



Universidade de Brasília

FACULDADE UnB PLANALTINA

LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS

**INFLUÊNCIA DO ÍON Ca^{2+} NO DESENVOLVIMENTO DE
MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO DE SÓDIO
PREPARADAS POR GELATINIZAÇÃO IÔNICA**

ÁGATHA DO NASCIMENTO MACIEL

ORIENTADOR: PROF. Dr. ALEXANDRE LUIS PARIZE

Planaltina - DF

Julho 2013



Universidade de Brasília

FACULDADE UnB PLANALTINA

LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS

**INFLUÊNCIA DO ÍON Ca^{2+} NO DESENVOLVIMENTO
DE MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO DE SÓDIO
PREPARADAS POR GELATINIZAÇÃO IÔNICA**

ÁGATHA DO NASCIMENTO MACIEL

ORIENTADOR: PROF. Dr. ALEXANDRE LUIS PARIZE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora, como exigência parcial para a obtenção de título de Licenciado do Curso de Licenciatura em Ciências Naturais, da Faculdade UnB Planaltina, sob a orientação do Professor Dr. Alexandre Luis Parize.

Planaltina – DF

Julho 2013

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida, por ter iluminado e guiado as minhas escolhas, por ter me dado força e saúde para concluir esta caminhada e por ter colocado pessoas maravilhosas em minha vida.

À minha família, em especial à minha mãe Flávia, que nunca mediu esforços para me ajudar e que, com todo amor e dedicação, me fez crescer e me tornar o que sou. Agradeço por ter apoiado as minhas escolhas, sempre torcendo e acreditado na minha capacidade. À minha irmã Janaina e ao meu irmão Flávio por todo carinho e momentos de descontração. Aos meus avós Sebastião e Maria Clemência e ao meu tio Alexandre que acompanharam toda a minha luta e sempre mostraram estar à disposição para o que eu precisasse. Essa conquista também é de vocês.

Ao meu orientador, Alexandre L. Parize, que tenho para mim como exemplo de profissional e de pessoa, agradeço pelo apoio, incentivo, pela orientação, paciência, compreensão e tempo a mim dedicados, por me mostrar o caminho da pesquisa, colaborando para o meu crescimento acadêmico. Agradeço também pela amizade, pelos conselhos e “puxões de orelha”, que colaboraram também para o meu crescimento pessoal.

Aos meus amigos, em especial à Raissa Costa e Daylane Rosa que compartilharam comigo vários momentos de alegrias e tristezas ao longo desta jornada, pelas palavras de ânimo e atos de amizade tanto na vida acadêmica quanto na vida pessoal. À Katiúscia Jardim que colaborou com várias etapas deste trabalho e me proporcionou palavras de incentivo.

Aos colegas de graduação, pelas conversas, risadas e por todos os momentos agradáveis.

Aos meus professores que participaram da minha construção acadêmica, enriquecendo os meus conhecimentos.

À todos que colaboraram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço ao meu esposo Eduardo por todo amor, companheirismo, incentivo, dedicação e motivação em meio a tanta tensão, renovando as minhas forças para que pudesse seguir até o fim e nunca desistir diante dos obstáculos. E claro, ao meu filho Arthur que, apesar de não ter conhecimento, chegou no fim desta caminhada me dando a oportunidade de experimentar a mais pura forma de amor e por me proporcionar uma imensa alegria e fazer com que eu me sinta mais disposta com apenas um sorriso.

DEDICATÓRIA

*Ao meu filho Arthur, ao meu esposo Eduardo,
à minha mãe Flávia e aos meus irmãos Janaina
e Flávio por todo apoio e incentivo.
Com todo amor e carinho, dedico-lhes este
trabalho.*

INFLUÊNCIA DO ÍON Ca^{2+} NO DESENVOLVIMENTO DE MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO DE SÓDIO PREPARADAS POR GELATINIZAÇÃO IÔNICA

Agatha do Nascimento Maciel¹
Alexandre Luis Parize²

RESUMO

Alginato de sódio é um polímero de origem natural que, na presença de íons divalentes, pode ser reticulado formando uma estrutura tridimensional que pode ser chamada de micropartícula. Sistemas desenvolvidos a partir deste método podem ser usados no transporte de substâncias farmacologicamente ativas, originando um sistema de liberação controlada. Dessa forma, este trabalho teve por objetivo analisar o desenvolvimento das micropartículas de alginato de sódio por meio do método de gelatinização iônica, usando como gelatinizador iônico o cloreto de cálcio com concentrações de $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ e $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ e analisar as características dos sistemas preparados via Microscopia Eletrônica de Varredura, Energia Dispersiva de Raio-X (EDS), Espectroscopia de Infravermelho (FTIR), Análises Termogravimétricas (TGA e DSC) e Determinação do Grau de intumescimento para avaliar o seu possível uso em sistemas de liberação de fármacos. Os resultados demonstraram que o método utilizado para a preparação das micropartículas de alginato de sódio foi eficiente, que as micropartículas desenvolvidas podem ser utilizadas como encapsulante de princípios ativos em um sistema de liberação controlada de fármacos e que as melhores condições encontradas para este fim, se encontram nas micropartículas reticuladas em solução de CaCl_2 $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$.

Palavras-chave: Alginato de sódio, encapsulação, micropartículas.

1. INTRODUÇÃO

Alginato de sódio é um polissacarídeo abundante de origem natural, inodoro e não tóxico, podendo ser extraído das algas marinhas marrons (*Phaeophyceae*) e de certas espécies de bactérias (DRAGET *et al.*, 2005). O alginato de sódio foi descoberto em 1881 por um químico inglês chamado E. C. C. Stanford, mas o seu uso para fins comerciais iniciou-se somente na década de 1930 (LEE E MOONEY, 2012; DRAGET *et al.*, 2005).

O alginato de sódio é um polímero de cadeias lineares solúveis em meio aquoso e é constituído por várias unidades de sais de ácido β -D-manurônico (M) e α -L-gulurônico (G) unidas por ligações glicosídicas (SOUZA *et al.*, 2008). Estas unidades são isômeros conformacionais, uma vez que possuem a mesma fórmula molecular e se diferem apenas no arranjo espacial dos átomos. Em sua estrutura química, como mostra a Figura 1, regiões de blocos MM e GG (homopolímero) são intercaladas por regiões MG (heteropolímero) (RASTOGI *et al.*, 2007, DRAGET *et al.*, 2005).

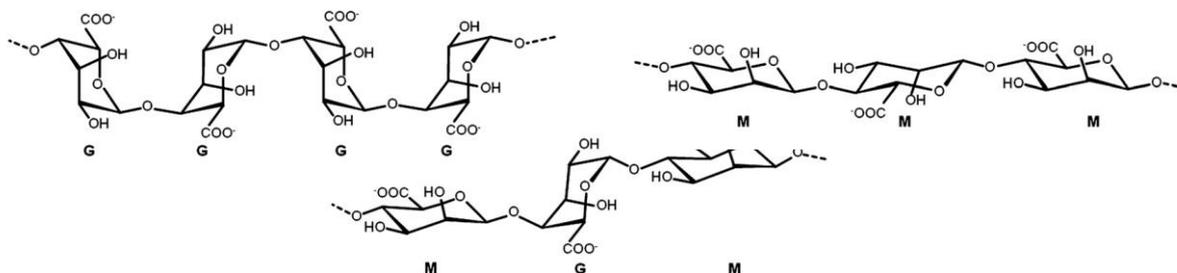


Figura 1 - Estrutura química das regiões de blocos MM, GG e MG. Fonte: Haug 1959.

1 Licencianda em Ciências Naturais - Faculdade UnB de Planaltina

2 Professor do curso de Ciências Naturais - Faculdade UnB Planaltina

O polímero possui características interessantes que permitem aplicações industriais, tais como: ação geleificante e espessante, biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade de retenção de água e ausência de toxidez. Sua aplicação pode ser encontrada nas indústrias de cosméticos; na área agrícola como agente de liberação de pesticidas e nutrientes e; na indústria alimentícia como filmes comestíveis protetores, agente espessante com sabor neutro e, na presença de íons de cálcio, como agente geleificante (TONNESEN e KARLSEN, 2002; RINAUDO, 2008; LEE E MOONEY, 2012; GUAN *et al.*, 2011).

Devido à semelhança existente com os tecidos naturais, o alginato de sódio tem sido usado com frequência para a indústria de tecidos e drogas, sendo possível encontrar também aplicações na área farmacêutica em processos de encapsulação e liberação de princípios ativos. Segundo Pasqualim (2010), tem sido bastante aplicado no microencapsulamento de drogas em contraste com as técnicas de microencapsulamento convencional que utilizam sistemas de solventes orgânicos.

Sendo assim, este estudo teve como objetivo o desenvolvimento de micropartículas de alginato de sódio, que visem microencapsulação de um fármaco e a sua liberação controlada. Isso é possível devido ao fácil processo de reticulação que o polímero é submetido por meio de um método simples e de baixo custo, a gelatinização iônica que está representada na Figura 2. Ao entrarem em contato o alginato de sódio com íons metálicos divalentes, chamados reticulantes, a estrutura linear é modificada por meio de ligações entre o íon e a unidade gulurônica, formando, assim, uma estrutura tridimensional gelatinosa insolúvel conhecida como “egg-box” (Figura 2).

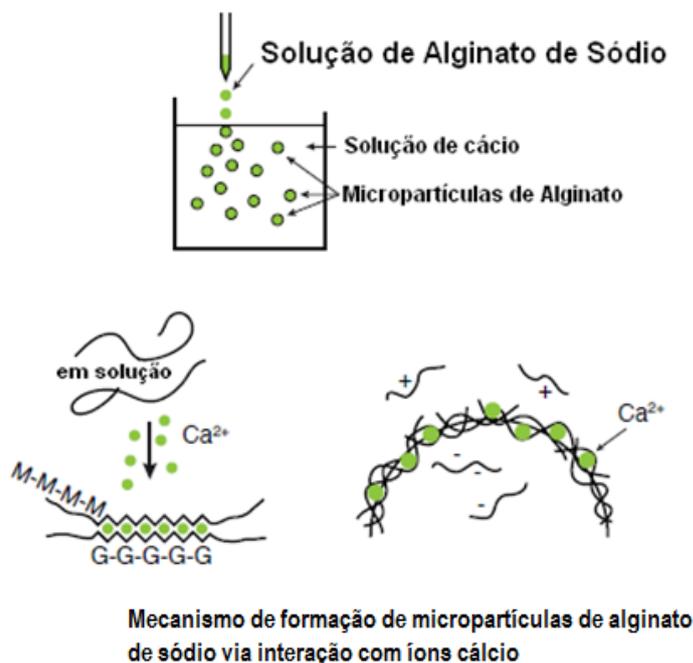


Figura 2 – Esquema de formação das micropartículas de alginato via técnica de gelatinização iônica.

No caso deste estudo, o reticulante utilizado será o Ca^{2+} , que segundo Rastogi *et al.* (2007), é o mais indicado. O alginato de sódio foi escolhido como encapsulante pois, quando reticulado, proporciona ao material encapsulado proteção contra condições adversas, tais como luz, pH, oxigênio e outras substâncias reativas. Além disso, as micropartículas de alginato de sódio, apesar de serem insolúveis, podem inchar na presença de água (GEORGE e ABRAHAM, 2006; GUAN *et al.*, 2011).

Microencapsulação é uma forma de isolar e manter uma substância ativa no interior de uma microestrutura. Neste processo há a formação de micropartículas em que a substância ativa é recoberta por uma camada fina de outro material. Segundo Goubet *et al.* (1998), a retenção desta substância no interior das micropartículas é governada por diversos fatores como a sua natureza química, a funcionalidade química, a relativa volatilidade e polaridade.

Micropartícula é um termo genérico que se refere a duas estruturas distintas, as microcápsulas e as microesferas. Nas microcápsulas é possível identificar um núcleo diferenciado, podendo ser líquido ou sólido, onde a substância ativa encontra-se isolada por uma membrana que geralmente é polimérica. Já nas microesferas, a substância ativa se encontra homogeneamente dispersa no interior da matriz polimérica, obtendo-se assim, um sistema monolítico (SPARKS, 1981).

Dependendo do material e do método utilizado para a sua preparação, as micropartículas podem ter várias formas e diâmetros que variam de 0,2 a 5000 μm (BALASSA e FANGER, 1971).

De acordo com Dziezak (1988) e Engelhardt *et al.* (1988), o processo de encapsulação pode promover ações a um determinado material sem alterar sua eficiência reativa em relação ao meio externo como: proteção contra luz, umidade e oxigênio; redução da taxa de transferência de massa; fácil manipulação do núcleo através da diminuição da higroscopicidade, de modo a manter o escoamento constante; posicionamento do núcleo mais uniformemente em uma mistura, em função do seu diâmetro, quando usado em pequenas quantidades e manutenção da integridade da estrutura; facilidade de manuseio e armazenamento do ingrediente líquido, e retenção de compostos voláteis de sabor e aroma, para liberação sob condições pré-definidas e; liberação controlada e gradativa sob condições de pH, calor e entre outros.

2. OBJETIVOS

2. 1. Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento e caracterização de micropartículas baseadas no biopolímero alginato de sódio, observando o efeito da concentração de soluções do íon divalente Ca^{2+} nas propriedades estruturais e morfológicas das micropartículas obtidas, visando desenvolver sistemas de aplicação para a microencapsulação de fármacos.

2. 2. Objetivos Específicos

- I. Preparar micropartículas de alginato de sódio em duas soluções de cloreto de cálcio com concentrações diferentes;
- II. Caracterizar as micropartículas em relação à morfologia por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- III. Fazer uma análise elementar via Energia Dispersiva de Raio-X (EDS) das micropartículas para verificar a composição química;
- IV. Caracterizar via espectroscopia de infravermelho (FTIR) as possíveis interações formadas nos sistemas desenvolvidos;
- V. Estudar a estabilidade térmica dos sistemas desenvolvidos via análises térmicas (TGA e DSC);
- VI. Avaliar o comportamento de intumescimento das micropartículas em soluções que simulem o pH fisiológico.

3. MATERIAIS

O biopolímero alginato de sódio, disponível como sal de sódio, possui pureza de 98% e foi fornecido pela Sigma-Aldrich com massa molecular 140 kg/mol. A razão do ácido manurônico e do ácido gulurônico presente na estrutura do biopolímero utilizado neste estudo é de 1,56 e informada pelo fornecedor. O Cloreto de Cálcio foi fornecido pela Vetec. Os outros reagentes são de grau analítico e foram usados sem qualquer purificação.

4. MÉTODOS

Preparação das micropartículas de alginato de sódio

As micropartículas de alginato de sódio foram preparadas a partir da dissolução de 0,9 g de alginato de sódio em 40 mL de água (2,25% m/v), mantendo-se sob agitação até a completa homogeneização da solução, resultando em uma solução viscosa. A solução de alginato de sódio foi gotejada em soluções individuais de cloreto de cálcio nas concentrações de 1,0 mol.L⁻¹ e de 2,0 mol.L⁻¹, sob agitação por aproximadamente 30 minutos. As micropartículas geleificadas foram lavadas com água destilada, secas a temperatura ambiente e posteriormente analisadas.

Morfologia das micropartículas e análise elementar via EDS

A morfologia externa e porosidade das micropartículas de alginato de sódio formadas nas diferentes concentrações de solução de cloreto de cálcio foram determinadas empregando-se a técnica de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

As amostras foram analisadas empregando-se um microscópio eletrônico de varredura, marca Philips, modelo XL 30 em diferentes magnificações, acoplado a uma sonda EDS com o qual se opera a análise elementar das micropartículas. As amostras foram colocadas em suportes, recobertas com ouro e micrografadas. O diâmetro médio de cada amostra foi obtido a partir da média de uma população de micropartículas, utilizando-se medidas dos diâmetros dos eixos vertical e horizontal. Para todas as amostras foram analisados cortes transversais para avaliar as características internas de cada amostra.

Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)

Amostras de alginato de sódio e das micropartículas produzidas neste estudo, foram maceradas com KBr seco e limpo originando pastilhas de KBr. Os espectros de infravermelho para todas as amostras foram obtidos na região de 4000 – 400 cm⁻¹ com um espectrofotômetro FT-IR Varian 640-IR com resolução de 2,0 cm⁻¹, via análise média de 32 scans.

Análises termogravimétricas (TGA)

Alginato de sódio e as micropartículas desenvolvidas neste estudo foram caracterizadas pela técnica de TGA. As amostras foram analisadas utilizando-se um Analisador Termogravimétrico Shimadzu TGA 50. As análises foram efetuadas sob atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50,0 mL/min e velocidade de aquecimento de 10°C/min numa faixa de temperatura de 25°C a 900°C.

Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

O processo consiste no aquecimento de uma amostra sendo que a temperatura tem um aumento linear em função do tempo. As amostras foram analisadas utilizando-se um Analisador Shimadzu DSC 50, sob atmosfera de nitrogênio, com taxa de aquecimento de 10°C/min na faixa de temperatura de 25°C a 350°C.

Determinação do grau de intumescimento:

A determinação do grau de intumescimento das micropartículas foi realizada em solução de pH 1,2 (HCl 0,1 mol.L⁻¹) e em solução tampão de pH 6,8 (Na₂HPO₄ 0,1 mol.L⁻¹), sendo que o pH dessas soluções foi ajustado usando-se uma solução de NaOH 0,1 mol.L⁻¹. As micropartículas de alginato de sódio, foram secas em estufa, foram inicialmente pesadas e mantidas nas diferentes soluções à 25°C sob agitação de 150 rpm. Em intervalos de tempo pré-determinados as micropartículas foram retiradas das soluções tampão, secas em papel absorvente para retirar o excesso de solução e pesadas novamente até o momento em que não houve mais variação de massa. O grau de intumescimento de cada amostra no tempo t, foi calculado pela equação 1:

$$\%GI = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100 \quad (1)$$

em que W_t e W_o referem-se às massas das amostras no tempo t e no estado seco, respectivamente. O experimento foi realizado em triplicata.

5. RESULTADOS

5.1 Preparação das micropartículas de alginato de sódio

As micropartículas de alginato foram preparadas pelo método de separação de fases, via coacervação simples (Figura 3). Por meio de um fenômeno de superfície, devido à interação da solução polimérica (solução de alginato) e o meio coagulante (solução de cloreto de cálcio), ocorre a precipitação da membrana polimérica.

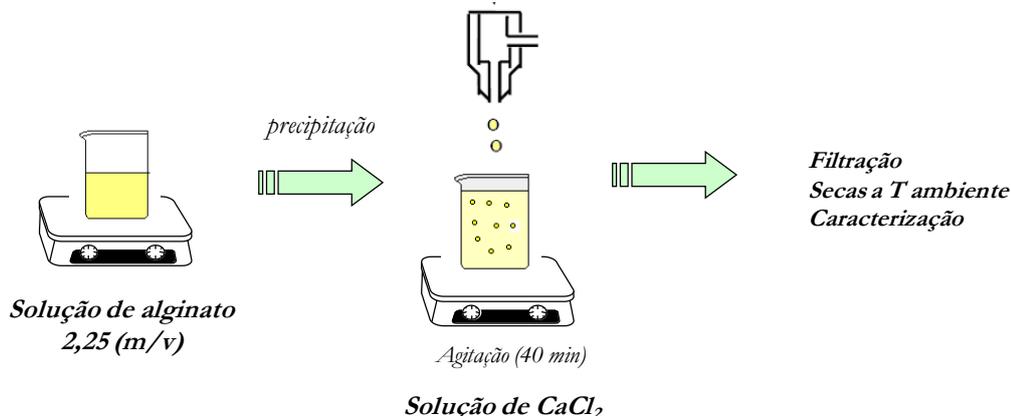


Figura 3 – Esquema de formação das micropartículas de alginato via técnica de gelatinização iônica.

Após a obtenção das micropartículas geleificadas, estas foram filtradas, posteriormente lavadas com água destilada para eliminação do excesso de cloreto de cálcio, secas à temperatura ambiente e foram caracterizadas como descrito anteriormente. O aspecto das micropartículas ao final do processo está representado nas Figuras 4 e 5.

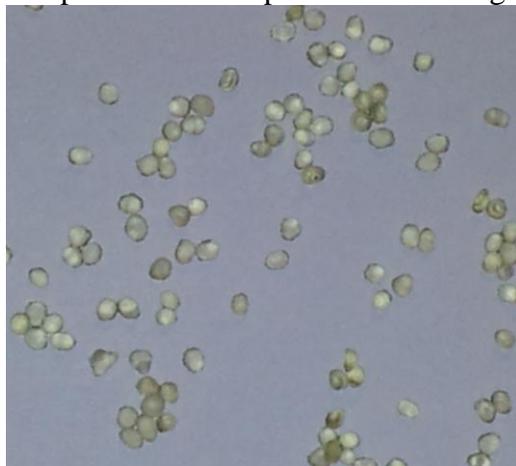


Figura 4 – Fotografia para as micropartículas de alginato de sódio reticuladas em solução de CaCl₂ 1,0 mol.L⁻¹.

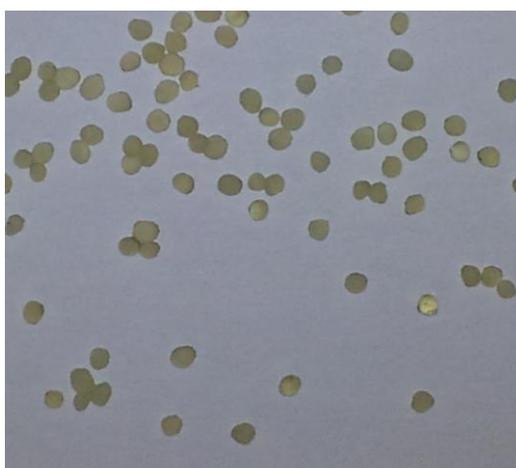


Figura 5 – Fotografia para as micropartículas de alginato de sódio reticuladas em solução de CaCl₂ 1,0 mol.L⁻¹.

5.2 Morfologia das micropartículas

A microscopia eletrônica de varredura fornece informações sobre as características morfológicas das micropartículas como a presença de fissuras e poros, permitindo uma análise rápida e direta de eficiência do processo de preparação das micropartículas.

As imagens de microscopia eletrônica de varredura revelam a partir de uma população mista de micropartículas, o diâmetro médio e permite visualizar o aspecto geral das mesmas. Para a realização das análises, amostras de micropartículas foram colocadas sobre suportes, sendo recobertas com uma camada de um material condutor (película de ouro) e posteriormente analisadas.

A morfologia externa e a porosidade das micropartículas de alginato de sódio reticuladas nas soluções de cloreto de cálcio com concentrações de 1,0 mol.L⁻¹ e 2,0 mol.L⁻¹ foram analisadas pela microscopia eletrônica de varredura e são ilustrados na Figura 6 e 7, respectivamente.

A análise da morfologia externa revelou o formato esférico das micropartículas obtidas neste estudo. Observa-se também que a superfície externa das micropartículas é rugosa, sem a presença de fissuras ou porosidade aparente. As análises do interior das micropartículas, como mostra a Figura 8, demonstram que as mesmas são densas e sem a presença de porosidade. Superfícies rugosas favorecem maior facilidade de incorporação de compostos com interesse farmacológico e/ou industrial.

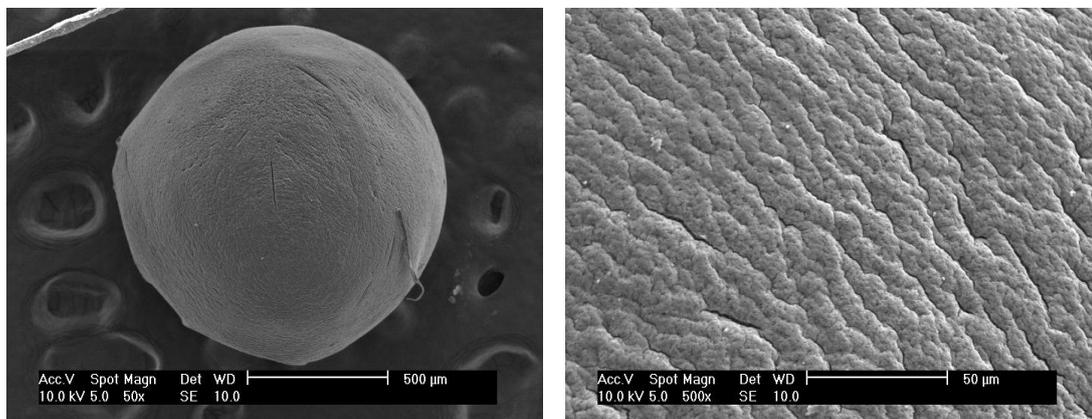


Figura 6 - Morfologia externa da micropartícula de alginato de sódio reticulada em solução de cloreto de cálcio com concentração de 1,0 mol.L⁻¹.

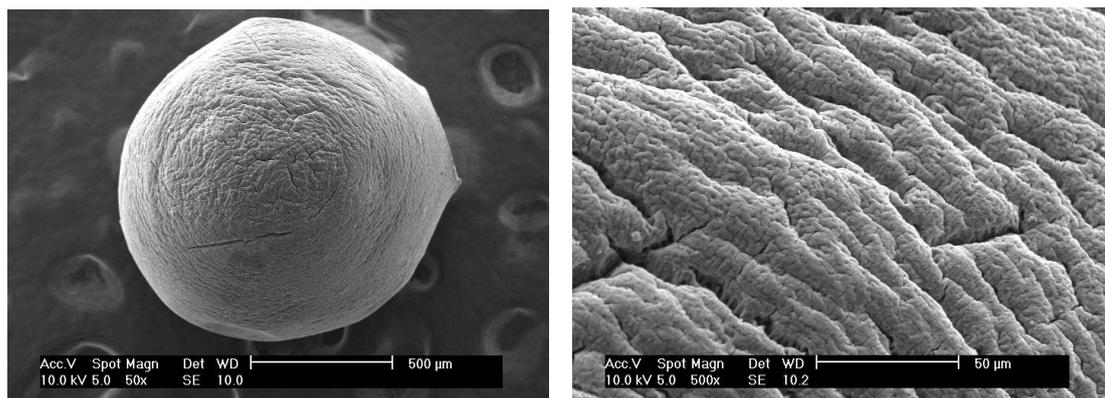


Figura 7 - Morfologia externa da micropartícula de alginato de sódio reticulada em solução de cloreto de cálcio com concentração de 2,0 mol.L⁻¹.

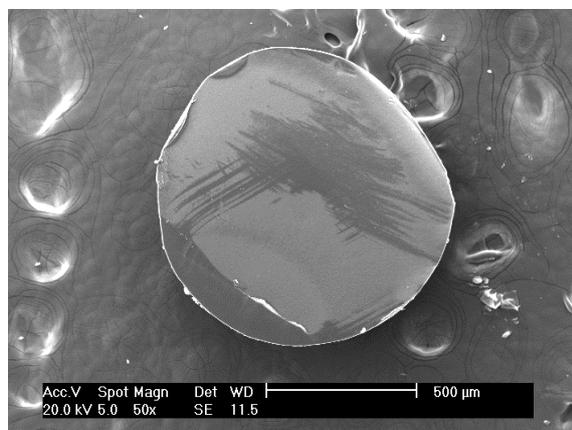


Figura 8 - Morfologia interna da micropartícula de alginato de sódio reticulada em solução de cloreto de cálcio com concentração de 2,0 mol.L⁻¹.

A partir de medidas das secções transversais, observa-se que o tamanho médio das micropartículas obtidas com o uso de solução de CaCl_2 $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ é de $725 \pm 10 \mu\text{m}$ e para as micropartículas obtidas com o uso de solução de CaCl_2 $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ é de $710 \pm 10 \mu\text{m}$. O tamanho das micropartículas produzidas em solução de CaCl_2 $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ é menor uma vez que uma maior concentração de Ca^{2+} na solução favorece a formação de uma rede polimérica mais compacta.

A partir da análise elementar via sonda EDS, consegue-se analisar a superfície das micropartículas obtidas. O resultado da análise está apresentado na Figura 9.

A partir da análise, observa-se que a superfície das micropartículas apresenta o íon Ca^{2+} . À medida que a concentração do íon Ca^{2+} aumenta na solução de precipitação, foi observado que sua concentração também aumenta na superfície das micropartículas geradas.

Este resultado indica que a rede polimérica formada na solução de CaCl_2 $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ apresenta maior nível de reticulação, pois possui 52% do íon Ca^{2+} em sua composição, uma porcentagem maior que a das micropartículas preparadas na solução de cloreto de cálcio $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ (49,1%).

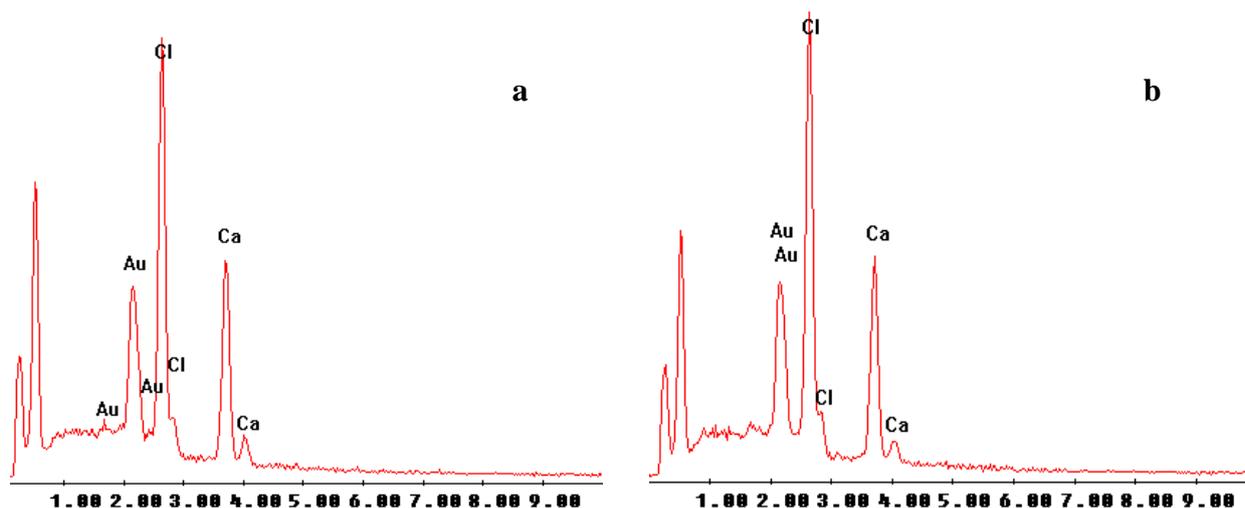


Figura 9 – Análise de EDS para micropartículas: (a) preparadas em solução de CaCl_2 $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ e (b) solução de CaCl_2 $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$.

5.3 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)

A espectroscopia no infravermelho consiste basicamente na interação da radiação infravermelho com a matéria, fornecendo informações sobre vibrações moleculares presentes no material. A transformada de Fourier da espectroscopia no infravermelho oferece uma alta razão entre sinal/ruído, conforme mostrado na Figura 10, sendo um método analítico padrão, frequentemente usado para caracterizar a estrutura de polímeros (PASQUINI, 2003; Carneiro, 2004).

O principal objetivo desta técnica é determinar os diferentes grupos funcionais presentes em um dado material. Isto é possível já que o espectro é obtido pela passagem da radiação pela amostra, registrando assim, os comprimentos de onda para os quais as bandas de absorção aparecem. As bandas geradas pela absorção da radiação são convertidas em movimentos específicos das ligações químicas, caracterizando desta forma, tal material enquanto estrutura. (ÖZDEMIR *et al.*, 2004; SKOOG *et al.*, 2002)

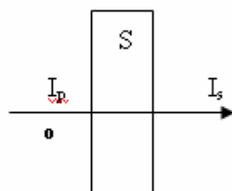


Figura 10 – Representação da técnica de transmissão por infravermelho. Fonte: Pasquini, 2003.

O espectro no infravermelho obtido para o alginato de sódio (Figura 11a), na faixa de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, mostra dois picos em 1611 e 1415 cm^{-1} os quais são atribuídos aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxilato livre, respectivamente. A banda em 1031 cm^{-1} refere-se ao estiramento C–O–C e a banda em 820 cm^{-1} ao estiramento C–O, relativo aos ácidos manurônico e gulorônico como registrado por Huang *et al.* (1999) e Yeom *et al.* (1998).

A partir da análise dos espectros obtidos para as micropartículas reticuladas com o íon Ca^{2+} , observou-se que o aspecto geral do espectro não se altera significativamente, sendo apenas observados deslocamentos nos valores obtidos. Nos espectros das micropartículas contendo cálcio, observou-se que a banda referente ao íon carboxilato (COO^-), tem seu valor deslocado de 1611 cm^{-1} para 1636 cm^{-1} , e a banda referente ao grupo OH do alginato de sódio é deslocada de 3242 cm^{-1} para 3337 cm^{-1} . Estes deslocamentos devem-se a interação do alginato de sódio com Ca^{2+} gerando uma nova estrutura reticulada.

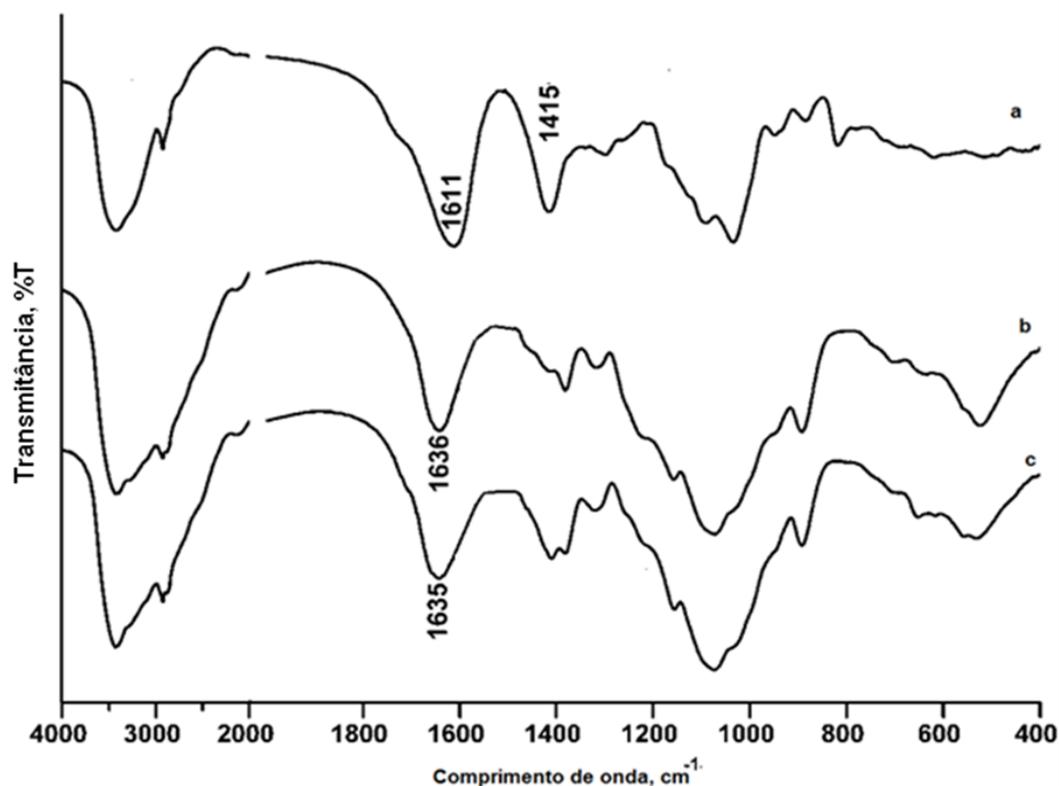


Figura 11 – Espectro de infravermelho para o (a) alginato de sódio, (b) micropartícula em CaCl_2 $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ e (c) micropartícula em CaCl_2 $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$, obtidos em pastilhas de KBr.

Análises termogravimétricas (TGA)

A termogravimetria é uma técnica que se baseia na medida de perda de massa de uma determinada amostra em função da temperatura ou do tempo. Os termogramas, bem como as curvas originadas pela primeira derivada (dTG), fornecem informações importantes sobre a estabilidade térmica do material analisado (SKOOG *et al.*, 2002).

A Figura 12 mostra os termogramas para a análise termogravimétrica e termogravimétrica diferencial, para o alginato de sódio e para as micropartículas desenvolvidas. De maneira geral, a partir das análises dos termogramas, evidenciam-se três estágios de perda de massa. O primeiro estágio em torno de 70°C a 110°C (10% de perda de massa) e o segundo estágio por volta de 120°C a 210°C (20% de perda de massa), estão relacionados com perda de umidade residual ligada ao polissacarídeo e água mais internamente ligada a estrutura do alginato de sódio, respectivamente. Uma vez que os polissacarídeos possuem muitos grupos OH em sua estrutura, a existência de ligações de hidrogênio com a água é favorecida e corresponde a perdas características da amostra.

O terceiro estágio, que ocorre a partir de 400°C em todas as amostras está relacionado com a abertura do anel glicosídico do polissacarídeo, resultando em um evento de degradação térmica. Para o alginato de sódio, a degradação ocorre em 512°C (36% de perda de massa), para a micropartícula preparada em CaCl_2 1,0 mol.L⁻¹ em 528°C (34% de perda de massa) e para a micropartícula preparada em CaCl_2 2,0 mol.L⁻¹ em 547°C (30% de perda de massa). Observa-se que com o aumento da concentração de cálcio nas amostras, há um aumento na estabilidade térmica.

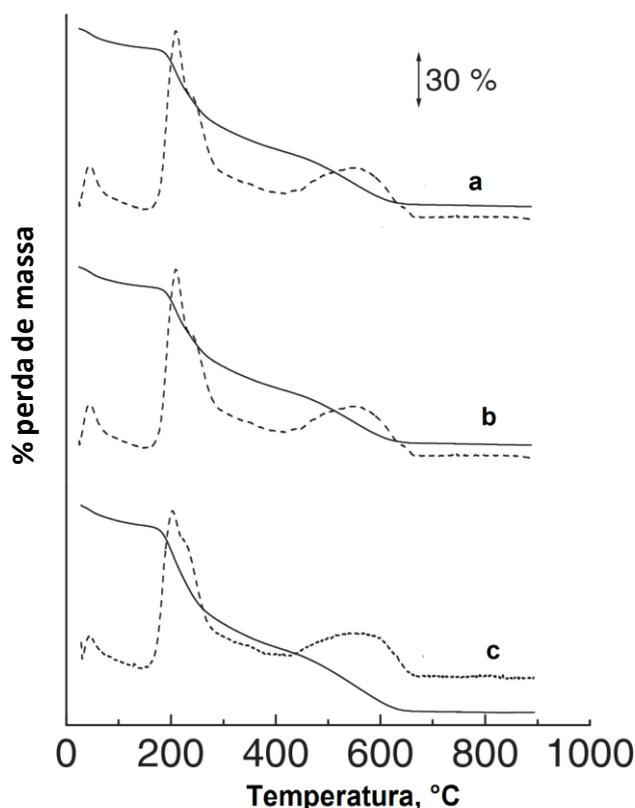


Figura 12 – Análise termogravimétrica (—) e análise termogravimétrica diferencial (- - -) para o (a) alginato de sódio, (b) micropartícula em CaCl_2 1,0 mol.L⁻¹ e (c) micropartícula em CaCl_2 2,0 mol.L⁻¹.

Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Quando um material sente mudanças no seu estado físico, tais como fusão ou transição de uma forma cristalina para outra ou quando reage quimicamente, uma quantidade de calor esta envolvida no processo.

A técnica de calorimetria diferencial de varredura (DSC) é empregada para determinar a entalpia deste processo. O processo consiste no aquecimento de uma amostra sendo que a temperatura tem um aumento linear em função do tempo.

De maneira geral, observam-se dois eventos nos gráficos representados na Figura 13 para todas as amostras: o primeiro endotérmico, referente à desumidificação das amostras analisadas (em torno de 100°C) e o segundo exotérmico, por volta de 250 °C, referente à degradação do anel glicosídico presente na estrutura do alginato. À medida que a reticulação acontece, a amostra torna-se mais estável termicamente. Os dados obtidos por esta análise estão em concordância com os dados obtidos por TGA.

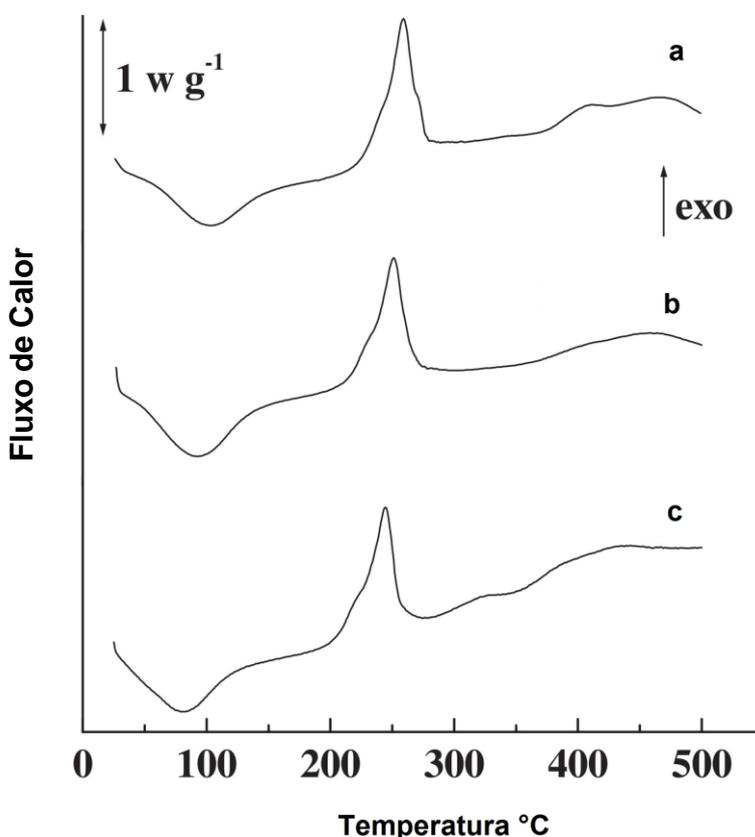


Figura 13 – Calorimetria diferencial de varredura para o (a) alginato de sódio, (b) micropartícula em CaCl_2 1,0 mol.L^{-1} e (c) micropartícula em CaCl_2 2,0 mol.L^{-1} .

Determinação do grau de intumescimento:

O intumescimento é descrito como o aumento do volume do polímero quando está imerso em um determinado solvente. No caso deste estudo, o solvente é a água que penetra gradualmente na micropartícula de alginato de cálcio formando um gel hidratado. O grau de intumescimento reflete a interação solvente-polímero e o grau de reticulação do polímero. A

partir dessa hidratação, a matriz polimérica aumenta de tamanho gerando poros e facilitando processos de liberação de fármacos (XU *et al.*, 2007)

Diversos parâmetros fisiológicos, como o pH, podem influenciar no valor do grau de intumescimento. De acordo com o valor de pH, as micropartículas de alginato de sódio apresentaram diferentes graus de intumescimento, e através da Equação (1) foi possível determiná-los.

O grau de intumescimento (%GI) das micropartículas foi realizado em duas soluções que simulam o pH do intestino delgado (6,8) e do estômago (1,2).

Em pH 6,8 (Figura 14), o valor Máximo (%GI) das micropartículas reticuladas em soluções de cloreto de cálcio $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ foi de 1078 % em 70 min. A partir deste ponto, esta amostra dissolve-se por completo na forma de um gel viscoso. Neste mesmo pH, as micropartículas reticuladas em soluções de cloreto de cálcio $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ foi de 1141 % em 90 min, uma vez que esta está mais reticulada, suporta mais a influência do tampão. Estas amostras dissolvem-se depois deste tempo, porém de maneira mais lenta para a solução de $\text{CaCl}_2 2,0 \text{ mol.L}^{-1}$.

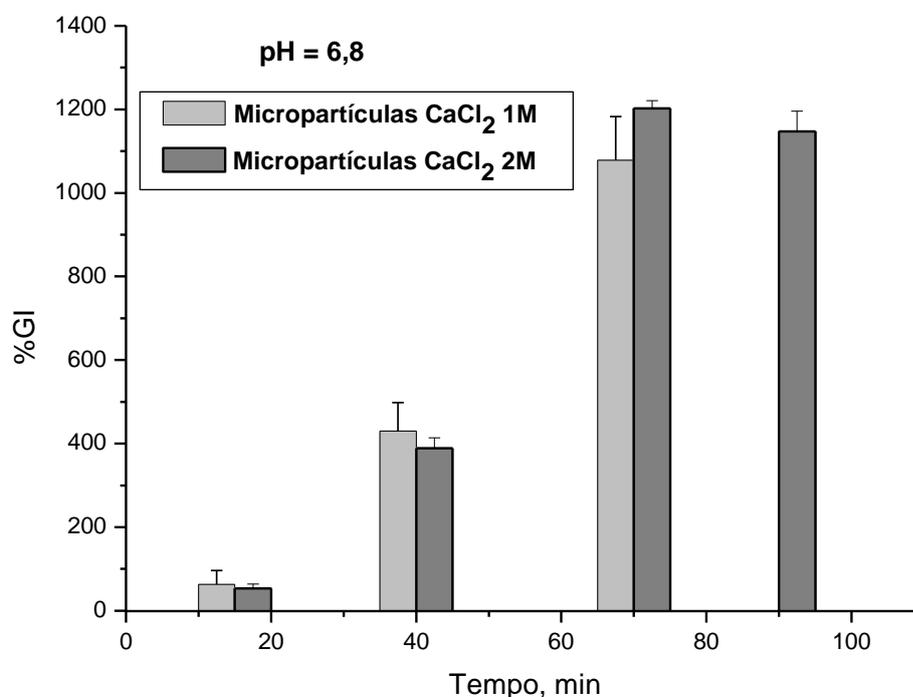


Figura 14 – Grau de intumescimento das amostras em pH 6,8.

Este fato ocorre, uma vez que o alginato reticulado com cálcio neste pH, sofre a quebra da ligações existentes entre os íons COO^- do alginato e os íons Ca^{2+} . Desta forma, a quantidade de grupos negativamente carregados aumenta na superfície do gel. A repulsão eletrostática entre eles faz com que canais comecem a existir na amostra e desta forma a micropartícula intumesce.

Já em pH 1,2, os valores encontrados foram de 15% para as das micropartículas reticuladas em soluções de cloreto de cálcio $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ e 11% para as micropartículas reticuladas em soluções de cloreto de cálcio $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ após o contato com a solução por 24h.

Abaixo de pH 2,0 os íons carboxilatos protonam-se e a amostra não tem uma tendência a intumescer.

Assim, as micropartículas de alginato de sódio apresentam alto grau de intumescimento em pH 6,8, podendo ser melhor utilizadas para a microencapsulação de um princípio ativo, formando um sistema de liberação controlada de fármaco neste pH.

6. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, foi possível perceber que as micropartículas de alginato de sódio foram obtidas de forma eficiente, por meio de um método simples que dispensa a utilização de equipamentos sofisticados. As amostras apresentaram a superfície externa rugosa, com o interior denso, sem fissuras ou porosidade aparente, evidenciando o seu possível uso para o processo de microencapsulação.

Os resultados das análises estão em concordância, uma vez que o aumento da concentração de Ca^{2+} na solução de precipitação também ocasiona o aumento da concentração deste íon na estrutura das micropartículas, resultando em uma maior compactação da rede polimérica e, por consequência, diminuindo sua mobilidade química e aumentando sua estabilidade térmica.

Além de serem termicamente estáveis, as micropartículas possuem um alto grau de intumescimento em pH 6,8, o que potencializa o seu uso para o microencapsulamento de fármacos. Por não intumescerem em pH 1,2 o fármaco pode passar pelo estômago sem ser deteriorado e chegar até o intestino delgado, que é onde há maior absorção do princípio ativo. Um exemplo é o ácido acetilsalicílico, que hidrolisa em meio ácido. Ao ser encapsulado a sua eficiência é mais garantida, uma vez que não sofrerá influência da acidez do estômago, podendo ser absorvido no intestino delgado.

Assim, este estudo mostrou que as micropartículas de alginato de sódio desenvolvidas podem ser utilizadas como encapsulante de princípios ativos em um sistema de liberação de fármacos e que as melhores características apresentadas para este fim, se encontram nas micropartículas preparadas em solução de CaCl_2 2,0 mol.L⁻¹.

REFERÊNCIAS

- BALASSA, L. L.; FANGER, G. O. **Microencapsulation in food Industry**. CRC Critical Reviews in Food Technology, 1971, v. 2, p. 245-265.
- CARNEIRO Jr, S. V. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. UFSCar/DEMa. São Carlos/SP. Editora ArtLider, 2004.
- DRAGET, K. I.; SMIDSRØD, O.; SKJÅK-BRÆK, G. S. **Alginates from Algae**. In: Polysaccharides and Polyamides in the Food Industry, Ed. STEINBÜCHEL, A., RHEE, S. K., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, p. 1 – 30, 2005.
- DZIEZAK, J. D. **Microencapsulation and encapsulated ingredients**. Food Technology, 42, 4, p. 136-48, 1988.
- ENGELHARDT, J. et al. **Natcol Quaterly Information Bulletin**, v. 2, p. 4-10, 1988.

- GEORGE, M.; ABRAHAM, T.E. **Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs.** *J. Control Release*, v. 114, p. 1–14, 2006.
- GOUBET, I.; LEOUERE, J. L.; VOILLEY, A. J. **Retention of aroma compounds by carbohydrates: influence of their physicochemical characteristics and their physical state – a review.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 46, p. 1981-1990, 1998.
- GUAN, H.; CHI, D.; YU, J.; LI, H. **Encapsulated ecdysone by internal gelation of alginate microspheres for controlling its release and photostability.** *Chemical Engineering Journal*, v. 168, p. 94-101, 2011.
- HAUG, A. **Fractionation of alginic acid.** *Acta Chem. Scand*, v. 13, p. 601–603, 1959.
- HUANG, R.Y.M.; PAL, R.; MOON, G.Y. **Characteristics of sodium alginate membranes for the pervaporation dehydration of ethanol – water and isopropanol – water mixtures.** *J. Membrane Sci.* 160, p. 101-113, 1999.
- LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. **Alginate: Properties and biomedical applications.** *Progress in Polymer Science* 37, p. 106-126, 2012.
- ÖZDEMİR, D.; ÖZTÜRK, B. **Genetic Multivariate Calibration Methods for Near Infrared (NIR) Spectroscopic Determination of Complex Mixtures.** *Turk J. Chem*, v. 28, p. 497- 514, 2004.
- PASQUALIM, P.; CULTI, T. A.; KAMINSKI, G. A. T.; FIN, M. T.; SASSO, D. G. B.; COSTA, C. K.; MIGUEL, M. D.; FUJIWARA, G. N.; RODRIGUES, B. H.; ZANIN, S. M. W. **Microcapsulas de alginato de cálcio e óleo vegetal pela técnica de gelificação iônica: um estudo de capacidade de encapsulamento e aplicação dermatológica.** *Visão Acadêmica*, v. 11, p. 23-37, 2010.
- PASQUINI, C. **Near Infrared Spectroscopy: Fundamentals, Practical Aspects and Analytical Applications.** *Journal of the Brazilian Chemical Society*, São Paulo, v.14, n. 2, p.198-219, 2003.
- RASTOGI, R.; SULTYANA, Y.; AQIL, M.; ALI, A.; KUMAR, S.; CHUTTANI, K.; MISHRA, A. K. **Alginate microspheres of isoniazid for oral sustained drug delivery.** *International Journal of Pharmaceutics* 334, p. 71-77, 2007.
- RINAUDO, M. **Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials.** *Polym. Int.*, v. 57, p. 397-430, 2008.
- SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípio de análise instrumental.** 5º Ed. São Paulo. Artmed Editora S.A, p. 342-360, 2002.
- SOUZA, K.V; ZAMORA, P. P.; ZAWADZKI, S. F. **Imobilização de ferro (II) em matriz de alginato e sua utilização na degradação de corantes têxteis por processos fenton.** *Química Nova*, v. 31, p. 1145-1149, 2008.
- SPARKS, R. E. **Microencapsulation.** In: Kirk – Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3 ed. John Wiley and Sons, New York, v. 15, p. 470, 1981.
- TONNESEN, H.H.; KARLSEN, J. **Alginate in drug delivery systems.** *Drug Dev. Ind. Pharm*, v. 28, p. 621–630, 2002.
- XU, Y.; ZHAN, C.; FAN, L.; WANG, L.; ZHENG, H. **Preparation of dual crosslinked alginate–chitosan blend gel beads and in vitro controlled release in oral site-specific drug delivery system.** *Int. J. Pharm.*, v. 336, 329–337, 2007.
- YEOM, C. K.; LEE, K.H. **Characterization of sodium alginate membrane crosslinked with glutaraldehyde in pervaporation separation.** *J. Appl. Polym. Sci*, v. 67, p. 209-219, 1998.