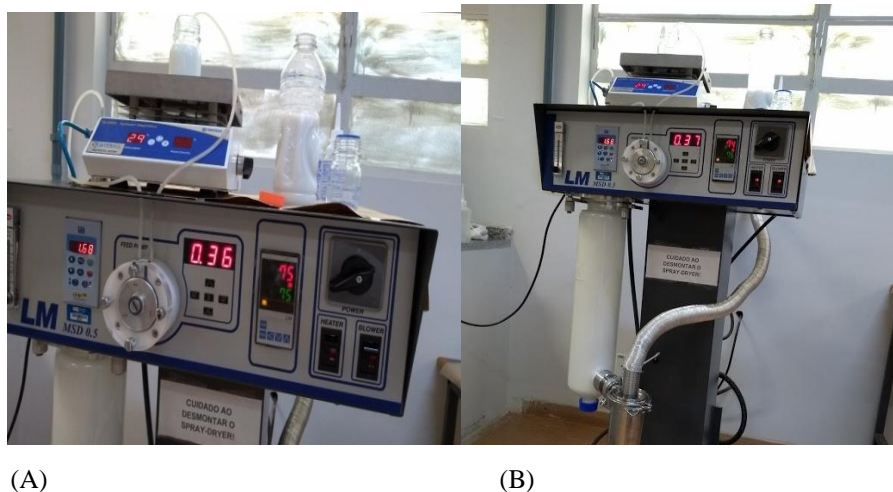
A suspensão de celulose nanocristalina (Figura 10) foi bombeada através de um bico pulverizador e atomizada dentro de uma câmara, submetida ao fluxo de ar aquecido. O pó formado nesta câmara foi transportado, por um fluxo de ar, para então serem separado por ciclone. Depois o pó foi armazenado em um recipiente para a coleta. As condições de operação do equipamento, *spray dryer* MSD 0,5 Labmaq do Brasil (Figura 10), consistiram em uma taxa de fluxo de ar de $0,3 \text{ m}^3/\text{min}$, taxa de alimentação da suspensão de $0,36 \text{ L/h}$ e temperatura de saída de 80°C , de acordo com a Figura 11 (A).

Figura 10: Amostras da nanocelulose preparadas para a microscopia eletrônica de varredura (MEV) em tela de cobre.



Fonte: A autora.

Figura 11: Spray Dryer MSD 0.5 Labmaq do Brasil



Fonte: A autora.

Para o preparo da solução, selecionou-se o material a CNF, o mesmo foi hidratado em água. Em seguida, adicionou-se o ingrediente a ser encapsulado, a nimesulida, no material de

parede a nanocelulose hidratada, a qual foi bombeada para a câmara de secagem do *spray dryer*, e passou pelo processo de atomização e secagem (JAFARI et al., 2008).

O produto seco e o ar são separados, e em seguida é feita através de um ciclone localizado na parte inferior do *spray dryer*, conforme Figura 12. A qualidade de produtos obtidos através da secagem por *spray drying* depende das condições de operação que são temperatura e velocidade do *spray dryer* (FAZAELI et al., 2012).

Segundo publicações, as condições consideradas adequadas quando se obtém, após a secagem, partículas que não tenham sofrido expansão e rachaduras em sua estrutura. Existe uma concentração ótima de material a ser encapsulado como forma de garantir maior rendimento.

Como forma de garantir que cada gotícula aspergida atinja o nível desejado de secagem antes de entrar em contato com a superfície da câmara do *spray dryer*, a taxa de alimentação do líquido a sofrer atomização é ajustada com a temperatura do ar de entrada em 180°C (CARMO et al., 2015).

Figura 12 : *Spray dryer* (MSD 0,5 Labmaq, Brasil) e os principais componentes.



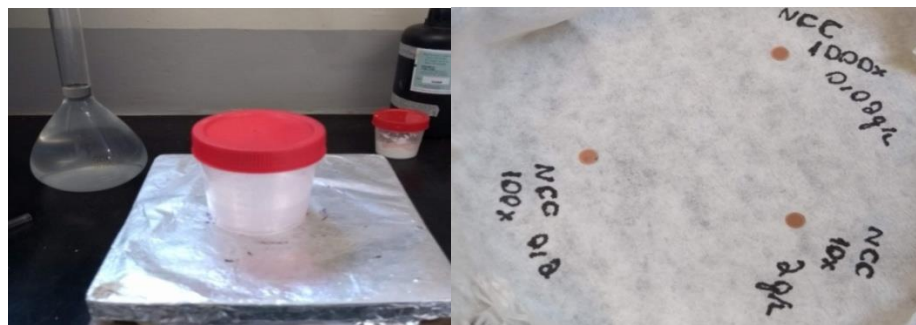
Fonte: Adaptada de Ditzel, 2016.

4.3.4 Caracterização microscópica e físico-química das micropartículas após atomização

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Com o propósito de avaliar a geometria e estimar o tamanho das nanopartículas, amostras foram conduzidas em um microscópio MEV/FEG Mira 3, da *Tescan* com acessório *STEM* acoplado. O procedimento de preparação da amostra Figura 13 (A), consistiu na deposição de uma solução 1% (m/v) de ácido fosfotúngstico, em uma grade de cobre de 200 *mesh* coberta com filme de carbono Figura 13 (B), que, posteriormente, foi submetida ao processo de secagem em temperatura ambiente por 24 horas. As imagens de MET foram realizadas em um microscópio (*Tecnai G2 F20 FEI-TEM, Phillips, Estados Unidos*), com uma magnitude de 300.000 vezes.

Figura 13: Preparo da amostra da nanocelulose para MET (A) amostras em tela de cobre (B).



A

B

Fonte: A autora.

Difratometria de raios X (DRX)

A análise de difratometria de raios X foi realizada em triplicata para as amostras de nanocelulose obtidas no processo *spray drying*. A técnica de difração de raios X visa determinar o grau de cristalinidade das amostras (JOHAR; AHMAD; DUFRESNE, 2012). Sabe-se que primeira informação que o padrão de difração de raios X fornece é a distinção entre um material cristalino ou amorfo. Quando o material consiste em uma fase cristalina, o padrão de difração de raios X obtido é característico daquela estrutura cristalina, caracterizando sua impressão digital. A análise da difratometria de amostras em estudo normalmente é realizada comparando os padrões experimentais com aqueles relatados na literatura e nos padrões calculados nos bancos de dados (FONT-BARDIA; ALCOBÉ, 2012).

Esse método é referência para obtenção de informações de um sólido cristalino. Segundo já descrito por alguns autores a difratometria de raios X está baseada na propriedade intrínseca de cada cristal em desviar, em um ângulo específico, a direção dos raios X emitidos sobre ele. O ângulo de desvio da radiação é único para cada forma do cristal, permitindo assim caracterizá-lo e diferenciá-lo (DONG; BOYD, 2011). Para isso foi utilizado um difratômetro modelo Ultima IV (Rigaku) nas seguintes condições: velocidade de $0,5^\circ/\text{min}$, potência de 40 kV/30 mA, radiação de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,540598 \text{ \AA}$) e intervalo de ângulos de 2θ de 3 a 50° , para a observação de possíveis picos indicativos de cristalinidade. O índice de cristalinidade (IC) foi obtido através do método empírico de Segal et al. (1959).

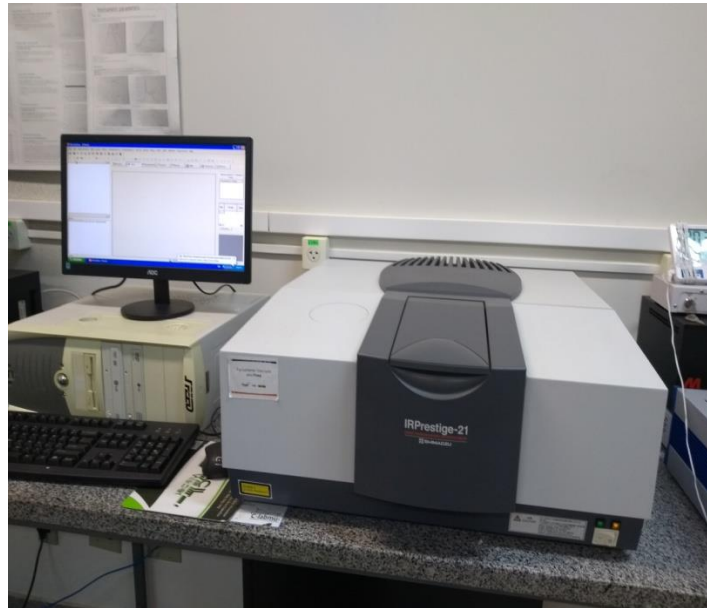
Para a análise da difratometria de Raio X das suspensões de CNF foi necessário a utilização do processo *spray drying* obtendo a amostras em pó, nas condições apresentadas no item 4.3.3

Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A nanocelulose obtida a partir da moagem coloidal e seca através do *spray dryer* foi analisada com o auxílio da Espectroscopia Infravermelha por Transformada de Fourier. Baseia-se no princípio de que os componentes básicos, ou seja, as ligações químicas, geralmente podem ser animadas e absorvem a luz em frequências que são típicas dos tipos de ligações químicas (TORRES; USALL; TEIXIDO, 2003).

A espectrofotometria por infravermelho é bastante útil para a análise de sólidos e, conseqüentemente, para a investigação de polimorfismo (CHIENG et al., 2011). Foi utilizado o sistema Prestige-21 (Shimadzu) (Figura 14) alocado no C-Labmu (UEPG) no intervalo de 4000 a 500 cm^{-1} ; com 64 varreduras; resolução de 4 cm^{-1} . As respectivas amostras liofilizadas foram previamente pesadas, maceradas e diluídas em KBr na proporção 1:100 e posteriormente prensadas, para obtenção de pastilhas.

Figura 14: Espectrofotômetro Shimadzu (IR PRESTIGE-21).



Fonte: A autora.

Análise termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada para detecção de alterações na estabilidade térmica da nanocelulose obtida no processo de *spray drying*. Este estudo foi realizado utilizando o Analisador Térmico Simultâneo TG/DTA, Modelo *DTG- 60 System*, *Shimadzu*. Para isso as análises foram realizadas a taxas de aquecimento de 10 °C/min à partir de 50 até 600 °C em atmosfera de ar sintético.

4.3.5 Impregnação da nimesulida em nanocelulose

A nimesulida é um fármaco praticamente insolúvel em água (GOUVEIA, 2011). Diante do exposto a impregnação foi obtida pelo método da evaporação da solução de etanol (1:1 v/v), que foi utilizado para a solubilização da nimesulida (BIZERRA et al., 2016). A mesma foi submetida à mistura com a CNF 2%; e posteriormente feita a secagem via *spray dryer*. Durante todo o processo foi utilizado um agitador magnético para evitar a sedimentação das fibras de celulose. Foram coletadas em recipientes de coleta das partes do *spray dryer*.

Eficiência do encapsulamento

A determinação da eficiência de encapsulamento foi avaliada a partir da construção de uma curva padrão a partir de uma solução estoque de nimesulida em solução de etanol na concentração de 100 µg mL⁻¹. Diferentes alíquotas desta solução foram transferidas para balões volumétricos de 10 mL cobertos com papel alumínio e o volume completado com metanol a fim de obter soluções de diferentes concentrações (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 µg mL⁻¹). A absorvância das soluções foi determinada por espectrofotometria na região UV-Vis, usando o etanol como branco. Os espectros de absorção na região do ultravioleta e visível foram obtidos em um modelo Cary-50/Varian disponível no C-LABMU-UEPG. Os espectros foram obtidos na faixa de comprimento de onda de 200-900 nm e todas as leituras foram realizadas em cubetas de quartzo possuindo caminho óptico de 0,5 cm. A partir da curva de calibração absorvância *versus* concentração do fármaco, foi obtida uma equação de regressão linear em µg mL⁻¹.

Para quantificação da nimesulida nas micropartículas pesou-se 2 mg de cada amostra das micropartículas contendo nimesulida incorporadas. Estas amostras foram dissolvidas em 10 mL de etanol para obter uma solução de 200 µg mL⁻¹, as quais, foram analisadas em espectrofotômetro na região UV-Vis. A concentração do fármaco foi determinada usando a curva padrão encontrada, a eficiência de encapsulação calculada de acordo com a equação 1 e o teor de fármaco encapsulado pela equação 2:

$$EE(\%) = \frac{QTD}{QTA} \times 100 \quad \text{Equação 1}$$

Onde,

EE= Eficiência de Encapsulação; QTD= Quantidade de fármaco determinado no sistema polimérico; QTA= Quantidade de fármaco teoricamente adicionado no sistema polimérico.

$$TF(\%) = \frac{TTF.EE}{100} \quad \text{Equação 2}$$

Onde,

TF (%) = Teor de fármaco encapsulado; TTF (%) = Teor teórico de fármaco encapsulado; EE (%) = Eficiência de Encapsulação.

Teste de liberação controlada

Este teste realizado visa identificar o comportamento do fármaco nimesulida impregnado em nanocelulose *in vitro*, quando em contato com os meios nos quais seguirá o trajeto do trato gastrointestinal e após a administração oral. Para isso foi avaliada meios de solubilização do fármaco isoladamente e em soluções tampão com valores de pH (1,2; 4,5; 6,8). Foram pesados 1,0 g de nimesulida impregnada em nanocelulose, pós foi adicionada 50 mL da solução tampão de 1,2, em um Becker, colocada solução em banho-maria a uma temperatura de 36,5 °C, sob a agitação intermediária entre 60 e 100 rpm. Foram coletadas 6 amostras de 2 mL de 10 em 10 minutos e transferidas para a cubeta do UV Vis e feitas as leituras. Da mesma forma foi pesado em um Becker 1,0 g de nimesulida impregnada em nanocelulose e adicionada 50 mL da solução tampão de pH 6,8, com o mesmo procedimento foram coletadas 6 amostras de 2 mL em um intervalo de 15 em 15 minutos e feitas as leituras em absorbância no UV Vis. Pesadas 1,0 g de nimesulida impregnada em nanocelulose e adicionadas a uma solução tampão de pH 7,0 e com o mesmo procedimento foram coletadas 6 amostras de 2mL em um intervalo de 30 minutos e feitas as leituras no UV vis.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

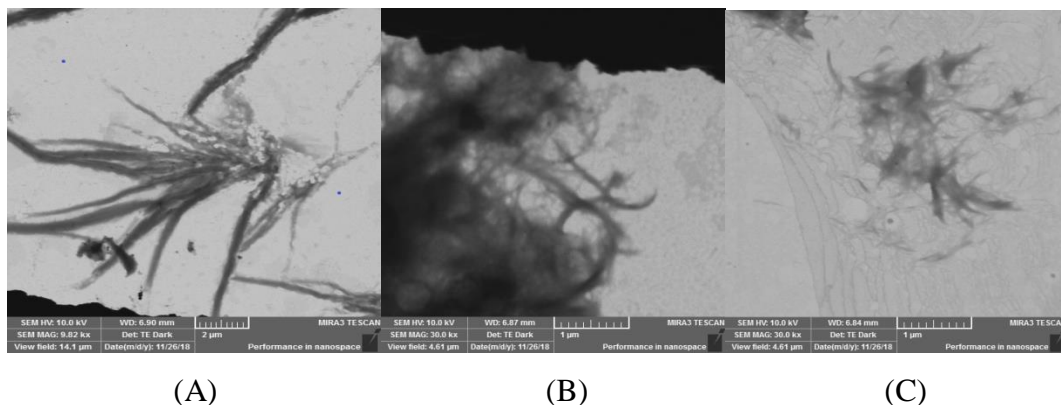
5.1 ESTUDOS MORFOLÓGICOS DAS MICROPARTÍCULAS

5.1.1 Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

O Microscópio eletrônico de transmissão foi empregado para observar, identificar as nanopartículas, esse método mostrou-se eficiente para analisar a morfologia da celulose nanofibrilada (CNF), obtida através da desfibrilação mecânica por moinho coloidal. O resultado apresentado na Figura 15 (B) demonstrou a formação de celulose nanofibrilada com diâmetro nanométrico, caracterizando a formação do material. Na figura 15(B) pode ser verificada a estrutura da celulose nanofibrilada que pode ser comparada à estrutura de pequenos tubos cilíndricos. Esse tipo de celulose nanofibrilada (CNF) apresenta comprimento alongado e diâmetro na escala de nanômetros. É possível visualizar pelas figuras 15(B) e (C) a imagem do microscópio eletrônico, permitindo observar que as nanoestruturas apresentam-se em forma de teia, e conforme Zimmermann, Bordeanu e Strub (2010), há inúmeros grupamentos hidroxílicos expostos ao longo de toda a cadeia da celulose nanofibrilada, portanto, inúmeras ligações de hidrogênio e aproximações físicas podem ser realizadas de modo a conferir o aspecto de teia observado nas imagens do material obtido.

São diversos os estudos que utilizam a MET para avaliar os impactos da morfologia das partículas nas propriedades de fluxo e no desempenho do produto final (SHUR et al.,2012). As características morfológicas são de grande importância para entender o comportamento dessas nanoceluloses para serem aplicadas em diferentes matrizes (TEIXEIRA et al., 2009).

Figura 15: Imagens de MET obtidas de celulose nanofibrilada.



5.1.2 Potencial Zeta e determinação do tamanho de partículas

Foram feitas análises de potencial Zeta no Equipamento *Zetasizer Nano S90*, onde foi verificado que o tamanho médio das partículas da celulose nanofibrilada (CNF) em suspensão foi de 1,5 microns. Este valor é condizente com outros trabalhos, uma vez que a celulose nanofibrilada possui comprimentos micrométricos e diâmetros nanométricos. O potencial Zeta está relacionado com a estabilidade eletrostática da nanocelulose. O valor negativo obtido para o potencial Zeta foi de (-28,6mV). Quanto mais negativo o valor, indica que a nanocelulose tem baixa tendência a aglomeração. Sendo esse valor, em módulo, superior a 25 mV. Alguns autores consideram esse valor (em módulo) somente para fibras vegetais. Para fibras inorgânicas, como as de carbono, a solução é considerada estável acima de 40 mV (em módulo). Pode-se considerar que a nanocelulose é estável, conforme também visto pelos autores Mirhosseini et al. (2008), Cassales et al. (2011) e Morais et al. (2013) que encontraram os valores de potencial Zeta de $(-26,1 \pm 2,4 \text{ mV})$, $(-27,2 \pm 2,3 \text{ mV})$, $(-28,1 \pm 2,1 \text{ mV})$, respectivamente.

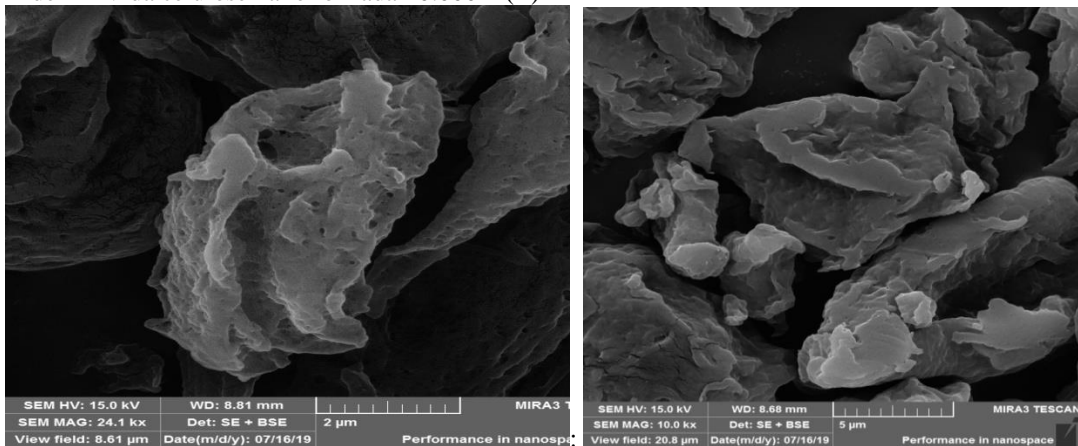
5.2 MICROSCÓPICA E FÍSICO-QUÍMICA DA NANOCELULOSE

5.2.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é uma técnica bastante utilizada nos estudos com nanocelulose, devido sua capacidade de analisar a superfície das partículas (MARTINS et al., 2011). As imagens obtidas por MEV com o pó obtido no processo de *spray-drying* para a celulose nanocristalina estão apresentadas na Figura 16(A).

Durante o processo de *spray drying*, a suspensão de nanocelulose é pulverizada no interior de uma câmara e submetida a uma corrente controlada de ar quente e, como consequência, a água é evaporada. Como as fibras de celulose nanocristalina possuem comprimento inferior ao diâmetro da gota formada no processo de atomização, o efeito da tensão superficial faz com que ocorra a formação de aglomerados cilíndricos, conforme elucidado por (PENG et al., 2012). As imagens apresentadas na Figura 16(A) apresentam morfologia ligeiramente cilíndrica, com superfície aglomerada e estruturas de escala nanométrica como mostra a Figura 16 (B). A estrutura obtida nas imagens com um aumento de 24.000x na figura 16 (A) evidencia a superfície de estrutura rugosa, com poros e lacunas, o que conforme trabalho de (REZENDE et al., 2011) mostra ser propício para a impregnação da nimesulida, apresentada nas próximas etapas deste trabalho.

Figura 16: Imagem de MEV com pó obtido no processo para celulose nanofibrilada em aumento 24.000x (A) imagem de MEV da celulose nanofibrilada 10.000 x (B)



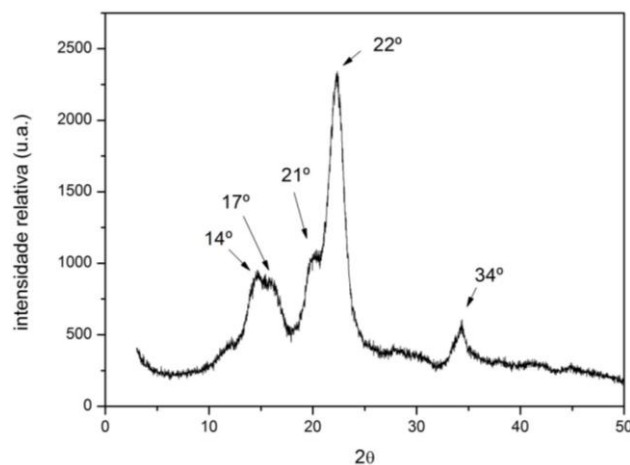
(A) (B)

Fonte: A autora

5.2.2 Difratoimetria de raios X (DRX)

O estudo dos resultados do DRX foi feito por meio do programa Originlab, para configuração da curva característica referente à cristalinidade, onde o grau de cristalinidade foi medido pela área amorfa e cristalina das amostras, obtendo o difratograma como demonstrado na Figura 17. O difratograma apresenta dois picos distintos aproximadamente em $2\theta = 14^\circ$ a 18° e 22° até 24° , que estão de acordo com o trabalho de (NISHIYAMA et al., 2003). O pico em aproximadamente 22° a 24° é o pico primário e representa a região cristalina da celulose, os picos em aproximadamente $2\theta = 14^\circ$ a 18° são os picos secundários e representam a região amorfa da celulose, dados também reportados por (LIU et al., 2012).

Figura 17: Difratoograma da nanocelulose seca após o spray drying.



Fonte: A autora.

O estudo de (KISHIMOTO, 2018), mostra que seus resultados corroboram com a presente pesquisa, onde segundo o difratograma da Figura 17, demonstra a região amorfa com picos de 14° a 17° e a região cristalina 22°.

O índice de cristalinidade calculado foi de 86,3%, onde foi utilizado o método empírico de Segal et al. (1985) conforme equação abaixo:

$$I_C = \frac{I_{(002)} - I_{(am)}}{I_{(002)}} \times 100$$

Sendo:

- $I_{(002)}$ = pico de intensidade da difração que representa o material cristalino perto de $2\theta = 22^\circ$;
- $I_{(am)}$ = pico de intensidade da difração que representa o material amorfo perto de $2\theta = 18^\circ$.
- I_C = índice de cristalinidade, em porcentagem

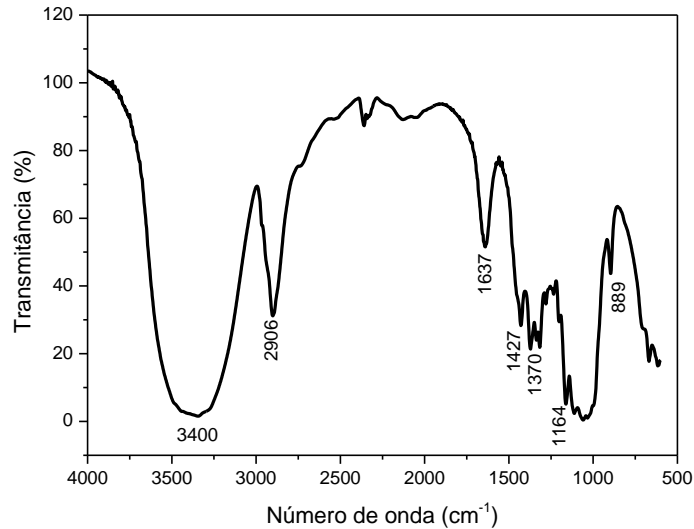
5.2.3 Espectroscopia vibracional no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O produto obtido após a secagem pelo *spray dryer*, foi caracterizado com o auxílio da Espectroscopia no Infravermelho, a qual permite a identificação e elucidação da estrutura de substâncias orgânicas em função da detecção de suas ligações e grupos funcionais. Este estudo permite prever interações moleculares que possam ocorrer entre o fármaco encapsulado e a nanopartícula, pela comparação de deslocamentos, variações de intensidade das bandas e aparecimento de novas bandas com o espectro característico da amostra em análise (LOPES; FASCIO, 2004). Esta comparação pode mostrar os principais grupos químicos das estruturas estudadas e avaliar o material após encapsulamento.

Desta forma, apresenta-se na Figura 18, o espectro da nanocelulose, o qual evidencia as principais bandas características da celulose. A banda larga que aparece em torno de 3400 cm^{-1} é atribuída ao estiramento de O-H presente na estrutura da celulose, sendo uma banda alargada devido à relativa adsorção de água, já que os espectros foram registrados em pastilhas de KBr. Já a banda registrada em 2906 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-H (Csp^3). A banda em 1637 cm^{-1} demonstra a deformação de O-H indicando a água adsorvida. As bandas em 1427 cm^{-1} e 1370 cm^{-1} são encontradas no referido espectro devido a presença de deformação simétrica de CH_2 e deformação da ligação C–O–H, respectivamente.

Já o estiramento da ligação C–O–C da ligação glicosídica está por volta de 1164 cm^{-1} e a deformação da ligação de C–H em 889 cm^{-1} (ILHARCO et al., 1997; SIQUEIRA, 2017).

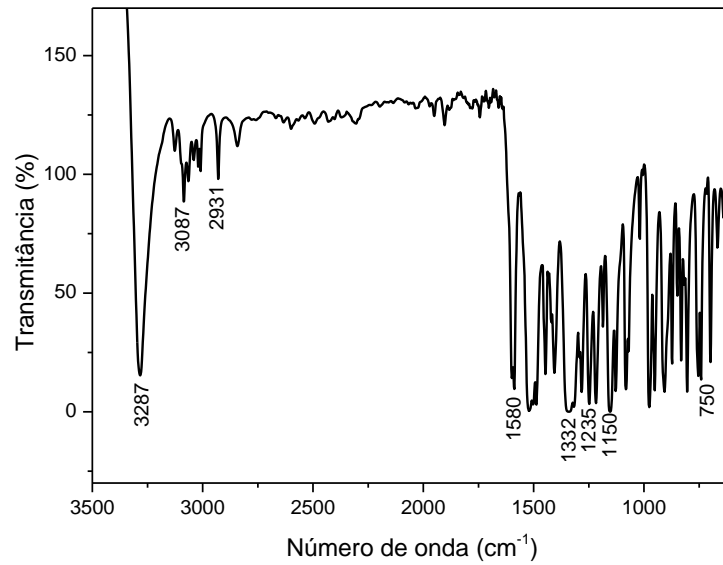
Figura 18: Espectro de FTIR da nanocelulose.



Fonte: A autora.

Realizou-se também a caracterização apenas do fármaco puro nimesulida. Pelo espectro obtido (Figura 19) observa-se a presença de bandas características do grupo das sulfonamidas, sendo relatadas algumas mais importantes e evidentes da estrutura. A banda vibracional de deformação axial da ligação (N–H) é observada em 3287 cm^{-1} e as bandas intensas de deformação simétrica promovida pelos grupos sulfonil ($\text{O}=\text{S}=\text{O}$) são observadas em torno de 1332 e 1150 cm^{-1} . Verifica-se também estiramento assimétrico em 1580 cm^{-1} referente ao grupo NO_2 e o estiramento simétrico em 1235 cm^{-1} atribuído à ligação C–O–C. Outra banda característica é o estiramento vibracional da ligação (C–S) sendo observada em 750 cm^{-1} (PAIVA et al., 2012; SANTOS, 2014).

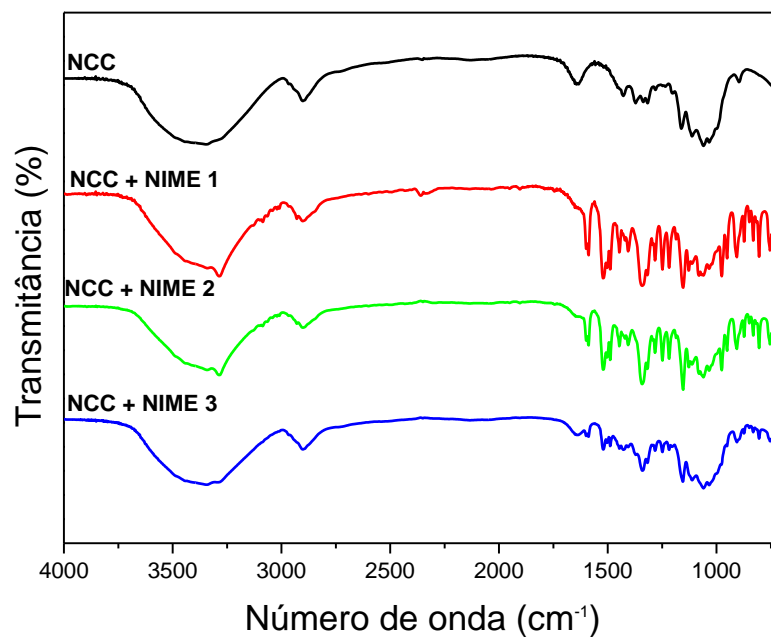
Figura 19: Espectro de FTIR da nimesulida pura.



Fonte: A autora.

Após caracterizar o fármaco e a nanocelulose, realizou-se a análise para 3 amostras com misturas físicas de nimesulida em concentrações diferentes encapsuladas na matriz do polímero. Os espectros comparativos de FTIR estão demonstrados na Figura 20.

Figura 20: Espectro de FTIR para amostras de nimesulida encapsulada (NIME) em nanocelulose (NCC).



Fonte: A autora.

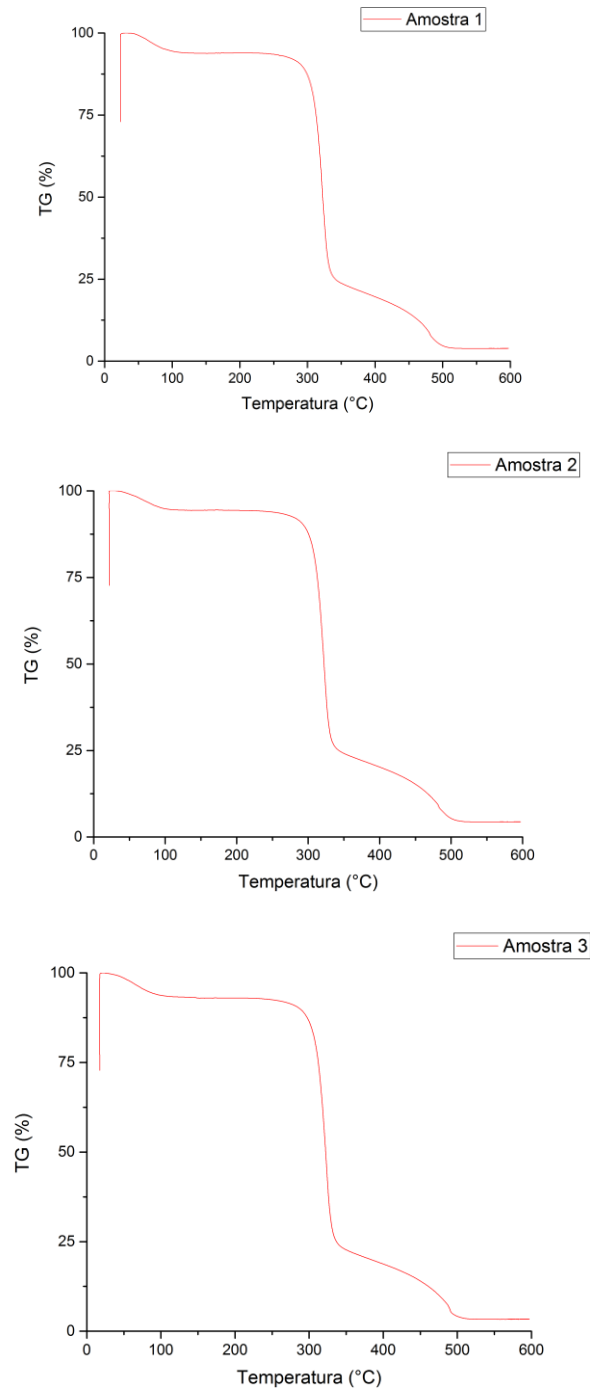
As análises dos espectros das amostras de nimesulida encapsuladas demonstraram que não é possível determinar nenhuma alteração dos grupos funcionais específicos que estão presentes nas estruturas dos componentes das formulações do fármaco e da nanocelulose, sugerindo desta forma que não ocorreram reações químicas entre eles.

5.2.4 Análise termogravimétrica (TGA)

A termogravimetria mede a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento. Para avaliação da estabilidade térmica das micropartículas obtidas, foi realizado o ensaio de análise termogravimétrica (TGA) em equipamento (DTG- 60 System, Shimadzu). A técnica é bastante usada para a caracterização, avaliação de pureza, compatibilidade e identificação de polimorfismo (OLIVEIRA et al., 2011).

A análise foi realizada para as três amostras do fármaco encapsulado na matriz de nanocelulose e os resultados estão apresentados conforme os gráficos dispostos na Figura 21.

Figura 21: Curvas de TG das amostras de nimesulida encapsuladas em nanocelulose obtidas mediante razão de aquecimento 10 °C/min, de 50 até 600 ° C, em atmosfera de ar sintético.



Fonte: A autora.

A técnica de termogravimetria foi utilizada nesta etapa do estudo principalmente para caracterizar comparativamente o comportamento térmico das amostras em diferentes concentrações do fármaco encapsulado. A partir das curvas TG pode-se observar que as amostras de nimesulida incorporadas à matriz de nanocelulose apresentam comportamento

semelhante em relação à perda de massa, à medida que os incrementos de temperatura vão sendo feitos. As três amostras apresentaram um único evento térmico que foi atribuído à sua total decomposição, sendo estáveis termicamente até cerca de 285 °C e entre 285 °C e 500 °C sofrendo a decomposição térmica com perda de massa em uma etapa bem distinta ilustrada na Figura 22. A literatura já descrita relata que a decomposição do fármaco ocorre tipicamente a 200-300 °C (MOON et al., 2011; BRINCHI et al., 2013).

5.3 IMPREGNAÇÃO DA NIMESULIDA EM NANOCELULOSE

5.3.1 Obtenção da nimesulida impregnada em *spray drying* pela nanocelulose

Foram dissolvidos em três concentrações diferentes o fármaco nimesulida em de álcool etílico absoluto (PA ACS):

1ª concentração: 5 g de nimesulida em 100 mL de álcool etílico (0,05g/L)

2ª concentração: 10 g de nimesulida em 100 mL de álcool etílico (0,1g/L)

3ª concentração: 15 g de nimesulida em 100 mL de álcool etílico (0,15 g/L)

Após as soluções foram misturadas à suspensão de CNF na seguinte proporção: 5/100; 10/100 e 15/100, e submetidas separadamente à secagem através do *spray drying*. Todas foram preparadas da mesma maneira. As suspensões foram secas usando o *spray dryer* LM MSD 0,5. A secagem foi realizada com os seguintes parâmetros: temperatura 80 °C, com fluxo de pulverização de 0,34 L/h. A suspensão foi misturada durante todo o processo utilizando-se um agitador magnético para evitar a sedimentação das fibras de celulose. O componente pó (micropartículas) foram coletadas em recipientes de coleta devidamente identificados como amostras 1, 2 e 3 de todas as partes do *spray dryer* e armazenadas à temperatura ambiente. As caracterizações destas formulações já foram apresentadas em itens anteriores deste trabalho.

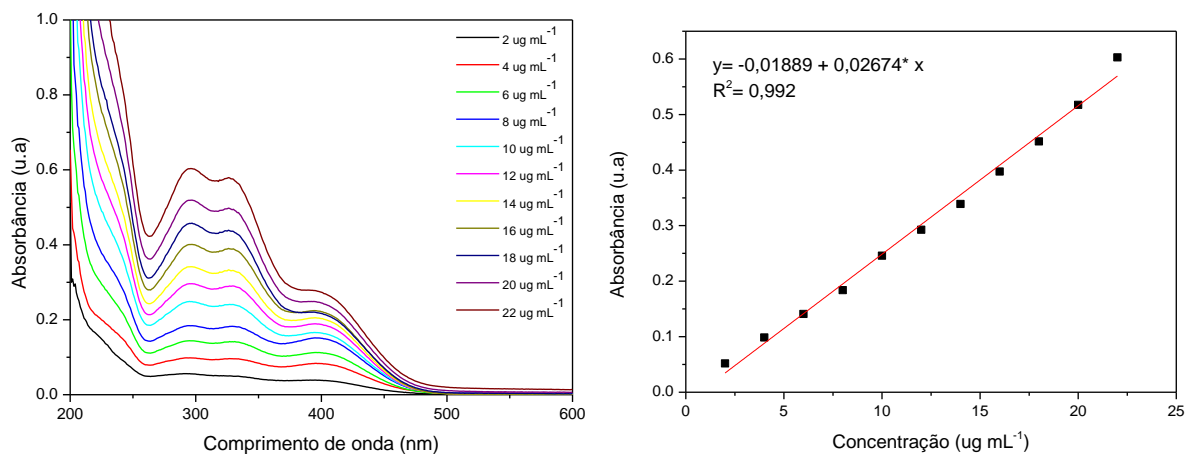
5.3.2 Eficiência do encapsulamento

As amostras anteriormente citadas, nas diversas concentrações do fármaco nimesulida e nanocelulose, na seguinte proporção: 5/100; 10/100 e 15/100(v/v) foram secas e

posteriormente lavadas com álcool etílico durante vinte minutos, pois, a nimesulida é solúvel em álcool, para remover o remanescente que não foi encapsulado no processo.

Para determinar a porcentagem de eficiência do encapsulamento foi obtida uma curva de calibração, de forma a determinar e quantificar as concentrações de nimesulida impregnadas nas micropartículas de nanocelulose, onde foi utilizado como solvente o álcool etílico no preparo das soluções teste. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-Vis, onde se encontram três bandas características para o fármaco nas soluções, nas regiões de absorvância máxima de aproximadamente 300 nm, 340 nm e 400 nm, onde o fármaco forma um produto de cor amarelo. A absorvância foi plotada versus concentração, obtendo-se a curva de calibração mostrada na Figura 22.

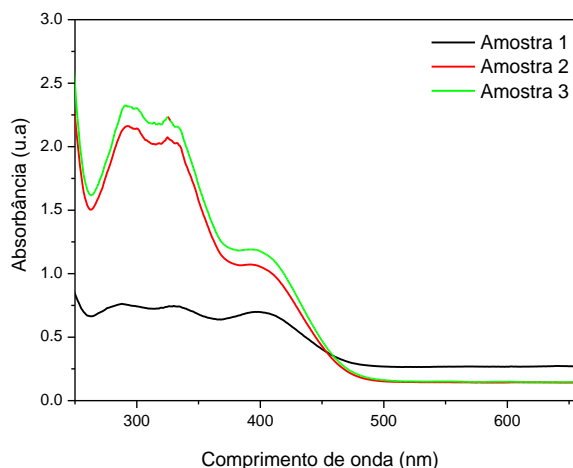
Figura 22: (A) espectro de UV-Vis para determinadas concentrações de nimesulida pura.(B) Curva de calibração obtida para da concentração nimesulida em função da absorvância (λ_{max} - 340 nm).



Fonte: A autora.

Na sequência, as amostras 1, 2 e 3 com as diferentes concentrações de nimesulida, foram analisadas obtendo medidas de suas absorvâncias, conforme mostra o gráfico da Figura 23. Pela curva de calibração obtida, através da regressão linear e as absorvâncias encontradas em cada amostra, encontra-se a concentração. A porcentagem de eficiência e o teor do encapsulamento das micropartículas de NFC 2% nas diferentes proporções estão apresentados na Tabela 1:

Figura 23: Espectros de UV-Vis para as amostras em diversas concentrações de nimesulida.



Fonte: A autora.

Tabela 1: Eficiência de encapsulação das micropartículas contendo nimesulida impregnada.

Amostra	Concentração teórica fármaco ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Concentração medida fármaco ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	EE (%)	TE (%)
1	50	28,99	57,98	1,08
2	100	81,36	81,26	1,63
3	150	87,03	58,02	1,16

EE (%)= Eficiência de Encapsulação

TF (%) = Teor de fármaco encapsulado

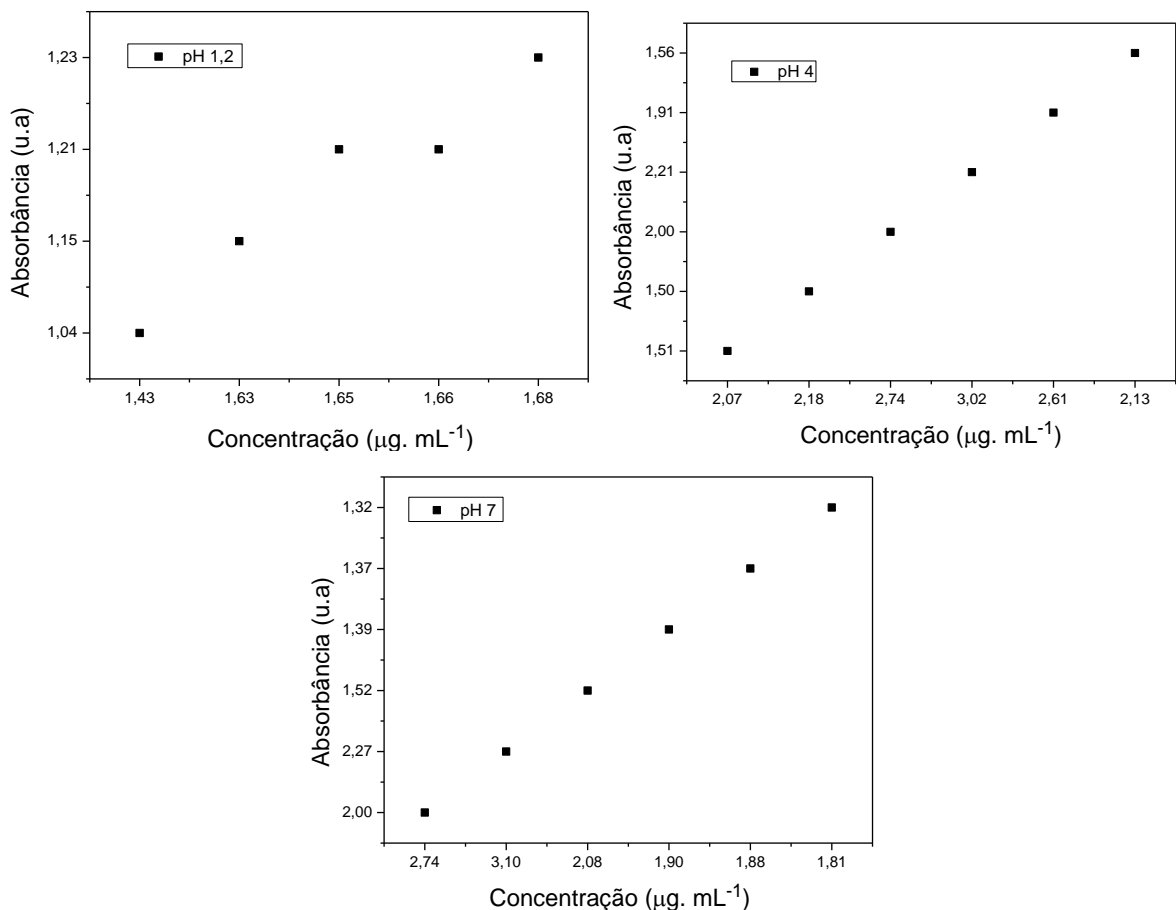
Os dados obtidos pela Tabela 1 indicam que considerando o conteúdo do fármaco, nem todas as formulações apresentaram concentrações com valores muito próximos aos valores teóricos, indicando que para algumas houve perda durante sua preparação e impregnação ao material nanopolimérico. A maior eficiência de microencapsulação (81,26 %) foi encontrada para a amostra 2 com a proporção de 10/100 (v/v) de nimesulida em nanocelulose (CNF), a qual apresenta também o melhor teor de fármaco encapsulado pelo processo aqui realizado (1,63 %).

5.3.3 Liberação *in vitro* da nimesulida pelo método espectrofotométrico

Os estudos de liberação controlada foram realizados *in vitro*, na tentativa de se reproduzir os pH do TGI, utilizando-se de soluções tampão, previamente preparadas nos pH 1,2, 4,0 e 7,0 respectivamente. Inicialmente uma massa de 1g do complexo NCF-

NIMESULIDA, foram transferidas para um erlenmeyer contendo 50 mL de solução tampão pH 1,2, colocadas em banho termostatizado, à uma temperatura constante de 36°C, sob agitação de 100 rpm, de onde foram retiradas alíquotas de 2mL, a intervalos de 10 minutos, as quais foram transferidas para a cubeta de espectrofotômetro, onde foram lidas as absorbâncias em função do tempo em comprimento de onda de 340 nm. Concomitante em outro Erlenmayer uma massa de 1 g foram adicionadas em uma solução tampão pH 4,0 onde foi repetida a operação acima, agora em intervalos de 15 minutos, e lidas as absorbâncias, por um período de 90 minutos. Novamente pesou-se uma massa de 1 g e o complexo transferido para um Erlenmayer contendo solução pH 7,0, repetindo-se o processo anterior, de 30 em 30 minutos, durante mais 210 minutos. A figura 24 (a, b e c) mostra a liberação da nimesulida em pH 1,2, 4,0 e 7,0, os valores estão listados na tabela 2.

Figura 24: Espectros de UV-Vis para as amostras: a) pH=1,2; b) pH= 4 e c) pH= 7.



Fonte: A autora.

Tabela 2. Valores das leituras em Absorbância e a massa da nimesulida impregnada na nanocelulose em diferentes pHs em função do tempo.

Tempo (min)	pH 1,2		pH 4,0		pH 7,0	
	A	Massa (ug.mL ⁻¹)	A	Massa (ug.mL ⁻¹)	A	Massa (ug.mL ⁻¹)
10	1,43	1,04				
20	1,63	1,19				
30	1,65	1,21				
40	1,66	1,21				
50	1,68	1,23				
15			2,07	1,51		
30			2,18	1,59		
45			2,74	2,00		
60			3,02	2,21		
75			2,61	1,91		
90			2,13	1,56		
30					2,74	2,00
60					3,10	2,27
90					2,08	1,52
120					1,90	1,39
150					1,88	1,37
180					1,81	1,32

A= Absorbância

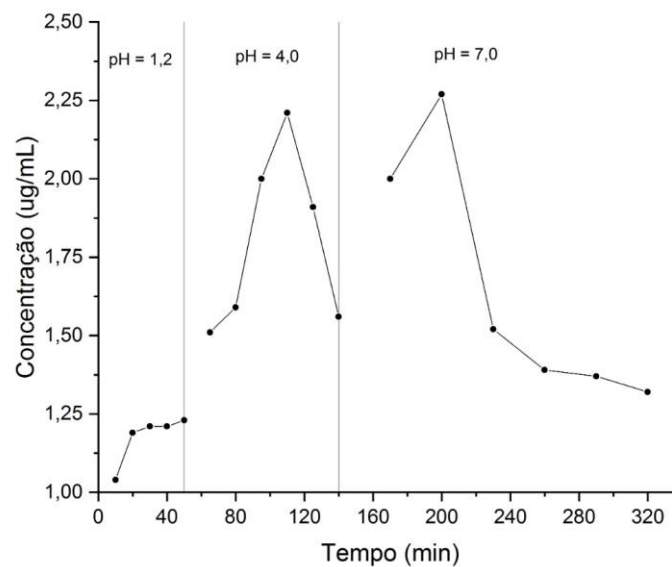
Fonte: A autora

Os testes de liberação *in vitro*, obviamente não refletem a realidade do meio fisiológico do TGI, porém é determinante para representar a influência das condições do complexo CNF-Nimesulida utilizadas nos testes. Além do mais, deve-se levar em conta ainda as propriedades da droga, como a carga, hidrofiliabilidade, hidrofobicidade e tamanho. O intumescimento facilita a liberação da droga, mas deve-se levar em conta o pH em que essa liberação é feita. De modo geral observou-se que, neste sistema utilizado, o intumescimento que ocorre nos três pH medidos, permitiu que ocorresse uma certa % de liberação de forma crescente e constante.

O intumescimento inicial da matriz polimérica facilita a permeação do fármaco, principalmente no meio em que ele é mais solúvel (meio ácido). Como perspectiva a

utilização da CNF, como substrato para a liberação controlada, possivelmente sensível às variações de pH, Figura 25, pode possibilitar uma resistência à degradações possíveis, nas condições fisiológicas do TGI, liberando controladamente a droga durante o trânsito, e permitindo que o nível sérico permaneça constante, diminuindo consequentemente a frequência de ingestão da droga.

Figura 25: Gráfico da Liberação controlada da nimesulida em nanocelulose em pH 1,2; pH 4,0 e pH 7,0 em função do tempo.



Fonte: A autora.

5.3.4 Aplicação de modelos teóricos aos resultados de liberação

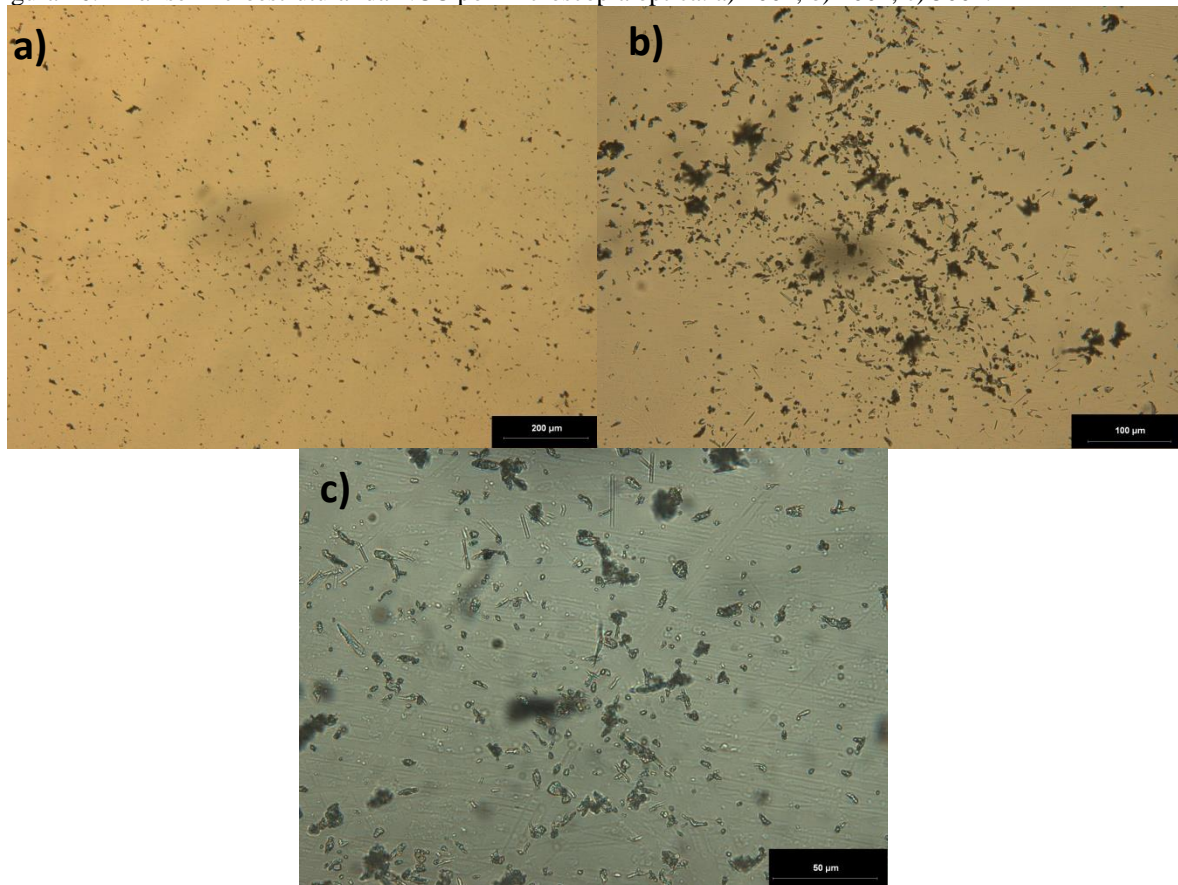
Os modelos cinéticos teóricos dependentes de ordem zero, primeira ordem e Higuchi foram aplicados aos resultados dos ensaios de liberação do fármaco nimesulida a partir da matriz polimérica sob estudo, usando as recomendações dos modelos. Pode-se perceber que os dados de liberação foram mais bem ajustados ao modelo cinético teórico dependente de Higuchi. Tal afirmação é feita baseando-se nos valores de coeficiente de determinação (R^2) obtidos, os quais tiveram maior proximidade da unidade. O modelo de Higuchi descreve a liberação de fármacos hidrossolúveis ou pouco solúveis a partir das matrizes como um processo de difusão baseado na lei de Fick. Este modelo pode ser aplicado para descrever a liberação de ativos a partir de diversas formulações farmacêuticas, mas considera que as matrizes devem ser planares, heterogêneas, semi-sólidas ou sólidas, e que não sofrem alterações estruturais significativas na presença de água. Considerando ainda este modelo, o

tipo de fármaco, sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

5.3.5 Microfotografias em Microscópio Óptico Estereoscópico (MOE)

A figura 26 (a, b, c), microfotografia em MOE, mostram uma preparação de CNF, impregnada com a nimesulida, revelando uma morfologia interna heterogênea e uma uniforme permeação do soluto. Observa-se que a estrutura apresenta uma série de pontos mais claros, evidenciando que efetivamente a impregnação não é total, uma vez que nos testes de impregnação realizados, o valor atingiu um total 81,26% aproximadamente.

Figura 26: Análise microestrutural da NCC por microscopia óptica. a) 100x, b) 200x, c) 500x.



Fonte: A autora.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo, o método de desfibrilação mecânica em moinho *Super Masscolloider MKCA6-2JeaA* técnica do *spray drying* foram eficientes para a produção de nanofibrilas de celulose, permitindo obter fibrilas com diâmetro menores que 100 nm, característica de um nanomaterial. As nanofibrilas obtidas possuem características físico-químicas adequadas para a impregnação da nimesulida.

A análise morfológica realizada para a micropartículas de nanocelulose pelo Microscópio eletrônico de transmissão (TEM), pelo Potencial Zeta e Tamanho de partículas evidenciaram que as nanopartículas obtidas através da desfibrilação mecânica por moinho coloidal apresentaram comprimentos micrométricos diâmetros nanométricos, caracterizando a formação do material.

As caracterizações microscópicas da nanocelulose por MEV indicam morfologia ligeiramente cilíndrica, com homogeneidade na distribuição de tamanho, com superfície aglomerada e estruturas de escala nanométrica. A Difractometria de raios X revela a presença de picos em regiões cristalinas e picos secundários de região amorfa da celulose.

Os resultados das características físico-químicas puderam identificar com mais eficácia a maior estabilidade das micropartículas, pois, apresentam potencial para serem utilizadas em diferentes formas e aqui neste estudo, podem refletir num bom material para o objetivo de encapsulamento do fármaco. Os espectros revelados por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) demonstraram que não ocorreram reações químicas entre o fármaco e o nanomaterial durante o processo de encapsulação, não sendo possível determinar nenhuma alteração dos grupos funcionais específicos que estão presentes nas estruturas dos componentes das formulações do fármaco e da nanocelulose. A análise térmica caracterizou o comportamento térmico semelhante das diferentes amostras de concentrações do fármaco encapsulado, apresentando perda de massa devido a total decomposição e mantendo-se um estáveis aos incrementos de temperatura.

Dentre as amostras estudadas, a amostra 2 com a proporção de 10/100 (v/v) de nimesulida em CNF, maior apresentou a melhor eficiência de microencapsulação (81,26 %) e melhor teor de fármaco encapsulado de (1,63 %). Com esses resultados obtidos, o sistema polimérico aqui desenvolvido com CNF, mostrou-se com boas perspectivas no aprisionamento de fármacos e na liberação controlada no organismo.

A CNF apresenta perspectivas para ser utilizada, como substrato na liberação controlada de fármacos, possivelmente sensível às variações de pH, mostrando uma certa

resistência à degradações possíveis em condições adversas fisiológicas do TGI, liberando controladamente a droga durante o trânsito.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Realizar a análise do produto final de CNF e Nimesulida no Dispositivo Eletrônico Farmacêutico avaliando o comportamento *in vitro* da formulação.
- Realizar a testagem do produto final de CNF e Nimesulida *in vivo*.
- Aprofundar a pesquisa coma modificação química sensível ao pH.
- Aprofundar estudos mais conclusivos do perfil de liberação *in natura*
- Realizar estudos com outros fármacos utilizando a CNF obtida pelo mesmo processo, ou seja, moinho coloidal, seguido da secagem por *spray dryer*.

REFERÊNCIAS

- AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. Y.; CRISON, J. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1985.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos. In: ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. (Org.). **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2007. p. 283-300.
- ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde**. 31 de março de 2020. Brasília: DF, 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 13 abr 2020.
- BAEZA, A. R. **Modern information retrieval**. New York: ACM Press, 1995.
- BARROS, E.; BARROS, H. M. T. **Medicamentos na prática clínica**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- BARRETO, A.C.H. **Modificações químicas em fibras lignocelulósicas para obtenção e aplicação em biocompósitos de matriz fenólica derivada de LCC e na biossorção de metais**. 2009. 96 f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.
- BATISTA, A. J. S.; PEPE, V. L. E. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 7, p. 2105-2114, 2014.
- BERNAREGGI, A. Clinical fármaco kinetic sand metabolismo of nimesulide. **Infammo pharmacology**, v. 9, n. 2, p. 81–89, 2001.
- BENITA, S. Microencapsulation: methods and industrial applications. **CRC Press**, Boca Raton, v. 148, pp. 183, 2006.
- BECK, S.; BOUCHARD, J.; BERRY, R. Controlling there flection wavelength of iridescente solid film so nanocrystalline cellulose. **Biomacromolecules**, v. 12, p. 167–172, 2011.
- BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de liberação controlada: mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2. P. 112, 2016.
- BRENOL, J. C. T.; XAVIER, R. M.; MARASCA, J. Anti-inflamatórios não hormonais convencionais. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 57, p. 33-40, 2000.

BRINCHI, L.; COTANA, F.; FORTUNATI, E.; KENNY, J. M. Production of nanocrystalline cellulose from lignocellulosic biomass: technology and applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 94, p. 154–169, 2013.

BRITO, J. O.; BARRICHELO, L. E. G. **Aspectos florestais e tecnológicos da matéria-prima para carvão vegetal**, 1978. Disponível em: <https://www.ipef.br/publicacoes/ctecnica/nr067.pdf>. Acesso em: 23 out. 2020.

CARMO, E. L.; FERNANDES, R. V. B.; BORGES, S. V. Microencapsulação por spray drying, novos biopolímeros e aplicações na tecnologia de alimentos. **The Journal of Engineering and Exact Sciences** v. 1, n. 2, p. 30-44, 2015.

CASTEL-BRANCO, M. M. et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 79-87, 2013.

CASSALES, A. R.; SOUZA-CRUZ, P. B.; RECH, R. E.; AYUB, M. A. Z. Otimização da hidrólise do ácido no casco da soja e sua caracterização como potencial substrato para o bioprocessamento. **Biomass and Bioenergy**, v. 35, p. 4675-4683, 2011.

CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*, v. 99, n. 21, p. 13926-31, 2002.

CHIENG N., RADES T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 4, p. 618-644, 2011.

CRAGG, G. M., NEWMAN, D. J. Biodiversidade: Um componente essencial na descoberta de fármacos. In: CECHINEL-FILHO, V., YUNES, R. A. (Orgs). **Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia**. 5 ed. Univalli, 2016.

COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. (Org.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 299-313.

DELGADO, G. C. Economics and governance of nanomaterials: potentials and risks. **Technology in Society**, v. 32, n. 2, p. 137-144, 2010.

DESAI, K. G. H.; PARK, H. J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. **Drying Technology**, v. 23, n. 7, p. 1361-1394, 2005.

DHANYA, A.T., HARIDAS K. R., DIVIA N., SUDHEESH S. Development of ZeinPectin Nanoparticle as Drug carrier. **International Journal of Drug Delivery**, v. 4, n. 2, p. 147-152, 2012.

DONG, Y; BOYD, B. J. Applications of X-rays cattering in pharmaceutical science. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 417, p. 101-111, 2011.

DUMITRIU, S.; POPA, V. **Polymeric biomaterials**, CRC Press: New York, 1994.

DURAN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. **Nanotecnologia**. São Paulo: Artliber, 2006.

DURAN, N.; DE AZEVEDO, M. M. M. **O Que é Nanobiotecnologia? Atualidades e Perspectivas**. (2002). Disponível em: <http://lg/lges.iqm.unicamp.br>. Acesso em: 23 set. 2019.

DRINI, M. Doença da úlcera péptica e anti-inflamatórios não esteróides. **Australian Prescriber**, v. 40, n. 3, p. 91-93, 2017.

FARRELL, S.; HESKETH, R. P. An introduction to drug delivery for chemical engineers. **Chemical Engineering Education**, v. 36, n. 3, p. 198-203, 2002.

FAZAEI, M.; EMAM-DJOMEH, Z.; ASHTARI, A. K.; OMID, M. Effect of spray drying conditions and feed composition on the physical properties of blackmulberry juice powder. **Food and Bioproducts Processing**, v. 90, n. 4, p. 667-675, 2012.

FESTUCCI-BUSELLI, R. A.; OTONI, W. C.; JOSHI, C. P. Estrutura, organização e funções dos complexos de celulose sintase em plantas superiores. **Brazilian Journal of Plant Physiology**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2007.

FILHO, M. S. G. **Modelagem da liberação controlada de fármacos através de modelos em rede**. 2013, 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Naturais)-Universidade de Brasília, Planaltina, 2013.

FIORAVANTI, A. et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. **Clinical Therapeutics**, v. 24, n. 4, p. 504-519, 2002.

FREIRE, A. C., PODCZECK, F., SOUSA, J. VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I-O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 319-335, 2006.

FONT-BARDIA, M.; ALCOBÉ, M. **Handbook of instrumental techniques from CCIiTUB**. 2. ed. Barcelona: Centres Científics i Tecnològics. Universitat de Barcelona, 2012, 14p.

FONSECA, L. B.; LABASTIE, M.; SOUSA, V. P.; VOLPATO, N. M. Development and validation of a discriminative dissolution test for nimesulide suspensions. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 4, p. 1145-1152, 2009.

GEORGE, J. et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. **Nature**, v. 524, n. 7563, p. 47-53, 2015.

GHANDEHARI, H. **Phar 535: controlled drug release**. Disponível em https://rxsecure.umaryland.edu/courses/phar535/lecture_handouts/intro_cr/introduction%20to%20controlled%20drug%20delivery.pdf. Acesso em: jul 2003.

GOLDSTEIN, J. L.; CRYER, B. Lesão gastrointestinal associada ao uso de AINE: um estudo de caso e revisão de fatores de risco e estratégias preventivas. **Drug Healthc Patient Safe**, v. 7, p. 31–41, 2015.

GOUVEIA, M. **Obtenção e caracterizações de dispersões sólidas de nimesulida**. 2011, 99 f. Dissertação (Mestrado Fármaco e Medicamentos), Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.

GUIMARÃES, G. G. et al. Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**. v. 44, n.1, 2008.

HONG, H. J. et al. Recovery of platinum from waste effluent using polyethyleneimine-modified nanocelluloses: Effects of the cellulose source and type. **Carbohydr Polym**. v. 210, p. 167–74, 2019.

HUANG, S.; FU, X. Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration. **Journal of Controlled Release**, v. 142, p. 149-159, 2010.

ILHARCO, L. M.; GARCIA, A.R.; J. LOPES DA SILVA, L. F.; VIEIRA FERREIRA. Infrared Approach to the Study of Adsorption on Cellulose: Influence of Cellulose Crystallinity on the Adsorption of Benzophenone. **Langmuir**, v. 13, p. 4126- 4132,1997.

IWAMOTO, S.; MIHARA, K.; DOWNING, J. R.; PUI, C. H.; CAMPANA, D. As células mesenquimais regulam a resposta das células de leucemia linfoblástica aguda à asparaginase. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, p. 1049-1057, 2007.

JAFARI, S. M.; ASSADPOOR, E.; HE, Y.; BHANDARI, B. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. **Drying Technology**, v. 26, n.7, p. 816-835, 2008.

JANKOWSKA, H.; SWIATKOWSKI, A.; CHOMA, J. Active Carbon Chichester, West Sussex, 2019. Disponível em: <https://www.deepdyve.com/lp/wiley/active-carbon-by-h-jankowska-a-swiatkowski-and-j-choma-ellis-horwood-04oDffIAfr>. Acesso em: 23 out. 2020.

JOHAR, N.; AHMAD, I.; DUFRESNE, A. Extraction, preparation and characterization of cellulose fibres and nanocrystals from rice husk. **Industrial Crops and Products**, v. 37, p. 93– 99, 2012.

KHALIL, H. P. S. A. et al. Production and modification of nanofibrillated cellulose using various mechanical processes: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 649– 665, 2014.

KLAYPRADIT, W.; HUANG, Y-W. Fish oil encapsulation with chitosan using ultrasonic atomizer. **Food Science and Technology**, v. 41, n. 6, p. 1133–1139, 2008.

KLEMM, D., KRAMER, F., MORITZ, S., LINDSTRO, T., ANKERFORS, M., GRAY, D., DORRIS, A. Nanoceluloses: Uma nova família de materiais baseados na natureza. **Angewandte Chemie**, 2011.

KISHIMOTO, C. T. M. **Obtenção e caracterização de nanocelulose com o uso de sais inorgânicos como agentes catalisadores da hidrólise ácida**. 2018. 105 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciências de Materiais)-Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta grossa, 2018.

KOLAKOVIC, R.; LAAKSONEN, T.; PELTONEN, L.; LAUKKANEN, A.; HIRVONEN, J. Spray-dried nanofibrillar cellulose microparticles for sustained drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, n. 1–2, p. 47–55, 2012.

KONTUREK P.K., BRZOZOWSKI T, KONTUREK S.J, DEMBIŃSKI A. Role of epidermal growth factor, prostaglandin, and sulfhydryls in stress-induced gastric lesions. **Gastroenterology**. v. 99, n.6, p.1607-15, 1990.

KUMAR P, SHARMA B, BAKSHI N. Biological activity of alkaloids from *Solanum deucamara* L. **Natural Product Research**, v. 23, p. 19-23, 2015.

LANGER, R.; TIRRELL, D. A. Designing materials for biology and medicine. **Nature**, v. 428, n. 6982, p. 487-492, 2004.

LASIC, D. D. Novel application of liposomes. **Trends Biotechnol**, v.16, p.307-321, 1998.

LEGAKO, J.; DUNFORD, N. T. Effect of spray nozzle design on fish oil-whey protein microcapsule properties. **Journal of Food Science**, v.75, n. 6, p. e394-e400, 2010.

LIU, J., WANG, Q., WANG, S., ZOU, D., SONOMOTO, K. Utilisation of microwave-NaOH pre treatment technology to improve performance and L-lactic acid yield from vinasse. **Biosystems engineering**, v. 112, n. 1, p. 6-13, 2012.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27. n. 4,p. 670-673, 2004.

LULLMANN, H. et al. **Farmacologia texto e atlas**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 416 p.

MA, H.; ZHOU, B.; LI, H.; LI, Y.; OU, S. Green composite films composed of nanocrystalline cellulose and a cellulose matrix regenerated from functionalized ionic liquid solution. **Carbohydrate Polymer**, v. 84, p. 383–389, 2011.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-399.

MARTINS, M. A.; TEIXEIRA, E. M.; CORRÊA, A. C.; FERREIRA, M.; MATTOSO, L. H. C. Extraction and characterization of cellulose whiskers from comercial cotton fibers. **Journal of Materials Science**, v. 46, p. 7858–7864, 2011.

MAZZARINO, L.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo nimesulida. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.3, p.415, 2007.

MENEZES, P. et al. Advances of nano systems containing cyclodextrin sand their applications in pharmaceuticals. **International journal of pharmaceutics**, v. 559, p. 312-328, 2019.

MIRHOSSEINI, H.; TAN, C.P.; HAMID, N. S. A.; YUSOF, S. Effect of Arabicgum, xanthangum and oangeoil contentes onzeta-potential, conductivity, stability, size index and pH of Orange beverage emulsion. **Colloids and Surfaces A: hysico chemical and Engineering Aspects**, v. 315, n.1-3, p. 47-56, 2008.

MILANEZ, D. H. et al. Development of carbon-based nanomaterials indicator susing the analytical tools and data provided by the web of Science database. **Materials Research**, v. 16, n. 6, p. 1282-1293, 2013.

MITIKO, N.; CELSO, M. I.; MAIA, C. Dispepsia funcional: revisão de diagnóstico e fisiopatologia. **Diagnóstico Tratamento**, v. 15, n. 3, p. 114-116, 2010.

MOBERG, T., SAHLIN, K., YAO, K., GENG, S., WESTMAN, G., ZHOU, Q., RIGDAHL, M. “Rheological properties of nanocellulose suspensions: effect sof fibril/particle dimensions and surface characteristics”, **Cellulose**, v.24, n.6, p. 2499–2510, 2017.

MOGHIMI, S. M.; MOGHIMI, J. C. Nanomedicine: current status and future prospects. **The FASEB J**, v.19, p.311-330, 2005.

MONÇÃO, C. P. **Liberação de princípios ativos revestidos com biosistemas poliméricos**. 2018. 68 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais e Nanotecnologia)-Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo, 2018.

MOOSE, W. E. C., CATO, E. P., HOLDEMAN, L. V. Some current concepts in intestinal bacteriology. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 312, p. S33-S42, 1978.

MORAIS, C. G. et al. D-xylose-fermenting and xylanase-producing yeast species from rotting wood of two Atlantic Rain forest habitats in Brazil. **FungalBiology in Brazil**, v. 60, p. 19-28, 2013.

MOON, R. J. et al. Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 3941–3994, 2011.

MOREIRA, M.; AFONSO, M.; ARAUJO, P. Anti-inflamatórios não esteróides tópicos no tratamento da dor por osteoartrose do joelho: Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 30, n. 2, p. 102-108, 2014.

NASCIMENTO, A. **Estudos de liberação controlada de ácido acetilsalicílico em matrizes poliméricas de quitosana-poli (ácido acrílico) sensíveis ao pH**. 2000. Dissertação de Mestrado em Química-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2000.

NASCIMENTO, A. **Estudos de liberação controlada de ácido acetilsalicílico em matrizes poliméricas de quitosana modificada com poli(ácido acrílico) e anidro maléico**. 2005. Dissertação de Doutorado em Química-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

NISHIYAMA, Y. et al. Crystal structure and hydrogen bonding system in cellulose I α from synchrotron X-ray and neutron fiber diffraction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 47, p. 14300-14306, 2003

NUNES, T. F. G. **Produção, caracterização e aplicação de nanofibras de celulose**. 2014. 81 f. Dissertação (Mestrado Engenharia Química)- Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

OGA, S. et al. **Fundamentos de toxicologia**. 3^o edição. São Paulo: Atheneu, 2008, 696p

OGAJI, I. J.; NEP, E. I.; AUDU-PETER, J. D. Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients. **Pharmaceutica Analytica Acta**, Plateau State, v. 3, n. 1, 2011. ISSN 2153-2435.

OJOE, E. **Desenvolvimento e avaliação “in vitro” de comprimidos de liberação controlada de teofilina**. 2003. 148 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

OLIVEIRA, A. C. et al. Microencapsulation of *B. lactis* (BI 01) and *L. acidophilus* (LAC 4) by complex coacervation followed by spouted-bed drying. **Drying Technology**, v. 25, n. 10, p. 1687-1693, 2007.

OLIVEIRA, I. R. W. Z. D.; FATIBELLO-FILHO, O., FERNANDES, S. C.; VIEIRA, I. C. Imobilização da lacase em micropartículas de quitosana obtidas por spray drying e usadas na construção de biossensores. **Química Nova**, v. 32, n. 5, p. 1195-1201, 2006.

PAIVA, R. E. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, DFT studies and antibacterial assays of a novel silver (I) complex with the anti-inflammatory nimesulide. **Polyhedron**, v. 36, p. 112-119, 2012.

PENG, Y.; HAN, Y.; GARDENER, D. J. Spray-drying cellulose nanofibrils: effect of drying process parameters on particle morphology and size distribution. **Wood and Fiber**, v. 44, p. 1-14, 2012.

PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 27-46, 2000.

PEREIRA, K. C. et al. Microencapsulação e liberação controlada por difusão de ingredientes alimentícios produzidos através da secagem por atomização: revisão. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 21, p. e2017083, 2018.

RAINSFORD, K. D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. **Current Medical Research and Opinion**, v. 22, n.6, p.161-70, 2006.

RITSCHER, W. A. Targeting in the gastro-intestinal tract: new approaches. **Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology**, v. 13, p. 313-336, 1991.

RODRIGUES, L. A.; FRACASSO, J. F.; SIQUEIRA, C. E. Potencialização do efeito antiinflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da nimesulida por vitaminas do complexo B. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p.45, 2007.

RODRIGUES, N. O. L. **Estudo da Liberação Controlada** (Monografia). Rio de Janeiro:UFRJ/ Escola Politécnica . 2012.

ROH, S. et al. Soft dendritic microparticles with unusual adhesion and structuring properties. **Nature Materials**, v.18, n.12, p. 1315-20, 2019.

ROSA, M. F. et al. Valorização de resíduos da agroindústria. II Simpósio Internacional sobre Gerenciamento de Resíduos Agropecuários e Agroindustriais–II SIGERA. Foz do Iguaçu, PR, v. 1, p. 98-105, 2011.

RUELA, A. L. M.; ARAUJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 165-168, 2009.

SAKATA, S.; UCHIDA, K.; KAETSU, I.; KITA, Y. Programming control of intelligent drug releases in response to single and binary environmental stimulation signal using sensor and electro responsive hydrogel. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 76, p. 733-737, 2007.

SANTOS, B. W. L. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100 mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais**. 2014. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

SCHUCH, F. F.; BEVILAQUA, R. C. A.; FAGAN, S. B. Propriedades eletrônicas e estruturais de nanotubos de carbono e aplicação como carreadores de fármacos. **Disc. Scientia. Série: Ciências Naturais e Tecnológicas**, v. 8, n.1, p.100-101, 2007.

SEGAL, L. et al. An empirical method for estimating the degree of cristallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer. **Textile Research Journal**, v. 29, p. 786-794, 1959.

SILVA, R., HARAGUCHI, S. K., MUNIZ, E. C. RUBIRA, A. F. Aplicações de fibras lignocelulósicas na química de polímeros e em compósitos. **Química Nova**, v. 32, p. 661-671, 2009.

SILVA, D. J.; D'ALMEIDA M. L.O. Nanocristais de celulose. **O papel**, v. 70, n.7, p.34-52, 2009.

SILVA, R. L. da; VOLPATO, N, M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 163-172, 2002.

SINGLA A. K.; CHAWLA, M.; SINGH A. Potenciais aplicações de carbômero no sistema de administração oral de fármaco mucoadesivo: uma revisão. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, p. 913 – 924, 2000.

SINGH, S.; DIXIT, D. A review on spray drying: emerging technology in food industry. **International Journal of Applied Engineering and Technology**, v. 4, n. 1, p. 1-8, 2014.

SIQUEIRA, M. C. DE. **Modificação superficial de nanocristais de celulose obtidos do bagaço de cana-de açúcar para formulação de nanocompósitos de matriz polimérica**. 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais)- Centro de Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, 2017.

STEWART, D. J.; ACKROYD, R. Pepticulcers and their complications. **Surgery (oxford)**, v. 29, n. 11, p. 568-574, 2011.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 3. ed. Porto Alegre: Edição Artmed Editora S/A, p. 309-332, 2004.

TAVAKOLIAN, M. et al. Dendrimer directed assembly of dicarboxylated hairy nanocellulose, **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 541, p. 444-453, 2019.

TEIXEIRA, M. C. et al. Genome-wide identification of *Saccharomyces cerevisiae* genes required for maximal tolerance to ethanol. **Applied and environmental microbiology**, v. 75, n. 18, p. 5761-5772, 2009.

TEIXEIRA, F. A. D. L. **Efeito da acupuntura na motilidade e esvaziamento gástrico: ensaio prospetivo em indivíduos saudáveis com diagnóstico abdominal, técnica dos**

pontos “g”, na MTC, modelo Heidelberg. 2018. 152 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Chinesa)- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto, Porto, 2018.

TOMKELSKI, M. L.; SCREMIN, G.; FAGAN, S. B. Ensino de Nanociência e Nanotecnologia: perspectivas manifestadas por professores da educação básica e superior. **Ciências da Educação (Bauru)**, v. 25, n. 3, p. 665-683, 2019.

TORRES, R.; USALL, J.; TEIXIDO, N. et al. Liquid formulation of the biocontrol agent *Candida sake* by modifying water activity or adding protectants. **Journal of Applied Microbiology**, v. 94, p. 330-339, 2003.

TRONCON, L. E. A. Gastroparesias, revisão de aspectos relacionados ao conceito, a etiopatologia e ao manejo clínico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n.3, p.228-236, 1997.

VANDAMME, T. F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J. C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrates Polymers**, v.48, p.219-231, 2001.

VARUM, F. O.; BASIT, A. W.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.**, v. 44, n. 4, p. 535-548, 2008.

VILLANOVA, J. C. O; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010. doi <https://doi.org/10.1590/S0104-14282010005000009>

WALLACE, J. L. Prostaglandinas, NSAIDS, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? **Physiological Reviews**, p. 1547-1565, 2008.

ZAKRZEWSKA, M. E., BOGEL-ŁUKASIK, E.; BOGEL-ŁUKASIK, R. Ionic liquid-mediated formation of 5-hydroxymethylfurfural A promising biomass-derived building block. **Chemical reviews**, v. 111, n. 2, p. 397-417, 2010.

ZIMMERMANN, T.; BORDEANU, N.; STRUB, E. Properties of nanofibrillated cellulose from different raw material and its reinforcement potential. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, 2010.