



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

RAFAEL BARBOSA VASCONCELOS

**OBTENÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA PELA
TÉCNICA DE RETICULAÇÃO POLIMÉRICA INTERFACIAL
USANDO TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO**

CUITÉ – PB

2019

RAFAEL BARBOSA VASCONCELOS

**OBTENÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA PELA
TÉCNICA DE RETICULAÇÃO POLIMÉRICA INTERFACIAL
USANDO TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

CUITÉ-PB

2019

V331o Vasconcelos, Rafael Barbosa.
Obtenção de micropartículas de quitosana pela técnica de reticulação polimérica interfacial usando trimetafosfato de sódio / Rafael Barbosa Vasconcelos. – Cuité, 2019.
39 f.: il. color

Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2019.
"Orientação: Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior".
Referências.

1. Quitosana. 2. Trimetafosfato de Sódio. 3. Micropartículas. 4. Reticulação Polimérica Interfacial. I. Nagashima Júnior, Toshiyuki. II. Título.

CDU 677.473(043)

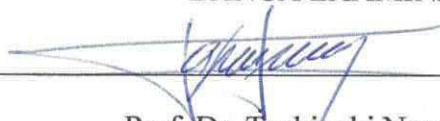
RAFAEL BARBOSA VASCONCELOS

**OBTENÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE
RETICULAÇÃO POLIMÉRICA INTERFACIAL USANDO TRIMETAFOSFATO DE
SÓDIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da
Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título
de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 11 de junho de 2019.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior
UFCG
Orientador



Prof. Dr.ª Júlia Beatriz Pereira de Souza.
UFCG
Examinadora



Prof. Dr.ª Francinalva Dantas de Medeiros
UFCG
Examinadora

Cuité/PB

2019

Dedico este trabalho aos meus pais e avós que sempre me apoiaram em todos os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo presente maravilhoso que é a vida e por despertar em mim uma fé e força para seguir em frente diante dos desafios.

A Janaina Jacinta Barbosa Vasconcelos e Rômulo Meira Vasconcelos meus pais. Hoje escrevo essa mensagem para agradecer por tudo que fizeram e ainda fazem por mim. Obrigado por me ensinarem a caminhar e assim poder seguir meus próprios passos. Pela educação que me deram e por sempre estarem ao meu lado, tanto nas alegrias como nos momentos difíceis. Em especial aos meus avós por sempre me apoiarem e me alimentar com seu amor. Aos meus Tios Alessandro Barbosa e Antônio Vladimir Barbosa por toda ajuda, esforços não medidos e ensinamentos.

Aos meus irmãos: Gabriel Barbosa Vasconcelos e Daniel Barbosa Vasconcelos

Aos meus primos: Paulo Felipe Vasconcelos, Renata Vasconcelos, Vinicius Barbosa, Vagner Barbosa, Victor Barbosa.

A toda família Barbosa e Vasconcelos, devo tudo o que sou.

Ao meu orientador Toshiyuki Nagashima Junior pela sensibilidade e apoio prestado, por ter me incentivado a ir além e me fazer adquirir novos conhecimentos também por ter acreditado no meu potencial. Bem como não posso esquecer a sua grande contribuição para o meu crescimento e desenvolvimento enquanto aluno. Foi um prazer tê-lo por perto.

A Rafaela Santos por todo o amor, paciência e companheirismo durante esse tempo.

Aos amigos e parceiros de longa data: Girrard Nayef, Raid Nayef, Hafid Rached, Michael Lucas.

Aos colegas de curso e companheiros de jornada um abraço fraterno por todos os momentos vividos.

Aos meus professores que serviram de exemplo inspiração e me abriram os olhos para novos horizontes minha eterna gratidão.

Ao Coordenador do CERTBIO Marcus Vinicius Lia Fook por ter disponibilizado a quitosana para realização desta pesquisa.

Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu. Tempo de plantar e tempo de colher o que se plantou.

Eclesiastes 3, 1-2

RESUMO

A quitosana é um biopolímero natural derivado da desacetilação alcalina da quitina um polímero extraído do exoesqueleto de crustáceos como o caranguejo e o camarão, a quitosana tem sido usada como matriz de micropartículas e sistemas reticulados para imobilização e liberação de fármacos conferindo estabilidade, segurança e eficácia, a microencapsulação é definida como a tecnologia de revestimento de produtos ativos, estes produtos são encapsulados em camadas poliméricas que podem vir a liberar o material sob condições específicas e, ainda em taxas controladas de velocidade e quantidade, mediante do desenvolvimento de microesferas ou microcápsulas. As vantagens deste biopolímero em relação aos outros polissacarídeos correspondem a sua não toxicidade e biodegradabilidade além de ser um produto de fácil obtenção e de baixo custo. O presente trabalho teve como objetivo a produção de micropartículas de quitosana pelo método da reticulação polimérica interfacial usando o trimetafosfato de sódio como agente reticulante, também se tratou de um estudo de pré-formulação, constituindo diferentes concentrações de polímero, agente reticulante e duas velocidades de agitação, tudo para melhor avaliar se possui relação direta com o tamanho das micropartículas. A partir deste método foram produzidas micropartículas que mantiveram o formato esférico e um aspecto superficial enrugado variando apenas de tamanho conforme a formulação, foi visto que parâmetros como concentração do agente reticulante e velocidade de agitação, influenciaram no tamanho das micropartículas. Concluindo que com a reticulação polimérica interfacial, através da utilização do trimetafosfato de sódio é possível a obtenção de micropartículas de quitosana.

Palavras-Chave: quitosana, trimetafosfato de sódio, micropartículas, reticulação polimérica interfacial.

ABSTRACT

Chitosan is a natural biopolymer derived from the alkaline deacetylation of chitin, a polymer extracted from the exoskeleton of crustaceans such as crab and shrimp, chitosan has been used as a matrix of microparticles and crosslinked systems for immobilization and drug release conferring stability, safety and efficacy, in that case, microencapsulation is defined as the coating technology of active products, these products are encapsulated in polymer layers which can release the material under specific conditions and, at controlled rates of speed and quantity, by the development of microspheres or microcapsules. The advantages of this biopolymer in relation to the other polysaccharides, it's about their non-toxicity and biodegradability, beyond being a product of easy obtaining and a low cost. The present work had like objective of producing microparticles of chitosan by the interfacial polymeric crosslinking method using sodium trimetaphosphate as a crosslinking agent. It was also a preformulation study, constituting different concentrations of polymer, crosslinking agent and two agitation, everything to better evaluate if it has direct relation with the size of the microparticles. From this method microparticles were produced which maintained the spherical shape and a wrinkled surface appearance varying in size only according to the formulation, it was seen that parameters such as concentration of the crosslinking agent and speed of agitation, influenced the size of the microparticles. Concluding that with the interfacial polymeric crosslinking, through the use of sodium trimetaphosphate it is possible to obtain chitosan microparticles.

Keywords: chitosan, sodium trimetaphosphate, microparticles, interfacial polymer reticulation.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% – Porcentagem

CH₃COOH– Acido acético

g – Gramas

h – Horas

mg – Miligramas

mL – Mililitros

NH₂ – Grupo amino

OH – Hidroxila

pH – Potencial hidrogeniônico

PM – Peso molecular

rpm – Rotação por minuto

Tins – Teor de insolúveis

µm – Micrômetros

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do copolímero quitosana.....	15
Figura 2 – Ilustração esquemática para a microencapsulação de compostos.....	19
Figura 3 – Estrutura química do trimetafosfato de sódio.....	20
Figura 4 – Microcápsula obtida pela formulação F1-A, objetiva de 20.....	25
Figura 5 – Microcápsula obtida pela formulação F1-B, objetiva de 20.....	26
Figura 6 – Microcápsula obtida pela formulação F1-A, objetiva de 40.....	26
Figura 7 – Microcápsula obtida pela formulação F1-B, objetiva de 40.....	27
Figura 8 – Microcápsula obtida pela formulação F2-A, objetiva de 20.....	28
Figura 9 – Microcápsula obtida pela formulação F2-B, objetiva de 20.....	28
Figura 10 – Microcápsula obtida pela formulação F2-B, objetiva de 40.....	29
Figura 11 – Microcápsula obtida pela formulação F2-A, objetiva de 40.....	29
Figura 12 – Microcápsula obtida pela formulação F3, objetiva de 20.....	30
Figura 13 – Microcápsula obtida pela formulação F3, objetiva de 40.....	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Composição das micropartículas produzidas pela técnica de reticulação polimérica interfacial.....	24
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
3.1 Quitosana.....	15
3.2 Sistemas microparticulados	18
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 Material	21
4.2 Método	22
4.3 Análise de micropartículas.....	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 Resultados morfológicos das micropartículas.....	24
5.2 Velocidades de agitação	31
6 CONCLUSÃO.....	32
7 REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A quitosana é um biopolímero biodegradável hidrofílico atóxico biocompatível derivado da desacetilação alcalina da quitina um polímero natural extraído do exoesqueleto de crustáceos como o caranguejo e o camarão. Sua estrutura é semelhante a celulose que também possui grupos hidroxila (OH), diferindo principalmente por seus grupos funcionais amino (NH₂) presentes na quitosana. (MENDES et al., 2011; MATTÉ; ROSA, 2013; LIMA, 2015).

As vantagens deste biopolímero em relação aos outros polissacarídeos são correspondentes a sua não toxicidade e biodegradabilidade. Por estas especificidades, a quitosana tem sido usada como matriz de micropartículas e sistemas reticulados para imobilização e liberação de fármacos. (NASCIMENTO et al., 2001; HEJAZI , AMIJI, 2003; GONÇALVES et al., 2005; CARDOSO, 2008; VILLANOVA et al., 2010; RIBEIRO 2014).

A partir de técnicas desenvolvidas nas últimas décadas foi possível conhecer a estrutura e a funcionalidade da quitosana, bem como a possibilidade de modificá-la quimicamente. Isso permite melhorar suas características para um determinado propósito. As pesquisas, realizadas principalmente na área de biomateriais, têm um lado positivo, pois a quitosana é proveniente de fonte renovável, principalmente em países com extenso litoral, como é o caso do Brasil, facilitando assim seu acesso, além de ser um material que o organismo humano elimina naturalmente (BARRETO, 2008). Entre as inúmeras aplicações da quitosana, podemos destacar seu uso, na área médica e de fármacos como exemplar, Mi et al., (1999), realizaram estudos sobre a quitosana aplicada na liberação controlada de fármacos.

As formas farmacêuticas mais usuais são as de administração oral, porém em alguns fármacos é comum a perda de atividade do fármaco, como consequência da degradação enzimática ou baixa absorção do princípio ativo no trato gastrointestinal (SANTOS et al., 2004; ALDERBORN, 2005).

A indústria farmacêutica vem buscando cada vez mais alternativas seguras e de baixo custo para a produção de medicamentos, com o objetivo de melhorar eficácia e diminuir dos efeitos indesejáveis na administração oral (CERA, 2001 apud FORMARIZ et al., 2005). Como solução tem sido apresentado variados sistemas de liberação de fármacos a fim de conduzir a cinética de liberação, melhorando a absorção, como também estabilidade e especificidade (SALTÃO; VEIGA, 2001; CARTAXO, 2011).

A diferença das formas farmacêuticas de taxa de liberação controlada em relação às formas farmacêuticas convencionais é que necessita de menos administração do medicamento ou menor número de doses (LYRA et al ., 2007). Sistemas farmacêuticos de liberação

controlada também possuem maior eficiência e menos toxicidade e maior comodidade para o paciente em relação às formas farmacêuticas convencionais melhorando a adesão ao tratamento (KUMAR, 2000; CARTAXO, 2011).

Entre estes sistemas de liberação de fármaco estão as micropartículas que são partículas sólidas com dimensões entre 1 a 1000 μm e podem ser classificadas em matrizes poliméricas denominadas microesferas ou por sistemas reservatórios denominados microcápsulas (SILVA et al., 2003; ROSSANEZI, 2008;).

Considerando o elevado consumo de medicamentos por toda a população, é sempre necessário o desenvolvimento de novas tecnologias farmacêuticas visando à saúde e qualidade de vida. A literatura científica não possui relatos sobre pesquisas de microcápsulas de quitosana utilizando o agente reticulante trimetafosfato de sódio, sendo esta uma pesquisa inédita. Além disso, trata-se de um produto de fácil obtenção e de baixo custo, se tornando uma boa opção para a indústria, como também possui propriedades de liberação controlada de fármaco, conferindo estabilidade, segurança e eficácia assim podendo minimizar os efeitos colaterais e estendendo a sua ação, as micropartículas obtidas possuem diversas aplicações podendo ser utilizadas para encapsulação de fragrâncias, pigmentos e ingredientes ativos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Produzir micropartículas de quitosana através do método de reticulação polimérica interfacial usando trimetafosfato de sódio como agente reticulante.

2.2 Objetivos específicos

- Estudar a formulação constituindo diferentes concentrações do reticulante e do polímero e diferentes velocidades de agitação para saber se tem relação direta com o tamanho das microcápsulas;
- caracterizar as micropartículas obtidas quanto à morfologia e granulometria.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

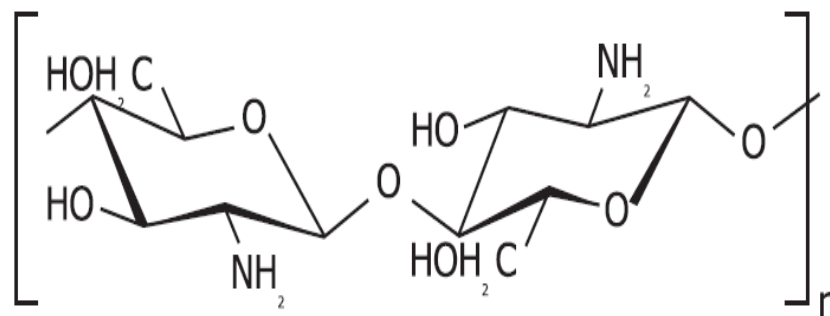
3.1 Quitosana

Os polímeros de origem natural são abundantes e seus produtos de decomposição por ação biológica são biocompatíveis e atóxicos, o que os torna estáveis para utilização na formação de biomateriais. Além disso, apresentam baixo custo e são obtidos de fontes renováveis, entretanto devido aos processos de extração para obtenção dos mesmos e a variação da qualidade da matéria-prima, sua purificação pode se mostrar um tanto complexa. (ANGELOVA; HUNKELER, 1999; PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

A variabilidade da matéria-prima pode ocorrer, com relação às espécies biológicas das quais se extrai o material inicial ou a região e o período da coleta, podem afetar as propriedades do produto final, observam-se com regularidade disparidades nas características dos polímeros naturais de lote a lote, sendo que os mesmos são extraídos de vários organismos vivos como algas, plantas, animais e microrganismos. (ANGELOVA; HUNKELER, 1999; PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Apesar disso, vários são os biopolímeros utilizados na fabricação de materiais com aplicações biomédicas, tendo destaque os polissacarídeos como quitosana, alginato, goma xantana, ácido hialurônico e pectina. (SIONKOWSKA, 2011).

A quitosana é um aminopolissacarídeo linear, resultado da substituição parcial dos Grupos N-acetila presentes na quitina, em presença de solução alcalina. Quando o grau de desacetilação é maior ou igual a 50%, o produto é denominado quitosana, sua estrutura química é formada pelos copolímeros β -(1,4) -2-amino 2-desoxi-D-glicose e β -(1,4) - 2-acetamida 2-desoxi-D-glicose com a presença do grupo amino e grupos hidroxila primário e secundário (Figura 1). (TORRES et al., 2005; BARRETO, 2008; SILVA, 2014).

Figura 1 - Estrutura química do copolímero quitosana



Fonte: MATTÉ; ROSA, 2013.

A quitina é insolúvel em solução aquosa e em solventes orgânicos por causa de sua propriedade de alta cristalinidade, após modificações químicas, ou seja, sua desacetilação dando origem a quitosana facilmente dissolvida em soluções ácidas, em função da protonação dos seus grupos amínicos livres. Também é importante observar o grau de desacetilação, massa molar e o conteúdo de impurezas que dependem das fontes naturais da matéria-prima e dos métodos de preparação. (FURUSAKI et al., 1996; BARRETO, 2008). Durante o processo de obtenção da quitosana, os grupos acetamido da quitina, são transformados parcialmente em grupos amino ($-NH_2$) ao longo da cadeia polimérica, este processo ocorre através de reações de hidrólise ácida ou básica (KURITA, 2001; EINBU; GRADALEN; VARUM, 2007; STULZER, 2008).

As soluções de quitosana, adquiridas por procedimentos simples de solubilização, frequentemente possuem propriedades hidrofílicas (grupos amino). A partir das modificações em sua disposição, elas podem intensificar a sua natureza hidrofílica, por desacetilação com o emprego de bases, ou começar a apresentar propriedades hidrofóbicas (TORRES, 2006; BARRETO, 2008).

O biopolímero é identificado como uma base fraca, sendo insolúvel em água e solventes orgânicos, entretanto, é solúvel em soluções ácidas diluídas $pH < 6,5$, ocorrendo a modificação das unidades glicosaminas para forma solúvel $R-NH_3^+$. Sob influência de soluções alcalinas ou poliânions sofre precipitação. Apresenta além de tudo a possibilidade de formar gel em baixos valores de pH . No mercado é encontrado na forma de flocos secos, solução e pó fino, o seu peso molecular varia em média entre 3.800 e 2.000.000 Dalton e o grau de desacetilação de 66 a 95 %. Estes parâmetros, acrescentados do tamanho de partícula, densidade e viscosidade são considerados importantes fatores que influenciam nas características das formulações farmacêuticas. (SINHA et al., 2004; STULZER, 2008).

As vantagens deste biopolímero em relação aos outros polissacarídeos são correspondentes a sua não toxicidade e biodegradabilidade. Por estas especificidades, a quitosana tem sido usada como matriz de micropartículas e sistemas reticulados para imobilização e liberação de fármacos. (NASCIMENTO et al., 2001; HEJAZI e AMIJI, 2003; GONÇALVES et al., 2005; STULZER, 2008).

Além de possuir baixa toxicidade a quitosana também possui importantes propriedades biológicas tais como, hipoalergenicidade, propriedades anticoagulantes e antibacterianas (JANEGITZ et al., 2007; SILVA, 2014). “A atividade antimicrobiana está relacionado à presença de grupos amínicos que, uma vez em contato com os fluidos fisiológicos,

provavelmente são protonados e se ligam a grupos aniônicos dos microrganismos, resultando na aglutinação das células microbianas e inibição do crescimento.” (SILVA, 2014).

A quitosana pode ser alterada fisicamente tornando-se um biomaterial versátil sendo uma grande vantagem, pois pode ser preparadas em diversas formas dependendo do objetivo pretendido tais como pós, flocos, membranas, esponjas entre outras (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009; SILVA, 2014).

A quitosana é um copolímero encontrado na natureza que pode ser utilizado na obtenção de nano e micropartículas. Além de possui vantagens por conferir mucoadesividade ao sistema, também vem se demonstrado ser capaz de abrir as tight junctions celulares, atuando como um promotor de absorção de fármacos através de membranas (SHAH et al., 2008; MORAIS, 2011; ISLAM et al., 2012; OLIVEIRA, 2016; GOMES, 2018).

O controle da liberação de fármacos encapsulados nas micropartículas, associado ao efeito mucoadesivo da quitosana é interessante, pois faz com que se prolongue o tempo de retenção da partícula em contato com a mucosa, prolongando a ação do fármaco encapsulado para um efeito terapêutico controlado (QUAN et al., 2008; ISLAM et al., 2012; OLIVEIRA, 2016; GOMES, 2018).

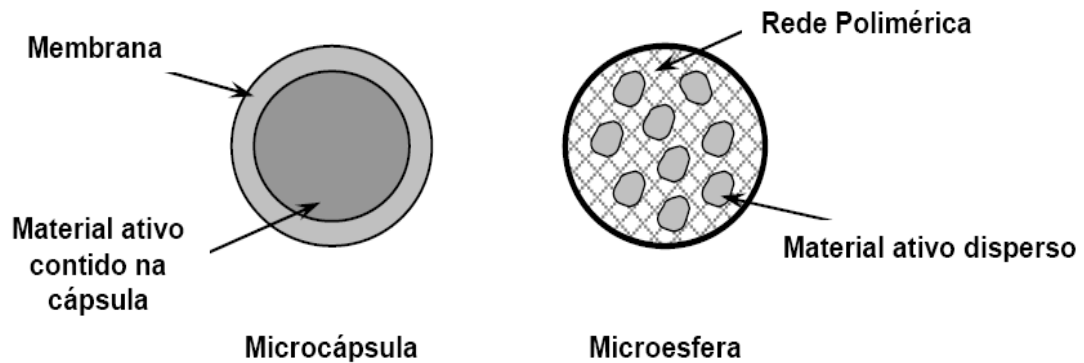
3.2 Sistemas microparticulados

A aplicação prática do conhecimento científico dos sistemas microparticulados, tem sido a base de inúmeras pesquisas na área farmacêutica ao longo dos últimos anos, com a finalidade do desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, também vem sendo bastante utilizada por diversas indústrias como a alimentícia, médica, agrícola, cosmética. Na indústria farmacêutica esta tecnologia tem diversos empregos: ocultar sabores e odores, modificação de líquidos em sólidos, isolando-os e preservando-os das condições do meio ambiente como luz, ar e umidade, limitando ou eliminando irritação gástrica ou efeitos adversos provocados por alguns fármacos, diminuição da volatilidade, administração de fármacos incompatíveis entre si na mesma formulação, aumento da qualidade de escoamento de pós, capacidade do manuseio de substâncias tóxicas. (SILVA et al., 2003; PIMENTEL et al., 2007; SILVA, 2013).

As micropartículas podem ser determinadas como partículas de tamanho de 1 a 1000 μm , que podem incluir um fármaco em sua disposição e são produzidos por métodos físicos, físico-químicos e químicos (HANS; LOWAN, 2002; STORPIRTIS et al., 2011). As micropartículas têm sido sugeridas como um novo sistema de liberação de fármaco, como artifício para conservar fármacos sensíveis a pH e luz, como também, ocultar propriedades organolépticas não desejáveis das abundantes substâncias (O' DONNEL; MCGINITY, 1997; SILVA, 2013).

A microencapsulação é definida como a tecnologia de revestimento de produtos ativos na forma de sólidos, líquidos ou até mesmo gasosos; estes produtos são encapsulados em camadas poliméricas que podem vir a liberar o material sob condições específicas e, ainda em taxas controladas de velocidade e quantidade, mediante do desenvolvimento de microesferas ou microcápsulas. (GIBBS; KERMASHA; MULLIGAN, 1999; HIRECH et al., 2003; MATTÉ; ROSA, 2013). As micropartículas são sistemas micrométricos que podem ser identificados de acordo com sua constituição (Figura 2) em microesferas que são sistemas matriciais monolíticos, e microcápsulas, que são sistemas reservatórios contendo uma substância ativa ou núcleo rodeado por uma membrana ou revestimento. (SILVA et al., 2003; PEREIRA et al., 2006; CARTAXO, 2011). Ambas têm sido aplicadas com êxito para uma grande finalidade de fármacos e substâncias bioativas, incluindo proteínas, enzimas, hormônios, e vacinas (COSTA, 2002; CARTAXO, 2011).

Figura 2-Ilustração esquemática para a microencapsulação de compostos



Fonte: MATTÉ; ROSA, 2013.

Abrangendo diferentes propósitos, entre elas a obtenção de produtos de liberação modificada, a microencapsulação de compostos é uma técnica tida como um método físico no qual um filme fino ou camada polimérica é aplicada para envolver sólidos, líquidos ou gases, isolando-os e preservando-os das condições do meio ambiente como luz, ar e umidade. Além disso, possibilita modificar líquidos em sólidos, convertendo as características do coloide ou da superfície dos materiais, favorecendo para o controle de liberação de fármacos e sua biodisponibilidade. A incorporação de fármacos nestes modelos pode ser determinada como um processo pelo qual se envolvem quantidades pequenas de uma substância farmacologicamente ativa com um filme polimérico (RÉ, 1998; PENG; ZHANG; KENNEDY, 2006; STULZER, 2008).

Várias técnicas são empregadas para fabricação de micropartículas poliméricas, entretanto a escolha da técnica depende das características e do tipo do polímero e para o uso escolhido (BAZZO et al., 2008). De acordo com Lourenço (2006) e Nagashima Jr et al. (2008) encontram-se vários métodos de obtenção de sistemas microparticulados que incluem métodos químicos e físicos, sendo que os métodos mais utilizados são coacervação, emulsificação, evaporação de solventes, difusão de solventes, técnicas de revestimento, extrusão e reticulação polimérica interfacial que é o mais utilizado para fabricação de microcápsulas. Na reticulação polimérica interfacial resume-se na obtenção de uma emulsão contendo o agente reticulante. Para produção da emulsão são utilizados dois líquidos imiscíveis como a água e óleo, na qual o polímero vai se encontrar solubilizado nas gotículas da fase dispersa.

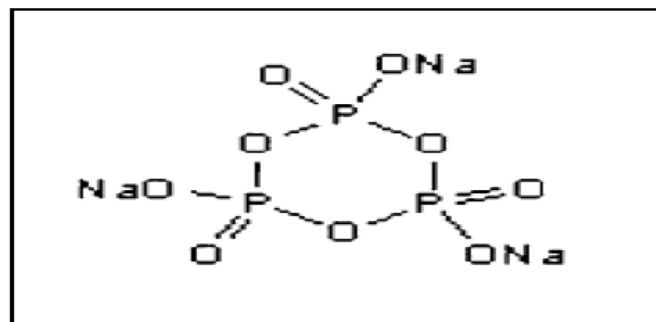
O agente reticulante é adicionado após a formação da emulsão (PARIOT; EDWARDS; ANDRY, 2000; CARTAXO, 2011). Após a introdução do agente reticulante é

formado a microcápsula proporcionada pela disposição do polímero na interface da gotícula (OLIVEIRA, 2006; CARTAXO, 2011). Os agentes reticulantes são moléculas de baixo peso molecular em grupos funcionais reativos que permite o processo de ligações inter ou intracadeias poliméricas, geralmente dispõem no mínimo dois grupos funcionais reativos para promover a formação das ligações entres as cadeias poliméricas. (COSTA JR; MANSUR, 2008). Os grupos funcionais dos polímeros como a hidroxila ou grupamentos amino interagem com os agentes de reticulação estabelecendo entrecruzamentos poliméricos insolúveis em água. (PAULINO, 2008).

São vários agentes de reticulação descritos na literatura, porém de acordo com Paulino (2008), alguns agentes reticulantes são prejudiciais ao meio ambiente e tóxicos a vida humana em particular o glutaraldeído e a epícloridrina por este motivo atualmente é mais usual o emprego de agentes reticulantes de natureza atóxica para o meio ambiente e também para o homem, possuindo características como a solubilidade em água como é o caso do trimetafosfato de sódio, ácidos dicarboxílicos e o tripolifosfato de sódio (PAULINO, 2008).

O trimetafosfato de sódio (Figura 3) que é obtido através da condensação do ácido fosfórico e o pirofosfato em altas temperaturas é caracterizado como um trifosfato cíclico (LACK et al., 2007; BEJENARIU et al., 2009). Sendo um agente reticulante que não oferece riscos a saúde como relatado na literatura, e também um sólido de baixa toxicidade sem efeitos adversos aos seres humanos é bastante utilizado na reticulação de amidos pela sua eficácia (GUI-JEI et al., 2006; FANG et al., 2008). De acordo com Dulong et al. (2004) e Autissier et al. (2010), o trimetafosfato de sódio não reage com grupos funcionais carboxílicos, a reticulação é formada pelos grupos hidroxila na constituição de ligações éster.

Figura 3- Estrutura química do trimetafosfato de sódio



Fonte: PAULA et al., 2011.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada nos laboratórios de ensino do Curso de Bacharelado em Farmácia da UFCG-CES.

4.1 Material

4.1.1. Matéria-prima:

- Quitosana: Produzida no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste – CERTBIO/UFCG, Campus Campina Grande que faz parte da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde.
- Cedida pelo Prof. Dr. Marcus Vinicius Lia Fook – Coordenador do CERTBIO.
- Grau de desacetilação: 91%, PM \geq 324 kda , Tins < 1%.

4.1.2. Equipamentos:

- Agitador magnético
- Balança Analítica
- Microscópio óptico

4.1.3. Solventes reagentes e outros materiais:

- Ácido acético
- Trimetafosfato de sódio
- Clorofórmio Clico-hexano 1:3
- Tween 80
- Água destilada

4.2 Método

Preparação das micropartículas de quitosana:

O método escolhido para a produção das micropartículas de quitosana foi à reticulação polimérica interfacial, sendo assim dividido em cinco etapas: preparação da fase aquosa, preparação da fase oleosa e a mistura das fases para obtenção emulsão e por último a adição do agente reticulante em seguida a etapa de lavagem.

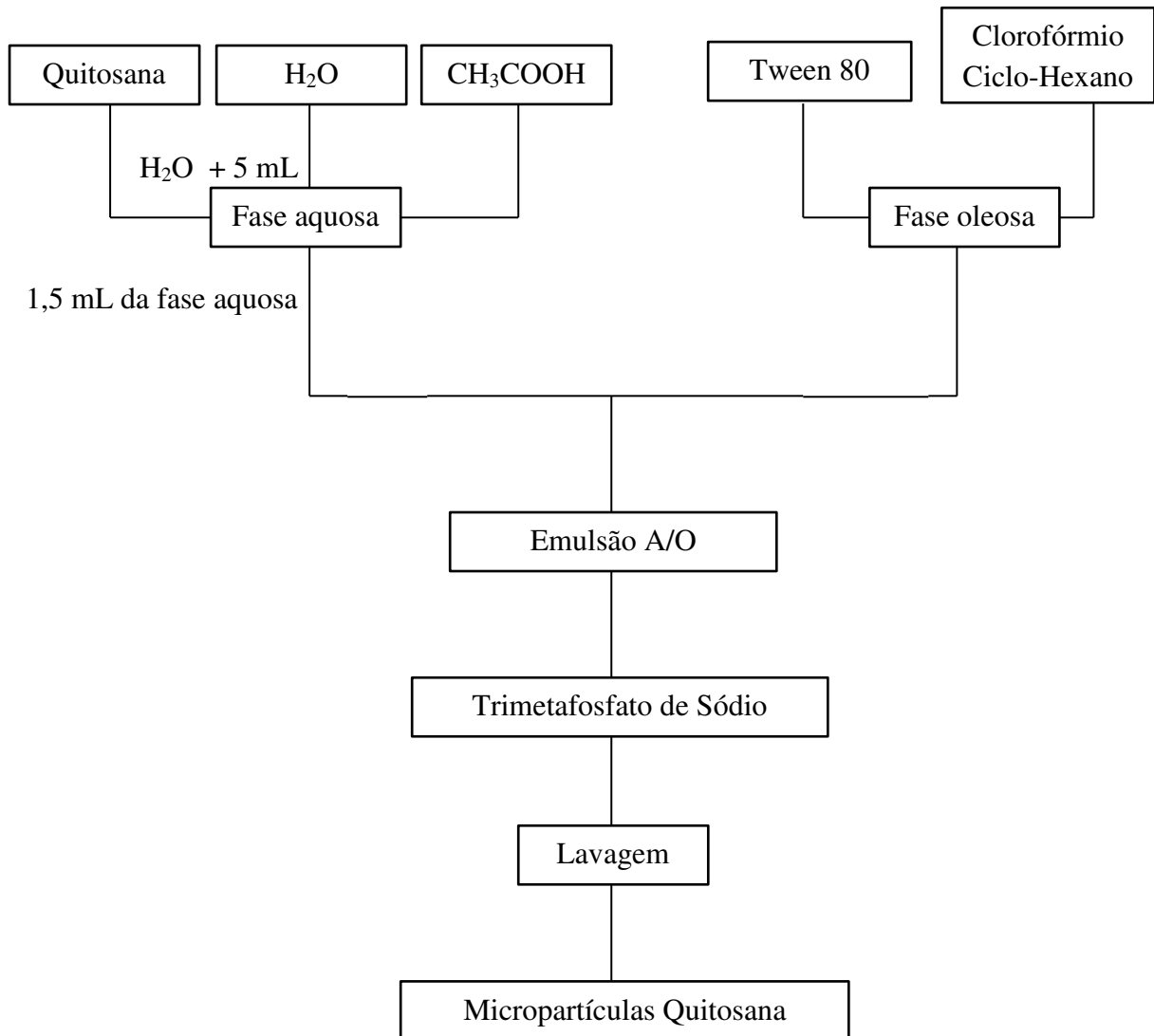
Inicialmente foram preparados à fase aquosa, em que 200 mg de quitosana, foram solubilizadas em 2,5 mL de ácido acético (5%) e 2,5 mL de água destilada, sob agitação magnética a temperatura ambiente. Posteriormente foi feito uma adição de 5 mL de água destilada para diminuir a viscosidade da solução. Em seguida, é preparada a fase oleosa utilizando 750 mg de polisorbato 80 e 15 mL de clorofórmio ciclo-hexano 1:3 sob agitação magnética até a obtenção da fase. Em seguida adicionou-se 1,5 mL da fase aquosa aos poucos, gota a gota na fase oleosa, obtendo uma emulsão água/óleo. Logo, foi colocado 100 mg do agente reticulante, o trimetafosfato de sódio, sob agitação por 7h. Feito isso, as micropartículas foram lavadas com água destilada e armazenadas. (Esquema 1).

Foram preparadas micropartículas de quitosana, variando-se a velocidade de agitação, concentração da quitosana e do trimetafosfato de sódio, metodologia adaptado de Cartaxo (2011).

4.3 Análise de micropartículas

Avaliação morfológica:

A morfologia das micropartículas de quitosana foi analisada por meio de microscopia óptica. Dessa forma, por observação microscópica da lâmina de micropartículas suspensas com lentes objetivas de 20 e 40 vezes. (CARTAXO, 2011).

Esquema 1: Fluxograma do processo de obtenção das micropartículas de quitosana

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Micropartículas de quitosana têm sido desenvolvidas com o intuito de aumentar a estabilidade e melhorar a biodisponibilidade dos fármacos encapsulados, além de controlar a liberação e proteger o princípio ativo (OLIVEIRA, 2016). As características bioadesivas do polímero podem resultar na formação de micropartículas mucoadesivas, que trazem avanços, pois faz com que aumente o tempo de residência do medicamento em contato com as mucosas. Neste trabalho para a preparação das micropartículas foi utilizado a técnica de reticulação polimérica interfacial, foi escolhido por preparar as micropartículas de quitosana reticulada com o trimetafosfato de sódio. A escolha desse agente reticulante deu-se pelo fato dele ser atóxico diferente das alternativas normalmente utilizadas, como glutaraldeído e por não possuir pesquisas utilizando o agente reticulante para tal.

Foram obtidas micropartículas de quitosana com sucesso em três formulações, F1, F2 e F3 variando-se a quantidade de quitosana e trimetafosfato de sódio e a velocidade de agitação, as microcápsulas obtidas variarão em relação à morfologia e tamanho (QUADRO1).

QUADRO 1: Composição das micropartículas produzidas pela técnica de reticulação polimérica interfacial.

FORMULAÇÃO	STMP (mg)	Quitosana (mg)	Tempo de agitação (h)	Velocidade de agitação (rpm)
F1	150	200	7h	900
F2	100	300	7h	900
F3	200	200	7h	720

5.1 Resultados morfológicos das micropartículas

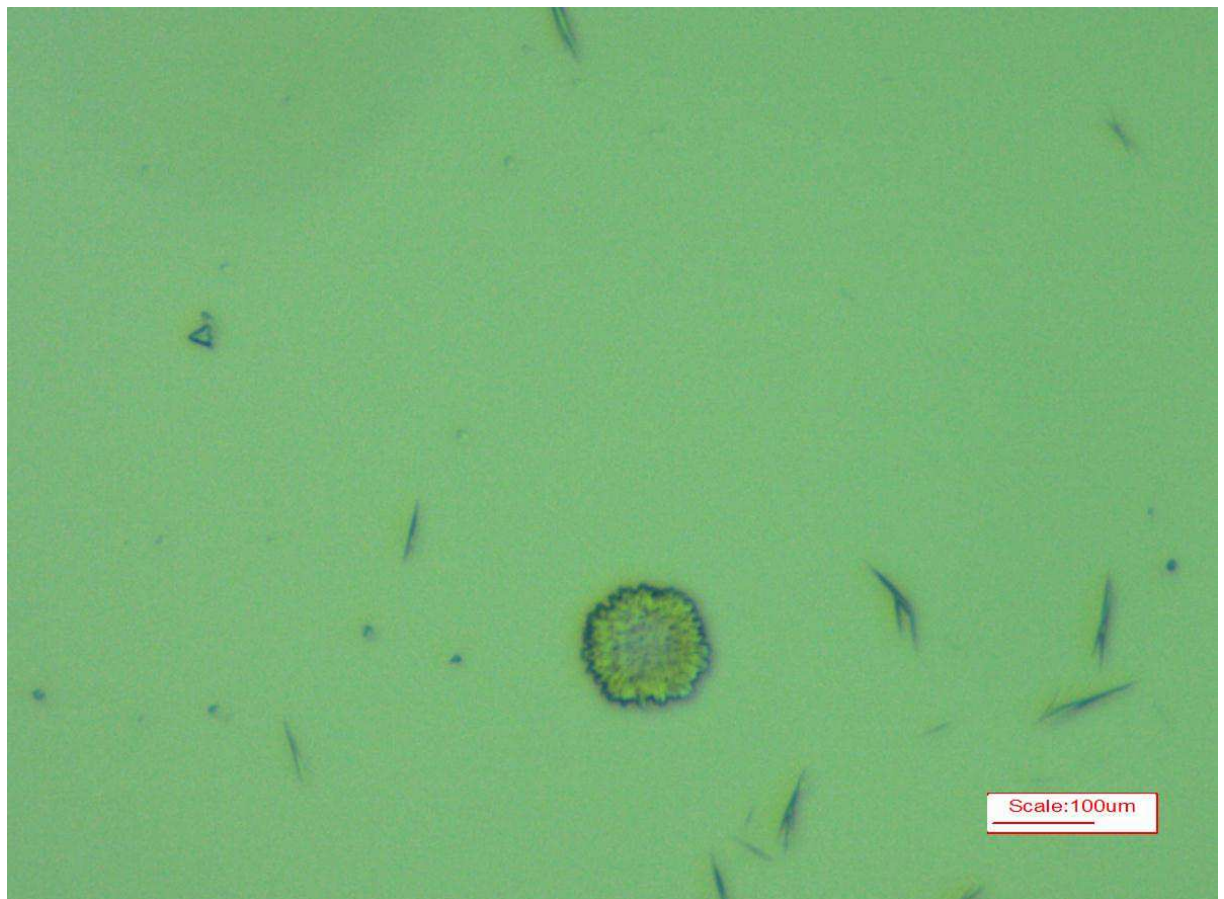
O produto final de ambas as formulações F1, F2 e F3 demonstraram pontos semelhantes entre si apresentaram uma superfície rugosa e irregular, com morfologia semelhante à observada anteriormente por Gelfuso et al.,(2011).

As Figuras (4, 5, 6 e 7) mostram os resultados da formulação F1 utilizado a concentração de 200 mg de quitosana e 150 mg do STMP a uma velocidade de 900 rpm em que as micropartículas obtidas apresentaram formato esférico e aspecto superficial enrugado, o que é bom, pois segundo Gomes (2018), microcápsulas rugosas tendem a possuir

mucoadesividade, assim aumentando o tempo de permanência em contato com a mucosa, possivelmente prolongando a ação de um fármaco encapsulado, para um efeito terapêutico controlado. “O potencial bioadesivo da quitosana é atribuído principalmente ao seu caráter catiônico, resultante de grupamentos amino de sua estrutura.” (OLIVEIRA, 2016). Quando as glicoproteínas que possuem carga negativa presente na superfície da mucosa, entram em contato com os grupos positivos da quitosana, interagem eletrostaticamente a elas, resultando em adesão (HE, 1998; SOGIAS; WILLIAMS; KHUTORYANSKIY, 2008).

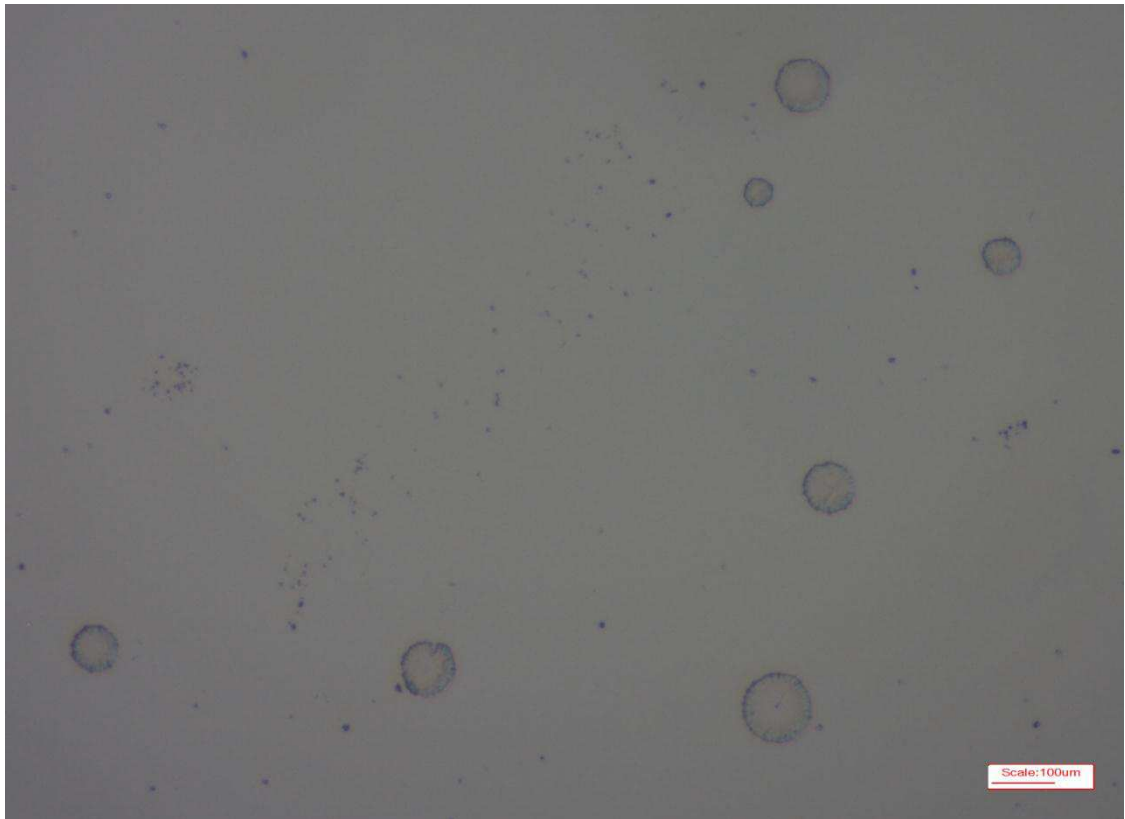
O resultado foi satisfatório em relação à quantidade de partículas se comparamos com as formulações F2 e F3, pois a formulação F1 apresentou uma produtividade melhor.

Figura 4: Microcápsula obtida pela formulação F1-A, objetiva de 20.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 5: Microcápsula obtida pela formulação F1-B, objetiva de 20.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 6: Microcápsula obtida pela formulação F1-A, objetiva de 40.



Fonte: Arquivo do autor.

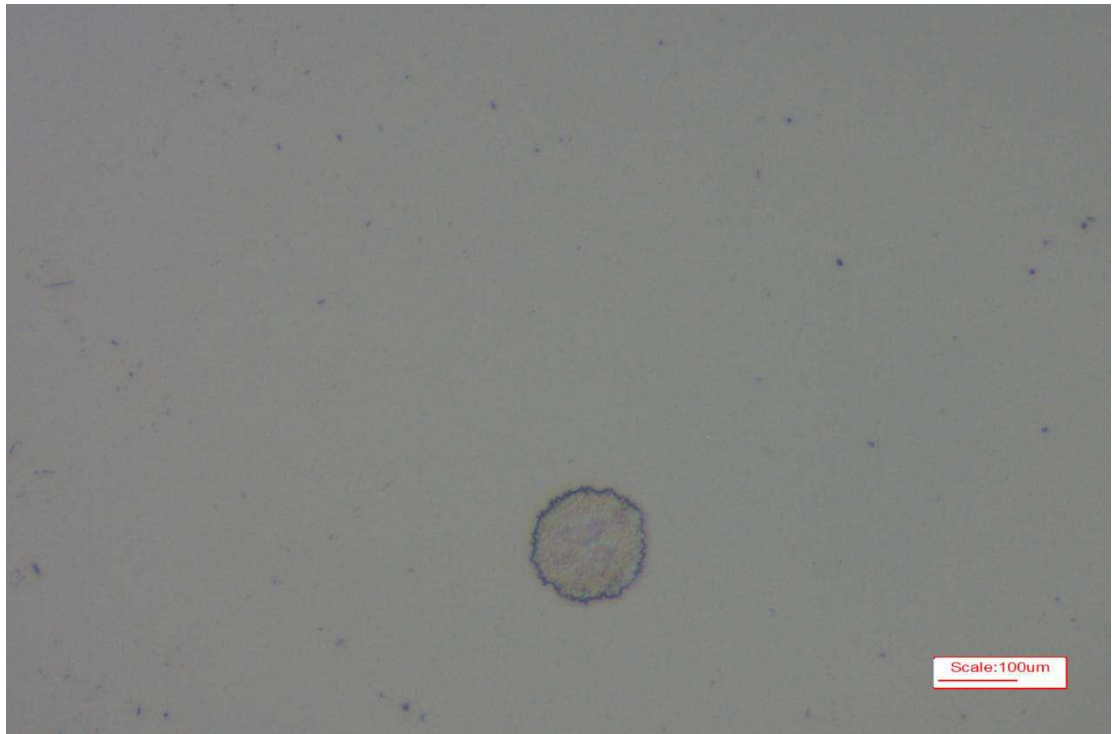
Figura 7: Microcápsula obtida pela formulação F1-B, objetiva de 40.



Fonte: Arquivo do autor.

A formulação F2 Figuras (8, 9, 10 e 11) para a qual se utilizou 300 mg de quitosana e 100 mg do agente reticulante a uma velocidade de agitação de 900 rpm as microcápsulas obtidas mantiveram o aspecto rugoso contudo, foi possível observar uma alteração na forma das partículas, em que algumas não se formaram completamente, revelando que quanto menor a concentração de agente reticulante, ou seja, trimetafosfato de sódio menor a quantidade de partículas e o tamanho, o mesmo ocorreu com a pesquisa de Cartaxo (2011) e Dulong et al. (2004) mesmo utilizando um polímero diferente no caso a xilana. Mesmo que as microcápsulas tenham sido obtidas o resultado foi insatisfatório em relação às formulações F1 e F3, com uma baixa produção para uma concentração maior de quitosana na formulação, pois poucas microcápsulas se formaram e ainda possuíam uma morfologia irregular característica de microcápsulas que não se formaram completamente.

Figura 8: Microcápsula obtida pela formulação F2-A, objetiva de 20.



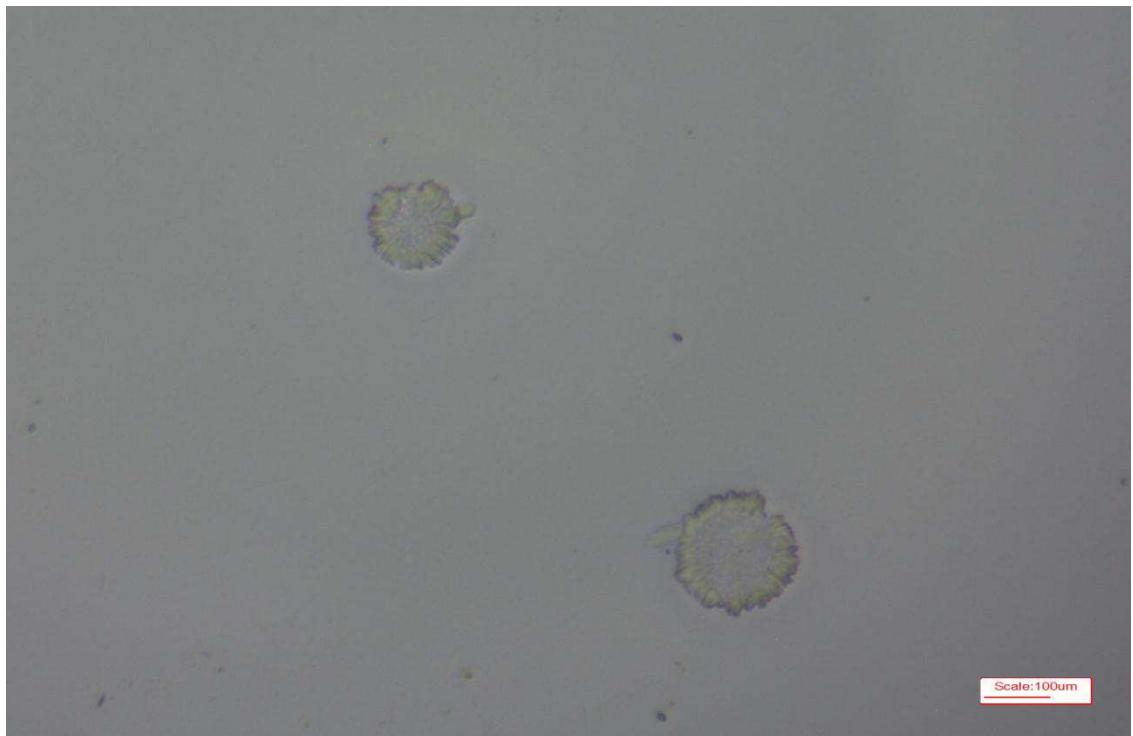
Fonte: Arquivo do autor.

Figura 9: Microcápsula obtida pela formulação F2-B, objetiva de 20.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 10: Microcápsula obtida pela formulação F2-B, objetiva de 40.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 11: Microcápsula obtida pela formulação F2-A, objetiva de 40.



Fonte: Arquivo do autor.

A formulação F3 Figuras (12 e 13) que utilizou 200 mg de quitosana e 200 mg do agente reticulante as micropartículas obtidas a velocidade de agitação de 720 rpm mantiveram a morfologia esférica e o aspecto rugoso mais tiveram um aumento de tamanho considerável se comparamos com as formulações anteriores, que comprova com o aumento do STMP o tamanho da partícula aumenta já relatado por Li et al. (2009), esse aumento de diâmetro pode ser atribuído a maior disponibilidade do agente reticulante e apresentou resultados semelhantes a Cartaxo (2011), quando o mesmo aumentou a disponibilidade do STMP. O resultado é satisfatório, com a partícula maior dependendo da necessidade pode ser incorporado uma quantidade maior do fármaco.

Figura 12: Microcápsula obtida pela formulação F3, objetiva de 20.



Fonte: Arquivo do autor.

Figura 13: Microcápsula obtida pela formulação F3, objetiva de 40.



Fonte: Arquivo do autor.

5.2 Velocidades de agitação

Também foi analisado quanto a velocidade de agitação, pois as amostras F1 e F2 foram produzidas com 900 rpm e a amostra F3 foi obtida com 720 rpm. De acordo com Cartaxo (2011) e Li et al. (2008), a velocidade de agitação é um dos parâmetros que controlam o diâmetro das microcápsulas junto com as propriedades físico-químicas do polímero e sua concentração juntamente com a quantidade disponível do agente reticulante.

O que confirma os resultados obtidos, pois a amostra F1 e F2 mantiveram o tamanho de partículas semelhantes, diferindo apenas o rendimento final onde a amostra F1 possui um resultado mais satisfatório devido a concentração maior do trimetafosfato de sódio, já a amostra F3 teve um aumento de tamanho considerável e um dos fatores principais foi a diminuição da velocidade de agitação comparado com as formulações anteriores. Os resultados de Balmayor et al. (2009), comprovam a influência da velocidade de agitação no diâmetro das micropartículas, quando foi aumentado a velocidade foram formadas partículas menores, porque o aumento da velocidade produz gotículas menores na fase dispersa.

6 CONCLUSÃO

O processo de obtenção das micropartículas de quitosana pela técnica de reticulação polimérica interfacial se mostrou eficiente utilizando o trimetafosfato de sódio como agente reticulante e de fácil reprodutibilidade. As micropartículas obtidas mantiveram o formato esférico e um aspecto superficial enrugado variado apenas de tamanho conforme a formulação.

Entre os parâmetros utilizados, observou-se que a concentração do agente reticulante, ou seja, trimetafosfato de sódio e a velocidade de agitação tiveram uma influência importante no tamanho das microcápsulas, diferente do resultado de outros autores em que a concentração do polímero foi importante para o tamanho das microcápsulas.

De acordo com os resultados obtidos foi observado que as melhores formulações foram a F1 e F3, pois ao analisar as lâminas referentes a essas formulações, constatou-se que foram produzidas microcápsulas rugosas e homogêneas. Dependendo do objetivo pretendido pode-se escolher qual melhor opção de formulação para determinada finalidade, a formulação F1 pelo rendimento satisfatório de ter produzido uma quantidade maior de microcápsulas, e a formulação F3 pelo tamanho médio maior das microcápsulas, possibilitando uma incorporação maior de princípio ativo na micropartícula.

Além disso, há a vantagem das microcápsulas obtidas em todas as formulações apresentarem características como o aspecto rugoso, pois microcápsulas rugosas tendem a possuir mucoadesividade, possibilitando maior tempo de permanência em contato com a mucosa, possivelmente melhorando e prolongando a ação de um fármaco encapsulado.

7 REFERÊNCIAS

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. **Delineamento de formas farmacêuticas**, v. 2, p. 402-443, 2005.

ANGELOVA, N.; HUNKELER, D. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. **Trends Biotechnol**, 1999.

AUTISSIER, A. et al. Fabricação de estruturas baseadas em polissacarídeos porosos usando um processo combinado de liofilização / reticulação. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 9, p. 3640-3648, 2010.

BALMAYOR, E. R et al. Preparation and characterization of starch-poly- ϵ -caprolactone microparticles incorporating bioactive agents for drug delivery and tissue engineering applications. **Acta biomaterialia**, v. 5, n. 4, p. 1035-1045, 2009.

BARRETO, B. N. **Obtenção e caracterização de microcápsulas de óleo vegetal por gelificação do sistema quitosan/tripolifosfato de sódio**. 2008. Tese de Doutorado. Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

BARROS, A. P. H et al. Preparation of chitosan nanoparticles modified with sodium alginate with potential for controlled drug release. **Revisit EIA**, Colombia, v. 12, n. 3, p. 75-83, May 2016.

BAZZO, G. C.; LEMOS-SENNA, E.; GONÇALVES, M. C.; PIRES, A. T. N. Effect of Preparation Conditions on Morphology, Drug content and Release Profiles of Poly(hydroxybutyrate) Microparticles Containing Piroxicam **J.Braz. Chem. Soc.**, v.19, n.5, p.914-921, 2008.

BEJENARIU, A.; POPA, M.; DULONG, V.; PICTON, L.; CERF, D. L. Trisodium trimetaphosphate crosslinked xanthan networks: synthesis, swelling, loading and releasing behavior. **Polym.Bull.**, v. 62. p. 525-538, 2009.

CARDOSO, M. B. **Contribuição ao estudo da reação de desacetilação de quitina: Estudos da desacetilação assistida por Ultrassom de alta potência**. 102 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2008.

CARTAXO, S. C. **Desenvolvimento e caracterização de micropartículas de xilana pela técnica de reticulação polimérica interfacial usando trimetafosfato de sódio**. 2011. 47f.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Ciências Biológicas)-Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2011.

COSTA JR, E. S; MANSUR, H. S. Preparação e caracterização de Blendas de quitosana poli (álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. **Quimi. Nova**, v.31, n.6,p.1460-1466, 2008.

COSTA, R. M. R. Preparação de Microesferas de PLGA para Vetorização do Ácido Úsnico Estudo In Vitro e In Vivo da Atividade Terapêutica. **Projeto**, UFPE, Recife: 2002.

DULONG, V.; LACK, S.; CERF, D. L.; PICTON, L.; VANNIER, J. P.; MULLER, G. Hyaluronan-based hydrogels particles prepared by crosslinking with trisodiumtrimetaphosphate. Synthesis and Characterization. **Carbohydrate Polymers**, v.57,p.1-6, 2004.

EINBU, A; GRADALEN, H; VARUM, K. M. Kinetics of hydrolysis of chitin/chitosan oligomers in concentrated hydrochloric acid. **Carbohydrate Research**. v.342, p.1055-1062, 2007.

FANG, Y.; WANG, L.; LL, D. et al. Preparation of crosslinked starch microspheres and their drug loading and releasing properties. **Carbohydrate Polymers**. v.74, p.379-384, 2008.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; SILVA JÚNIOR, A. A.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.3, 2005.

FURUSAKI, E., UENO, Y., SAKAIRI, N., NISHI, N., TOKURA, S. Facile preparation and inclusion ability of a chitosan derivative bearing carboxymethyl- β -cyclodextrin. **Carbohydrate Polymers**, v. 29, p.29-34, 1996.

GELFUSO, G. M et al. Chitosan microparticles for sustaining the topical delivery of minoxidil sulphate. **Journal of microencapsulation**, v. 28, n. 7, p. 650-658, 2011.

GIBBS, B.S, Kermasha S, Alli I, Mulligan CN, **International J. Food Sciences and Nutrition**, p.50- 213, 1999.

GOMES, M. M. **Micropartículas de quitosana contendo extrato de *Doliocarpus dentatus*: validação de método analítico para determinação de marcador no extrato e desenvolvimento**

das microestruturas. Brasília, 2018. Monografia (Bacharelado em Farmácia). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

GONÇALVES, V. L. **Sistemas de liberação controlada do fármaco diclofenaco de sódio a partir de microesferas de quitosana reticuladas**. 1999. 97 F Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1999.

GONÇALVES, V. L.; LARANJEIRA, M.CM; FÁVERE, V; PEDROSA, R.C. Effect of cross linking agents on chitosan microspheres in controlled release of diclofenac sodium.

Polímeros: Ciência e Tecnologia. v.15, p.6-12, 2005.

GUI-JIE, M.; PENG, W.; XIANG-SHENG, M.; XING, Z.; TONG, Z. Crosslinked of Corn starch with Sodium Trimetaphosphate in Solid State by Microwave Irradiation. **Journal of Applied Polymer Science**. v.102, p.5854-5860, 2006.

HANS, M. L.; LOWMAN, A. M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. **Current Opinion in Solid State & material Science**, v.6, p. 319-327, 2002.

HE, Ping; DAVIS, Stanley S.; ILLUM, Lisbeth. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. **International journal of pharmaceutics**, v. 166, n. 1, p. 75-88, 1998.

HEJAZI, R; AMIJI, M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. **Journal of Controlled Release**. v.89, p.151-163, 2003.

HIRECH, K.; PAYANS, S.; CARNELLE, G.; BRUJES, L; LEGRAND JR. Microencapsulation of an insecticide by interfacial polymerization. **Powder Technology**,v.130, p.324-330, 2003.

ISLAM, Mohammad Ariful et al. Design and application of chitosan microspheres as oral and nasal vaccine carriers: an updated review. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 6077, 2012.

JANEGITZ, B. C et al. Desenvolvimento de um método empregando quitosana para remoção de íons metálicos de águas residuárias. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 879, 2007.

K. Kurita, "Controlled Functionalization of the Polysaccharide Chitin," **Progress in Polymer Science**, Vol. 26, No. 9, 2001, pp. 1921-1971.

KUMAR, M. N. V. R. Nano and Microparticles as controlled Drug Delivery Devices. **J Pharm PharmaceutSci**, v. 3, p. 234-258, 2000.

LACK, S.; DULONG, V.; PICTON, L. et al. High-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of polysaccharides crosslinked by sodium trimetaphosphate: a proposal for the reaction mechanism. **Carbohydrate Research**, v.342, p.943-953, 2007.

LARANJEIRA, Mauro CM; FÁVERE, VT de. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.

LI, Bing-zheng et al. Physical properties and loading capacity of starch-based microparticles crosslinked with trisodium trimetaphosphate. **Journal of Food Engineering**, v. 92, n. 3, p. 255-260, 2009.

LIMA, C. F. **Aplicações da Quitosana nas Áreas de Biotecnologia, Agroindústria e Farmacêutica**. 2015. 41 F Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Engenharia Química)-Universidade de São Paulo Escola de Engenharia de Lorena.

LOURENÇO, V. A. **Desenvolvimento e avaliação de microcápsulas de quitosana para veiculação de dimetialaminoetanol (DMAE) na pele**. 2006. 118 F. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Riberão preto da Universidade de São Paulo, 2006.

LYRA, M. A. M.; SOARES –SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.26, n.5, p. 784-93, 2007.

MATTÉ, G. M.; ROSA, S. A Tecnologia da microencapsulação através das microesferas de quitosana. **Revista Ibero-americana de Polímeros**, Paraná v.14, n. 5, p. 206-215, 2013.

MENDES, A. A.; OLIVEIRA, P. C.; CASTRO, H. F; GIORDANO, R. L. C. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. **Química Nova, São Paulo**, v. 34, n. 5, pp. 831-840, 2011.

MI, F.M., SHYU, S.S., CHEN, C.T., SCHOUNG, J.Y.- Porous chitosan microsphere for controlling the antigen release of Newcastle disease vaccine: preparation of antigen-adsorbed microsphere and in vitro release. **Biomaterials**, v. 20, p.1603-1612, 1999.

MORAIS, Gilsane Garcia. **Otimização da terapia da tuberculose: desenvolvimento de sistemas de liberação baseados em nanotecnologia**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2011.

NAGASHIMA JUNIOR, T.; OLIVEIRA, E. E.; SILVA, A. E. et al. Influence of the Lipophilic External Phase Composition on the Preparation and Characterization of Xylan Microcapsules. **AAPS PharmSciTech**, v.9, n. 3, p. 814-817, 2008.

NASCIMENTO, A; LARANJEIRA, M.C.M, FÁVERE, V.T; JOSUÉ. A. Impregnation and release of aspirin from chitosan/poly(acrylic acid) graft copolymer microspheres. **Journal of Microencapsulation**. v.18, p.679-684, 2001.

O' DONNEL, P.; MCGINITY, J. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. **Advanced Drug Delivery Review**, v.28, p. 25-42, 1997.

OLIVEIRA, E. E. **Desenvolvimento de microcápsulas de xialana/ EUDRAGIT® S-100 para liberação em nível de cólon**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), UFRN, Rio Grande do Norte: 2006.

OLIVEIRA, Paula Martins de. **Desenvolvimento e caracterização de micropartículas de quitosana para administração pulmonar de isoniazida**. Brasília, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

PARIOT, N.; EDWARDS-LEVY, F.; ANDRY, M. -C. Cross-linked β -cyclodextrin microcapsules: preparation and Properties. **International Journal of Pharmaceutics**. v.211. p19-27, 2000.

PAULA, Haroldo CB et al. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with Lippia sidoides essential oil. **Materials Science and Engineering: C**, v. 31, n. 2, p. 173-178, 2011.

PAULINO, A. T. **Produção de adsorventes não convencionais e aplicação na remediação de águas e afluentes industriais**. Tese (Doutor em Ciências) UEM, Paraná: 2008.

PENG, X; ZHANG, L; KENNEDY, F.J. Release behavior of microspheres from crosslinked N-methylated chitosan encapsulated ofloxacin. **Carbohydrate Polymers**.v.65, p.288-295, 2006.

PERREIRA, M. R.; CRUZ, L.; RÉ, M. I.; GUTERRES, S. S. Micropartículas Secas contendo Fármaco Modelo Lipofílico preparadas a partir de Suspensão Aquosa : Estudo de Formulação. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, n.2, p.98-205, 2006.

PIMENTEL, L. F.; JÚNIOR, A. T. J.; MOSQUEIRA, V. C. F.; SANTOS –MAGALHÃES, N. S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento de malária. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.43, n.4, out./dez., 2007.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa C. K.; MORAES, Ângela M.. BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 38, n. 7, p. 957-971, Aug. 2015.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa CK; MORAES, Ângela M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

QUAN, Ji-Shan et al. pH-sensitive and mucoadhesive thiolated Eudragit-coated chitosan microspheres. **International journal of pharmaceutics**, v. 359, n. 1-2, p. 205-210, 2008

RÉ, M.J. Microencapsulation by spray drying. **Drying Technology**. v.16, p.1195-1236, 1998.

RIBEIRO, Brena Roberta. **Síntese de quitosana ftalato e sua caracterização**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2014.

ROSSANEZI, G. **Micropartículas Biodegradáveis para Liberação Prolongada intraocular de Cetorolaco de Trometamina** Obtida por “ Spray Drying”. 2008. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas), UNESP, SÃO PAULO: 2008.

SALTÃO, R. & VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.37, n.1, 2001.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T. SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formação. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.40, n.4, 2004.

SHAH, Punit P. et al. Effect of chitosan crosslinking on bitterness of artemether using response surface methodology. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 421-427, 2008.

SILVA, Bruna Pereira da. **Purificação e caracterização de quitosanas comerciais**. 2014. 29F. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia)-Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2014.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas : II. Aplicações de métodos de microencapsulação. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.39, n.1, jan/marc., 2003.

SILVA, D. R. **Obtenção e caracterização de micropartículas utilizando goma de caranguejo**. 2013. 110 F Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2013.

SINHA, V. R; SINGLA, A. K; WADHAWAN, S; KAUSHIK, R; KUMRIA, R; BANSAL, K; DAHAWAN, S. Chitosan microspheres as a potencial carries for dugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v.274, p.1-33, 2004.

SIONKOWSKA, Alina. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials. **Progress in polymer science**, v. 36, n. 9, p. 1254-1276, 2011.

SOGIAS, Ioannis A.; WILLIAMS, Adrian C.; KHUTORYANSKIY, Vitaliy V. Why is chitosan mucoadhesive. **Biomacromolecules**, v. 9, n. 7, p. 1837-1842, 2008.

STORPIRSTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.321p.

STULZER, H. K. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas microparticulados de liberação modificada a base de quitosana contendo o antiviral aciclovir**. 2008. 268 F Tese (Doutorado em Química Área de concentração: Físico-química)- Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

TORRES, M. A; VIEIRA, R. S; BEOOU, M. M; SANTANA, C. S. Produção e caracterização de microesferas de quitosana modificadas quimicamente. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. v.15, p.306-312, 2005.

VILLANOVA, J. C. O. et al. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.