



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ERICK FALCÃO DE OLIVEIRA**

**MATRIZES DE GOMAS REGIONAIS PARA O ENCAPSULAMENTO DO ÓLEO  
ESSENCIAL DE *Lippia sidoides***

**FORTALEZA**  
**2012**

ERICK FALCÃO DE OLIVEIRA

MATRIZES DE GOMAS REGIONAIS PARA O ENCAPSULAMENTO DO ÓLEO  
ESSENCIAL DE *Lippia sidoides*

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Haroldo César Beserra Paula.

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca de Ciências e Tecnologia

- 
- O46m Oliveira, Erick Falcão de.  
Matrizes de gomas regionais para o encapsulamento do óleo essencial de *Lippia sidoides* / Erick Falcão de Oliveira. – 2013.  
77 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Departamento de Química Analítica e Físico-Química, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2013.  
Área de concentração: Química.  
Orientação: Prof. Dr. Haroldo César Beserra Paula.
1. Lippia. 2. Quitosana. 3. Óleos voláteis. 4. Essências e óleos essenciais. I. Título.

ERICK FALCÃO DE OLIVEIRA

MATRIZES DE GOMAS REGIONAIS PARA O ENCAPSULAMENTO DO ÓLEO  
ESSENCIAL DE *Lippia sidoides*

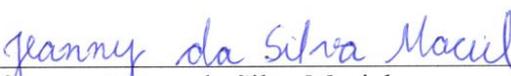
Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, área de concentração Química, outorgada pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

  
Erick Falcão de Oliveira

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 21/12/2012

EXAMINADORES:

  
Prof. Dr. Haroldo Cesar Beserra de Paula  
Universidade Federal do Ceará – UFC

  
Profa. Dra. Jeanny da Silva Maciel  
Universidade Federal do Ceará – UFC

  
Profa. Dra. Flávia Oliveira Monteiro da Silva Abreu  
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

À minha mãe, para sempre presente em  
meu coração.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, em especial à minha mãe Aglaídes, ao meu pai Lucivandro e a minha irmã Hayssa, pelo apoio, carinho e conselhos durante todas as fases da minha vida.

Ao professor Haroldo Paula, pela orientação pedagógica, pelas oportunidades oferecidas desde a iniciação científica, e por todos os conselhos, ajudas e orientações.

Ao laboratório de Química de Biopolímeros (LABIOPOL), onde passei dois anos como bolsista de iniciação e mais dois anos como aluno de mestrado; e à todos os colegas lá presentes que me ajudaram durante esses anos: Fernanda, Menta, Flávia, Vanessa, Maria, Laury, Wesley, entre outros.

Ao laboratório de Polímeros (LAPOL), pelo apoio na realização de vários experimentos, em especial ao Venícios e à Natália, e às professoras Regina, Jeanny e Judith.

Às amigadas cultivadas desde a graduação, em especial ao Alberto, Dearlan, Guilherme, Frank, Jack, Lillian e Thiago, pelo companheirismo em todas as horas e pelo carinho desenvolvido ao longo desses anos.

Aos bambuchos pela amizade e apoio, e em especial à Vivi por ter sido a minha maior amiga e incentivadora durante todo esse tempo.

Aos professores e funcionários dos Departamentos de Química da UFC, por todo o apoio e pela agradável convivência durante todo o curso.

À CAPES pelo apoio financeiro.

“Querem que vos ensine o modo de chegar à ciência verdadeira? Aquilo que se sabe, saber que se sabe; aquilo que não se sabe, saber que não se sabe; na verdade é este o saber.” (Confúcio)

“Existem três classes de pessoas que são infelizes: a que não sabe e não pergunta, a que sabe e não ensina e a que ensina e não faz”. (V. Beda)

## RESUMO

Com o objetivo de preservar as propriedades e otimizar o encapsulamento do óleo essencial de *Lippia sidoides* (OELS), foi preparado nanopartículas de quitosana e goma carregadas com OELS via spray-drying, usando gomas nativas da região do Nordeste brasileiro. As gomas foram extraídas dos exsudatos das árvores da *Anacardium Occidentale* (goma do cajueiro), *Sterculia striata* (goma do chichá) e *Anadenanthera macrocarpa* (goma do angico). As nanopartículas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e na região do UV/VIS, tamanho de partículas e potencial zeta, análise térmica (TGA/DSC), e cromatografia gasosa (GC-MS). O espectro do FTIR mostrou as principais bandas da quitosana e das gomas, em 1550 e em 1647  $\text{cm}^{-1}$ . Observou-se diferentes propriedades nas nanopartículas em função do tipo de matriz utilizada. As partículas produzidas apresentaram tamanho de 17 a 800 nm, onde a matriz de goma do cajueiro produziu as partículas maiores, e a matriz de goma do chichá as partículas menores. O potencial zeta variou de -40 mV a +30 mV, onde houve maior variação quando utilizou-se a matriz com goma do chichá. A análise térmica evidenciou os eventos de perda de massa para as amostras, onde até 200 °C as amostras perdem no máximo 20% da sua massa inicial. O encapsulamento do OELS variou entre 6 e 16 %, onde as matrizes com goma do cajueiro e do chichá apresentaram os maiores valores. As amostras com goma do cajueiro apresentaram boa estabilidade de encapsulamento após 12 meses, onde o teor de óleo encapsulado não se alterou. A análise por cromatografia gasosa mostrou que o óleo encapsulado não apresentou em sua composição diferença significativa à do óleo inicial, encapsulando os principais componentes. A liberação do OELS pelas matrizes foi relativamente lenta, onde entre 60 e 100% do óleo foi liberado em 48 horas. O estudo cinético da liberação do OELS indicou que a liberação segue o modelo de Higuchi, com a liberação pelas amostras variando entre fenômenos fickianos e não-fickianos.

**Palavras-chave:** Quitosana, gomas, óleo essencial, *Lippia sidoides*, encapsulamento, spray drying.

## ABSTRACT

Aiming to preserve the properties and optimize the encapsulation of the *Lippia sidoides* essential oil (LSEO), this work reports on the preparation of chitosan-gum nanoparticles loaded with LSEO by spray-drying, using gums extracted from native trees of northeast of Brazil. The gums used were extracted from exudates of *Anacardium Occidentale* tree (Cashew gum), *Sterculia striata* trees (Chichá gum) and *Anadenanthera macrocarpa* trees (Angico gum). Samples were characterized by FTIR and UV/VIS spectroscopy, particle size and zeta potential, thermal analysis (TGA/DSC) and gas chromatography (GC-MS). The FTIR spectrum showed the main bands of chitosan and gums, in 1550 and 1647  $\text{cm}^{-1}$ . Particle sizes ranged from 17 nm to 800 nm, where the angico gum matrix presented the smallest sizes and cashew gum matrix the larger sizes. The zeta potential varied from -40 mV +30 mV, where chichá gum matrix presented the biggest variation. Thermal analysis showed the events of mass loss for the samples, where up to 200° C there are a maximum of 20% mass lost compared to the initial mass. The encapsulation of LSEO ranged between 6 and 16%, where the cashew gum and chichá gum matrixes presented the highest values. Cashew gum samples showed good encapsulation stability after 12 months, where the encapsulated oil content has not changed. The encapsulated oil did not present significant difference in its composition to the initial oil, encapsulating the key components. The release of LSEO from the matrixes was relatively slow, where between 60 and 100% of the oil was released in 48 hours. The kinetic study of LSEO release indicated that the release followed the Higuchi model, with the release by the samples varying between fickians and non-fickians phenomena.

**Keywords:** Chitosan, gums, essential oil, *Lippia sidoides*, encapsulation, spray drying.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Micrografias eletrônicas de nanopartículas .....	15
Figura 2 - Estrutura da quitosana e da quitina .....	16
Figura 3 - Exsudato da árvore do cajueiro ( <i>Anacardium occidentale</i> ) .....	16
Figura 4 - Árvore da <i>Anacardium occidentale</i> .....	17
Figura 5 - Representação esquemática da estrutura da goma do cajueiro	18
Figura 6 - Árvore da <i>Sterculia striata</i> .....	19
Figura 7 - Esquema das duas principais regiões estruturais da goma do chichá .....	19
Figura 8 - Árvore da <i>Anadenanthera macrocarpa</i> .....	20
Figura 9 - Estrutura dos constituintes da goma do angico .....	20
Figura 10 - Alecrim pimenta ( <i>Lippia sidoides</i> ) .....	21
Figura 11 - Estrutura química da molécula do Timol .....	22
Figura 12 - Processo de secagem via spray-drying .....	23
Figura 13 - Ilustração de um (a) spray-dryer, (b) atomizador e (c) micrografia eletrônica de uma amostra de sílica secada via spray-drying .....	24
Figura 14 - Curva de calibração do OELS em etanol e em água destilada	28
Figura 15 - Espectro de infravermelho para diferentes razões de (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA .....	33
Figura 16 - Distribuição de tamanho de partículas por volume para diferentes razões Qt:GC .....	35
Figura 17 - Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GC em diferentes razões com concentração de GC a 10% (m/v) .....	35
Figura 18 - Distribuição de tamanho de partículas por volume para diferentes razões Qt:GCh .....	36
Figura 19 - Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GCh em diferentes razões com concentração de GCh a 1% (m/v) .....	37
Figura 20 - Distribuição de tamanho de partículas por volume para diferentes razões Qt:GA .....	38
Figura 21 - Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas	

Qt:GA em diferentes razões com concentração de GA a 5% (m/v) .....	38
Figura 22 - Potencial zeta para as partículas com diferentes razões de (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA .....	41
Figura 23 - Curvas termogravimétricas para as amostras Qt:GC .....	44
Figura 24 - DSC para as amostras Qt:GC .....	45
Figura 25 - Curvas termogravimétricas para as amostras Qt:GCh .....	47
Figura 26 - DSC para as amostras Qt:GCh .....	48
Figura 27 - Curvas termogravimétricas para as amostras Qt:GA .....	50
Figura 28 - DSC para as amostras Qt:GA .....	51
Figura 29 - Esquema do encapsulamento das micelas óleo-tween pela matriz polimérica .....	54
Figura 30 - Estabilidade do encapsulamento das partículas (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA .....	58
Figura 31 - Perfil de liberação do OELS em diferentes razões (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA .....	61
Figura 32 - Perfil de liberação do OELS em diferentes matrizes com razão quitosana:goma de 1:1 .....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição do óleo essencial de <i>Lippia sidoides</i> .....	31
Tabela 2 - Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GC em diferentes razões com concentração de GC a 10% (m/v) (T = 25°C).....	34
Tabela 3 - Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GCh em diferentes razões com concentração de GCh a 1% (m/v) (T = 25°C).....	36
Tabela 4 - Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GA em diferentes razões com concentração de GA a 5% (m/v) (T = 25°C).....	38
Tabela 5 - Resumo do tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas de todas as matrizes estudadas.....	39
Tabela 6 - Eventos térmicos da análise termogravimétrica para as amostras Qt:GC .....	43
Tabela 7 - Temperaturas de transições endotérmicas e exotérmicas para as amostras Qt:GC.....	45
Tabela 8 - Eventos térmicos da análise termogravimétrica para as amostras Qt:GCh .....	47
Tabela 9 - Temperaturas de transições endotérmicas e exotérmicas para as amostras Qt:GCh .....	48
Tabela 10 - Eventos térmicos da análise termogravimétrica para as amostras Qt:GA.....	50
Tabela 11 - Temperaturas de transições endotérmicas e exotérmicas para as amostras Qt:GA.....	52
Tabela 12 - Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (EE) para matriz de Qt:GC de razão 5:1.....	53
Tabela 13 - Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E.) para matriz de Qt:GC com GC 10%.....	54
Tabela 14 - Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E.) para matriz de	

Qt:GCh.....	55
Tabela 15 - Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E) para matriz de Qt:GA com GA 5%. .....	55
Tabela 16 - Composição do óleo essencial de Lippia sidoides antes e depois do encapsulamento para a nanopartícula Qt:GC com razão 5:1.....	56
Tabela 17 - Coeficientes de correlação obtidos para diferentes modelos cinéticos.....	63
Tabela 18 - Parâmetros cinéticos para o modelo de Korsmeyer-Peppas ..	64

## SUMÁRIO

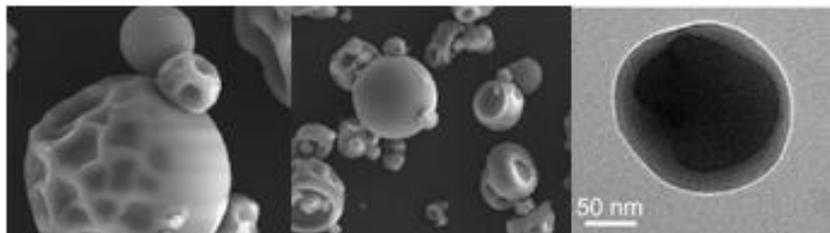
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
2.1	Objetivo geral .....	25
2.2	Objetivos específicos .....	25
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	26
3.1	Materiais .....	26
3.2	Preparação das nanopartículas de quitosana-goma do cajueiro (Qt:GC) dopadas com óleo .....	26
3.3	Preparação das nanopartículas quitosana-goma do chichá (Qt:GCh) e quitosana-goma do angico (Qt:GA) .....	27
3.4	Caracterização das nanopartículas .....	27
3.4.1	<i>Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)</i> .....	27
3.4.2	<i>Tamanho e distribuição da partícula e potencial Zeta</i> .....	27
3.4.3	<i>Análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria de varredura diferencial (DSC)</i> .....	28
3.4.4	<i>Determinação do teor de óleo encapsulado (T.E.) e da eficiência de encapsulamento (E.E.)</i> .....	28
3.4.5	<i>Perfil de liberação in vitro</i> .....	29
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	31
4.1	Caracterização do óleo essencial .....	31
4.2	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) .....	32
4.3	Tamanho e distribuição de partículas .....	34
4.4	Potencial Zeta .....	39
4.5	Análise térmica (TGA/DSC) .....	42
4.5.1	<i>Matriz quitosana:goma do cajueiro (Qt:GC)</i> .....	42

4.5.2	<i>Matriz quitosana:goma do chichá (Qt:GCh)</i> .....	45
4.5.3	<i>Matriz quitosana:goma do angico (Qt:GA)</i> .....	49
4.6	Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E.) .....	52
4.6.1	<i>Partículas quitosana:goma do cajueiro (Qt:GC)</i> .....	52
4.6.1.1	<i>Efeito da concentração de GC</i> .....	52
4.6.1.2	<i>Efeito da razão Qt:GC</i> .....	53
4.6.2	<i>Partículas quitosana:goma do chichá (Qt:GCh)</i> .....	54
4.6.3	<i>Partículas quitosana:goma do angico (Qt:GA)</i> .....	55
4.7	Composição do óleo encapsulado .....	56
4.8	Estabilidade do encapsulamento .....	56
4.9	Cinética de liberação <i>in vitro</i> .....	59
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>65</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>66</b>
	<b>ANEXO A – GRÁFICOS DOS MODELOS CINÉTICOS APLICADOS PARA TODAS AS MATRIZES</b> .....	<b>71</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Durante décadas, nanopartículas de materiais poliméricos tem atraído a atenção, especialmente, das indústrias farmacêuticas, cosméticas e alimentícias, devido a suas características funcionais. Nanopartículas vem sendo utilizadas para encapsular e proteger compostos bioativos, preservando suas propriedades de agentes externos como a luz e o calor durante sua manipulação (Moradia *et al.*, 2012). Além disso, as nanopartículas podem agir levando um princípio ativo a um sítio específico no organismo, onde em seguida o libera de forma controlada e prolongada a fim de atingir uma faixa terapêutica efetiva (Lee *et al.*, 2005). Micrografias eletrônicas de nanopartículas estão ilustradas na figura 1.

Figura 1: Micrografias eletrônicas de nanopartículas.



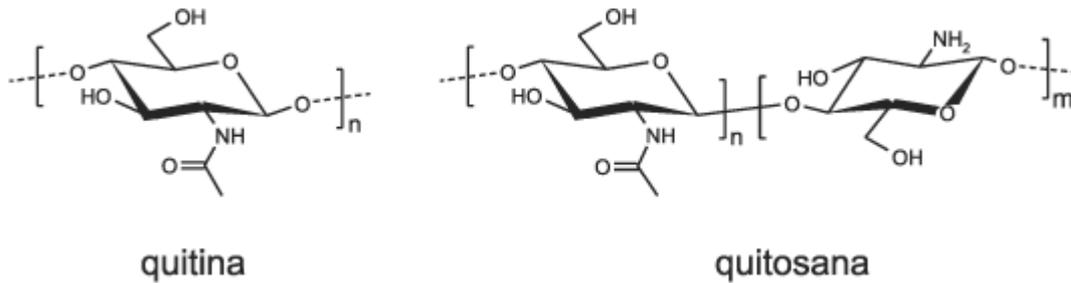
Fonte: [www.buchi.com](http://www.buchi.com).

Como agentes encapsulantes, os biopolímeros são amplamente utilizados devido a sua biocompatibilidade e biodegradabilidade, tornando-se uma excelente opção para aplicações biológicas (Pedro *et al.*, 2009). Polissacarídeos como a quitosana, o alginato, as gomas de exsudatos, são usados na preparação de esferas, hidrogéis, nanopartículas, por diferentes métodos, como liofilização, geleificação ionotrópica, complexação polieletrólítica e spray drying (Paula *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2009; Keawchaon; Yoksan, 2011).

A quitosana, copolímero  $\beta$ -[1 $\rightarrow$ 4]-2-acetoamido-2-desoxi-D-glucopiranosose e 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose, é obtida a partir da desacetilação da quitina (Figura 2). A quitina é tida como o segundo polissacarídeo mais abundante no planeta, o primeiro sendo a celulose, e é extraída principalmente de carapaças de crustáceos como o camarão e o caranguejo. O critério usado para diferenciar a quitosana da quitina, é o grau de desacetilação. Se o grau de desacetilação for

maior que 80%, a quitina passa a ser considerada como quitosana. Com diversas aplicações, a quitosana vem sendo muito utilizada na produção de filmes, géis e nanopartículas para o encapsulamento de fármacos, princípios ativos e óleos essenciais (Keawchaon; Yoksan, 2011; Li *et al.*, 2008; Paula *et al.*, 2011).

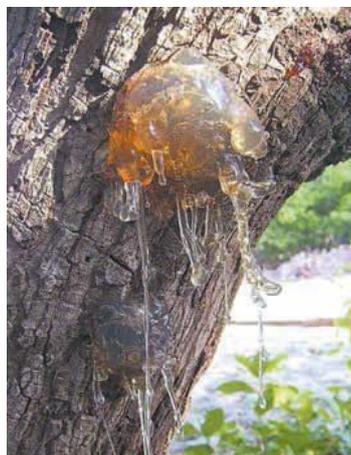
Figura 2: Estrutura da quitosana e da quitina.



Fonte: Desenho elaborado pelo autor.

As gomas são polissacarídeos hidrossolúveis de cadeias longas e ramificadas, compostos basicamente de açúcares como, por exemplo, a galactose e a glucose. Extraídas principalmente de exsudato de plantas (Figura 3), algumas gomas tem a propriedade de formar soluções viscosas ou géis em certas concentrações, o que as torna bastantes empregadas nas indústrias farmacêuticas e alimentícias, como espessantes e estabilizantes (Whistler, 1993). Goma arábica (*Acacia senegal*), goma *ghatti* (*Anogeissus latifolia*) e goma caraia (*Sterculia urens*) são exemplos de gomas utilizadas industrialmente (Cunha; de Paula; Feitosa, 2009).

Figura 3: Exsudato da árvore do cajueiro (*Anacardium occidentale*).



Fonte: <http://www.embrapa.br>.

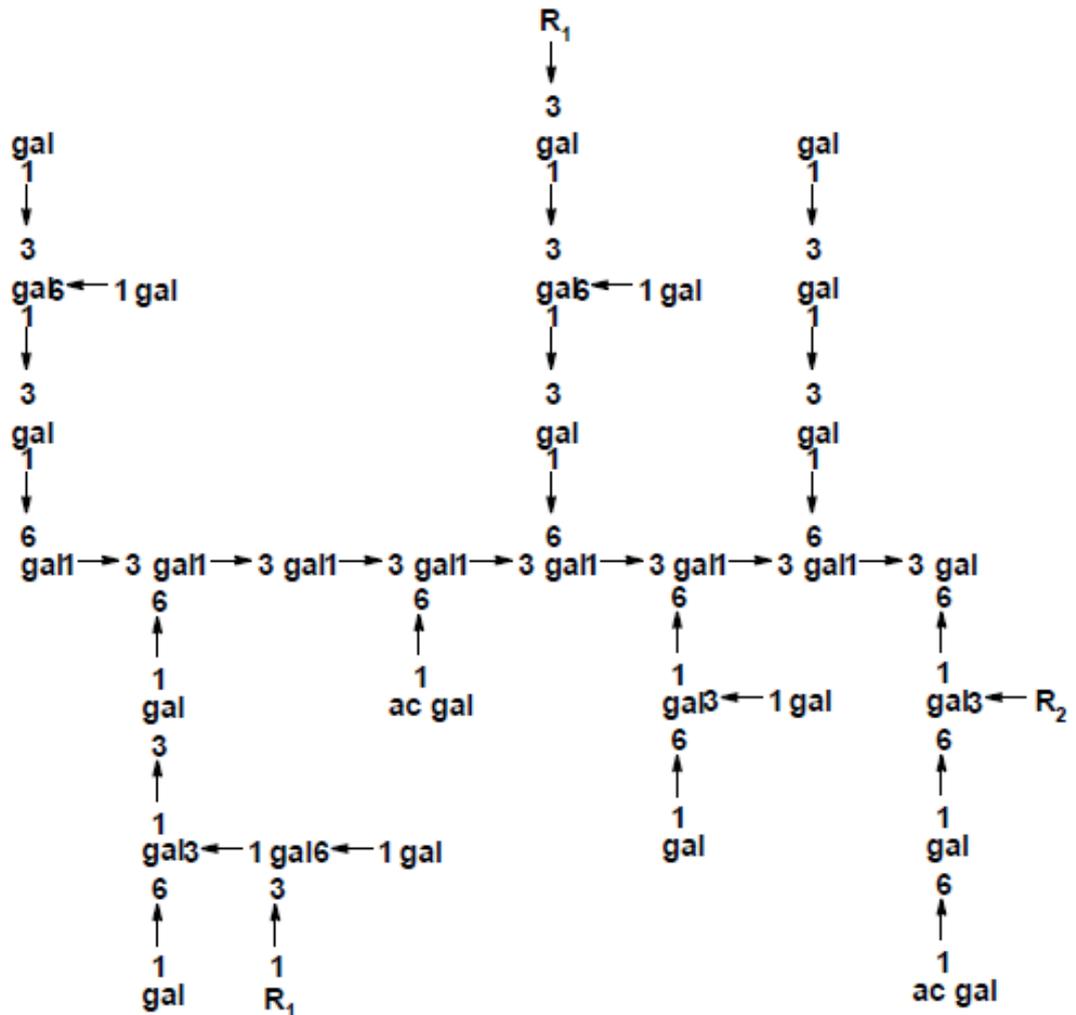
A goma do cajueiro é um polissacarídeo extraído do exsudato da *Anacardium occidentale* (Figura 4), uma árvore abundante na região do Nordeste brasileiro. A composição da goma do cajueiro pode variar dependendo das condições de cultivo. A goma extraída do Nordeste brasileiro é constituída de galactose (72-73%), arabinose (4-5%), ramnose (3-4%), glucose (11-14%) e ácido glucurônico (4-6%). Ela foi caracterizada estruturalmente, indicando ser constituída de uma cadeia principal de galactose (1→3), com ramificações de galactose (1→6). Ramnose, arabinose e ácido glucurônico estão presentes como grupos terminais, mas a glucose pode formar cadeias laterais (de Paula; Heatley; Budd, 1998). A figura 5 é uma representação esquemática da estrutura da goma do cajueiro. A goma do cajueiro possui propriedades semelhantes a da goma arábica, sendo essa última bastante utilizada na indústria alimentícia como espessante e estabilizante (de Paula; Heatley; Budd, 1998; Ali; Ziada; Blunden, 2009). A goma do cajueiro também vem sendo utilizada na preparação de nanopartículas para diversos fins, como encapsulamento de fármacos e princípios ativos (Magalhães Jr *et al.*, 2009).

Figura 4: Árvore da *Anacardium occidentale*.



Fonte: <http://www.embrapa.br>.

Figura 5: Representação esquemática da estrutura da goma do cajueiro.



(Onde R1 pode ser glucose, ramnose, arabinose e ácido glucurônico, e R2 cadeias de glucose com até seis unidades.)

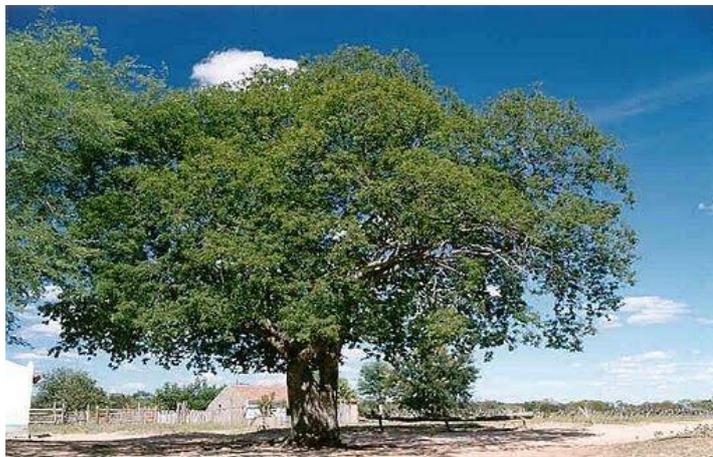
Fonte: Rodrigues; Paula; Costa, 1993.

A goma do chichá, goma extraída do exsudato da *Sterculia striata* (Figura 6), é um polissacarídeo com um alto teor de ácido urônico, o que a caracteriza como um poliânion. Da mesma família da goma caraia (*Sterculia urens*), a goma do chichá brasileira é composta de aproximadamente 40% de ácido urônico, 20% de galactose, 25% de ramnose, 5% de xilose, além de 10% de grupos acetilas (Brito *et al.*, 2005). A estrutura da goma do chichá é reportada como sendo uma rede com duas regiões principais (Figura 7), onde vários grupos ácidos ionizáveis estão interligados com regiões de características hidrofóbicas, devido às metilas da ramnose e dos grupos acetilas. Devido a sua propriedade de formar géis em baixas



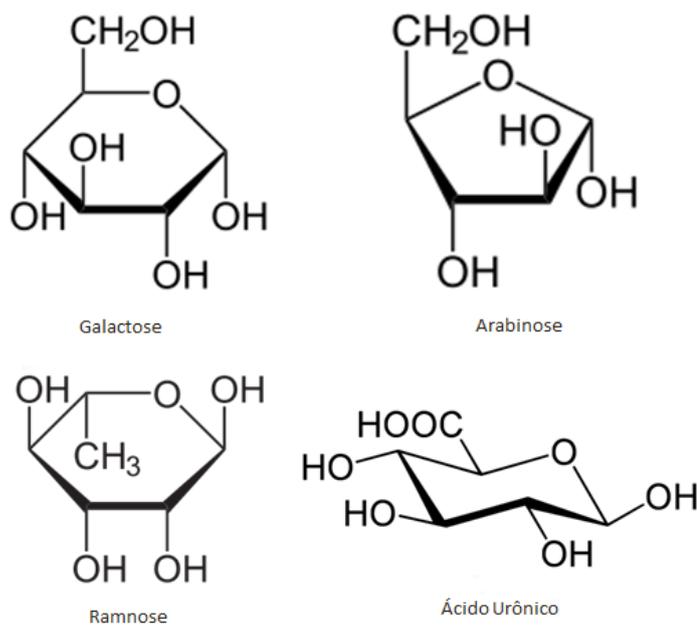
A goma do angico é extraída do exsudato da *Anadenanthera macrocarpa* (Figura 8), uma planta típica do nordeste do Brasil. Constituída basicamente de arabinose (67-62%), galactose (24-22%), ácido urônico (7-6%) e ramnose (3-2%) (Figura 9), a goma do angico é utilizada na medicina popular como expectorante para tratar asma, tosse e bronquites (Lorenzi, 1998). A goma do angico surge como mais um biopolímero para ser utilizado no nanoencapsulamento de fármaco e princípios ativos (Oliveira *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2009).

Figura 8: Árvore da *Anadenanthera macrocarpa*.



Fonte: <http://www.portalsaofrancisco.com.br>

Figura 9: Estrutura dos constituintes da goma do angico.



Fonte: Desenho elaborado pelo autor.

Óleos essenciais são compostos voláteis que podem se decompor quando expostos a luz, calor e pressão (Bakkali *et al.*, 2008). Os óleos essenciais possuem diversas aplicações biológicas e ambientais. Eles são utilizados, por exemplo, nas indústrias alimentícias devido à sua atividade antimicrobiana, que afeta a decomposição e a vida de prateleira das frutas (Burt, 2004). São também utilizados na veterinária, para tratar animais contra doenças causadas por nematoides (Carmuça-Vasconcelos *et al.*, 2007), além de serem utilizados na agricultura contra insetos e pragas, e contra fungos que atacam as plantas (Prajapati *et al.*, 2005). Os óleos essenciais ainda são utilizados na medicina alternativa para tratar diversos problemas através da aromaterapia (Schnaubelt, 2005).

*Lippia sidoides*, popularmente conhecido como “alecrim pimenta” (Figura 10), é uma planta nativa da região do nordeste brasileiro, sendo amplamente utilizado na medicina popular como antisséptico local, antisséptico oral, antifúngico, além de ser empregada para combater problemas gástricos (Craveiro *et al.*, 1977). Diversos trabalhos já foram desenvolvidos confirmando as propriedades terapêuticas apresentadas pela planta (Lascoste *et al.*, 1996; Monteiro *et al.*, 2007).

Figura 10: Alecrim pimenta (*Lippia sidoides*).



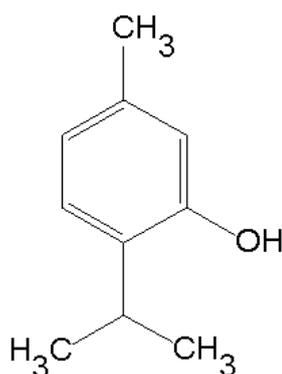
Fonte: <http://www.jornallivre.com.br/>

Seu óleo essencial, composto principalmente de timol (Carmuça-Vasconcelos *et al.*, 2007), possui diversas aplicações biológicas, como propriedades antimicrobianas e antibacterianas (Guarda *et al.*, 2011), sendo utilizado no combate a nematóides encontrados em animais ruminantes (Carmuça-Vasconcelos *et al.*,

2008). Possui também atividade larvídica no combate ao vetor da dengue (Paula *et al.*, 2011), e propriedades farmacêuticas, sendo elas sedativas, anti-hipertensivas, antiinflamatórias e analgésicas (Pascual *et al.*, 2000; Monteiro *et al.*, 2007). Essas atividades apresentadas pelo óleo são aparentemente decorrentes da interação entre o grupo hidroxila do timol (Figura 11), com a membrana celular dos microorganismos. Essa interação pode causar alteração nos ácidos graxos das células, mudança nos perfis fosfolipídicos, desregulação do metabolismo e da síntese de material genético, e vazamento de componentes celulares, como ATP, ácidos nucléicos e aminoácidos (Di Pasqua *et al.*, 2006, 2007; Ceylan; Fung, 2004).

O encapsulamento de óleos essenciais tem como finalidade preservar e proteger suas propriedades funcionais além de obter uma liberação controlada e prolongada em um determinado meio. Alguns óleos foram encapsulados, como o óleo essencial de *Zanthoxylum limonella* (Maji *et al.*, 2007), de *Cymbopogon Citratus* (Hsieh; Chang; Gao, 2006), de *Lavandula hybrida* (Varona *et al.*, 2010), de *Croton Zehntneri* (Paula *et al.*, 2010a), além de alguns compostos ativos de óleos essenciais, como o D-limoneno e o carvacrol (Keawchaon; Yoksan, 2011).

Figura 11: Estrutura química da molécula do Timol.



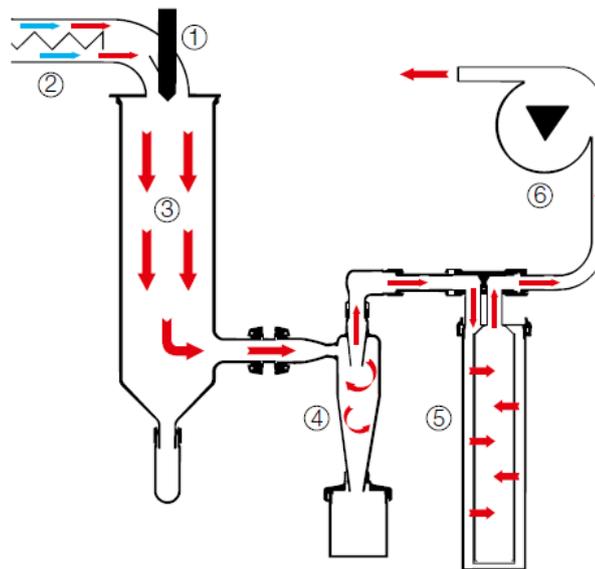
Fonte: Desenho elaborado pelo autor.

Devido ao seu caráter hidrofóbico, os óleos essenciais são frequentemente encapsulados por um agente encapsulante, por exemplo, os polissacarídeos, com o auxílio de um surfactante, formando assim uma emulsão. As nanoemulsões óleo-água são caracterizadas pela solubilização do óleo em um meio aquoso na presença de um surfactante, onde os tamanhos das micelas formadas se

encontram na faixa de nanômetros (Solans *et al.*, 2003). São encontradas aplicações em diversas áreas utilizando nanoemulsões, como na indústria agrícola, solubilizando pesticidas (Wang *et al.*, 2007), e na indústria alimentícia, encapsulando óleos essenciais com atividades antimicrobianas (Donsi *et al.*, 2012).

Um dos principais métodos para a encapsulação de princípios ativos é a secagem de solução via spray-drying. Spray-drying é um método no qual uma solução é dispersa por uma corrente de ar quente, temperatura geralmente entre 150 e 220 °C, onde a evaporação do solvente (água) ocorre instantaneamente, se obtendo o sólido na forma de um fino pó a uma temperatura em torno de 80°C (Gharsallaoui *et al.*, 2007). Um esquema de secagem via spray-drying está ilustrado na figura 12, onde 1 representa o atomizador, por onde a amostra é dispersa, 2 o sistema de aquecimento de ar, 3 o ciclone, no qual a amostra entra em contato com o ar quente, 4 o cilindro coletor, onde a amostra é depositada, 5 o filtro de ar, e 6 o aspirador.

Figura 12: Processo de secagem via spray-drying.



Fonte: [www.buchi.com](http://www.buchi.com)

Essa técnica é muito utilizada na indústria alimentícia, sendo empregada para o encapsulamento de substâncias hidrofóbicas, como D-Limoneno e L-Mentol, além de óleos essenciais como o óleo de cardamomo e o de cominho (Beristain; Garcia; Vernon-Carter, 2001; Soottitantawat *et al.*, 2005a; Soottitantawat *et al.*,

2005b; Bylaite; Venskutonis; Mapdbieriene, 2001). A figura 13 ilustra o processo de dispersão da amostra pelo atomizador, assim como um spray-dryer de escala laboratorial e uma micrografia eletrônica de amostra de sílica secada via spray-drying.

Figura 13: Ilustração de um (a) spray-dryer, (b) atomizador e (c) micrografia eletrônica de uma amostra de sílica secada via spray-drying.



Fonte: <http://www.buchi.com>; [http://en.wikipedia.org/wiki/Mesoporous\\_silica](http://en.wikipedia.org/wiki/Mesoporous_silica).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo principal preparar e caracterizar nanopartículas de quitosana e gomas regionais para o encapsulamento do óleo essencial de *Lippia sidoides*.

### 2.2 Objetivos específicos

- a) Preparar nanopartículas usando quitosana e três diferentes gomas extraídas de árvores nativas da região do nordeste brasileiro: goma do cajueiro (GC), goma do chichá (GCh) e goma do angico (GA).
- b) Estudar o efeito da concentração das gomas e da razão quitosana:goma no encapsulamento do óleo essencial de *Lippia sidoides* (OELS).
- c) Acompanhar a estabilidade do encapsulamento do óleo nas nanopartículas no decorrer do tempo.
- d) Determinar o tamanho e distribuição de partículas e o potencial Zeta das amostras.
- e) Caracterizar as nanopartículas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e análise térmica (TGA/DSC).
- f) Estudar o perfil de liberação do OELS no decorrer do tempo.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Materiais

Etanol 99% (VETEC) e o surfactante Tween 80 (VETEC) foram utilizados sem tratamento prévio. A quitosana (grau de desacetilação de 80%;  $M_w = 1,8 \times 10^5$  g/mol) foi fornecida por uma companhia local (Polymar Ind. Comp. Imp. Ltda). As gomas foram obtidas através da purificação dos exsudatos das árvores da *Anacardium occidentale*, para a goma do cajueiro, da *Sterculia striata*, para a goma do chichá, e da *Anadenanthera macrocarpa*, para a goma do angico. O isolamento das gomas foi realizado segundo métodos previamente descritos (Rodrigues; de Paula; Costa, 1993; Silva *et al.*, 2003; de Paula; Budd; Rodrigues, 1997). O óleo essencial de *Lippia sidoides* (OELS), oriundo da Produtos Naturais LTDA (Horizonte – CE), foi analisado por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massa (GC-MS), SHIMADZU modelo QP5050, a fim de determinar sua composição.

#### 3.2 Preparação das nanopartículas de quitosana-goma do cajueiro (Qt:GC) dopadas com óleo essencial

Uma solução aquosa de goma do cajueiro (GC), com concentrações entre 4 e 20% (m/v), foi adicionada lentamente, sob agitação mecânica a 18.000 rpm, a uma solução de quitosana (Qt), de concentração 4% (m/v), em ácido acético 1%. A mistura foi deixada agitando por 1h. Em seguida foi adicionado o OELS, em razão 1:2 (m/m) com a matriz polimérica, e Tween 80, na razão de 1:2 (m/m) com o óleo. A emulsão foi novamente agitada a 18.000 rpm, sendo em seguida secada via spray-drying. A secagem foi realizada a uma temperatura de entrada de 170°C, uma temperatura de saída de  $80 \pm 10^\circ\text{C}$ , com um fluxo de ar de 35 m<sup>3</sup>/h e a uma razão de alimentação de 3 mL/min.

### **3.3 Preparação das nanopartículas quitosana-goma do chichá (Qt:GCh) e quitosana-goma do angico (Qt:GA) dopadas com óleo essencial**

As nanopartículas de quitosana com goma do chichá (GCh) e quitosana com goma do angico (GA) foram preparadas da mesma forma que as nanopartículas Qt:GC, utilizando concentrações entre 0,1 e 1% (m/v) para a GCh, e de 5% (m/v) para a GA.

### **3.4 Caracterização das nanopartículas**

#### **3.4.1 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)**

As nanopartículas foram caracterizadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) usando pastilhas de KBr, em um aparelho SHIMADZU modelo FTIR 8300, na faixa de 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **3.4.2 Tamanho e distribuição de partícula e potencial Zeta**

O tamanho do diâmetro das nanopartículas e o potencial Zeta das amostras em solução foram determinados através de um Nano ZetaSizer modelo Malvern 3600, utilizando um feixe de luz vermelha com comprimento de onda de 633 nm, e um ângulo de medida de 175°. As amostras foram dispersas em água deionizada na concentração de 0,1% (m/v) e deixadas em agitação por 24 horas. Antes da análise, as amostras foram centrifugadas por 3 min a 3000 rpm, sendo analisado o sobrenadante. As análises foram realizadas em triplicatas.

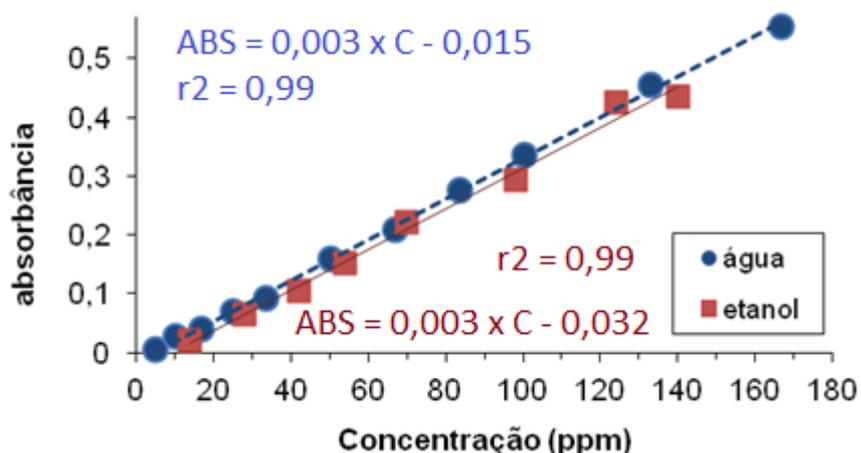
### 3.4.3 Análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria de varredura diferencial (DSC)

A estabilidade térmica das nanopartículas das diferentes matrizes foi avaliada por análise termogravimétrica (TGA) em um equipamento Shimadzu modelo TGA 50, usando uma razão de aquecimento de 10 °C/min entre 25 e 500 °C, e por Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) em um equipamento Shimadzu modelo DSC 50, usando uma razão de aquecimento de 10 °C/min entre 25 e 300 °C. Para ambas as análises foram usados 5 mg de amostra e cadinhos de platina.

### 3.4.4 Determinação do teor de óleo encapsulado (T.E.) e da eficiência de encapsulamento (E.E.)

O teor de óleo encapsulado, relação percentual de massa de óleo presente na amostra sobre a massa total da amostra, foi determinado por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, utilizando um aparelho Micronal B582. Certa massa de cada amostra (10 – 30 mg) foi colocada em um recipiente com 5 mL de Etanol (99%), agitado por 2 horas, sendo em seguida determinada a concentração de óleo no meio através de uma curva de calibração do óleo no comprimento de onda de 260 nm (Paula *et al.*, 2010b). As análises foram realizadas em triplicata. As curvas de calibração do OELS em etanol e em água estão representadas na Figura 14:

Figura 14: Curva de calibração do OELS em etanol e em água destilada.



A eficiência de encapsulamento, relação entre a quantidade de óleo determinada após a preparação sobre a quantidade de óleo adicionada inicialmente, foi encontrada através da equação 1:

$$E.E. = \frac{\text{Massa de óleo determinada}}{\text{Massa de óleo na preparação}} \times 100 \quad (1)$$

A composição do óleo encapsulado foi analisada a fim de observar que constituintes são encapsulados. O óleo encapsulado foi extraído, como descrito anteriormente, de uma amostra de cada matriz, e analisado por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massa (GC-MS).

Foi monitorada também a estabilidade do encapsulamento, ou seja, a capacidade das amostras de manter o óleo dentro da matriz polimérica com o decorrer do tempo. As amostras foram armazenadas em prateleiras, a temperatura ambiente, e dentro de recipientes de vidro protegidos da luz. Os teores de encapsulamento foram determinados no decorrer de 365 dias. As análises foram realizadas em triplicata.

### 3.4.5 Perfil de liberação *in vitro*

A liberação de óleo por tempo decorrido foi acompanhada por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, onde 100 mg da amostra foi colocada em uma membrana de diálise SIGMA (tamanho do poro: 14 kDa) e imersa em 150 mL de água destilada. Alíquotas foram retiradas e analisadas por espectroscopia na região do UV-Vis. O estudo de liberação foi realizado em duplicata.

Foram calculados os parâmetros cinéticos a fim de caracterizar os vários tipos de liberação. Os modelos utilizados foram o de zero ordem (Eq. 2), primeira ordem (Eq. 3), segunda ordem (Eq. 4), Higuchi (Eq. 5) e Korsmeyer-Peppas (Eq.6) (Dash *et al*, 2010).

$$C = k_0 t \quad (2)$$

Onde, C é a concentração de óleo liberada, t o tempo, e  $k_0$  a constante de ordem zero.

$$\ln([C]/[C]_0) = -kt \quad (3)$$

Onde,  $C_0$  é a concentração de óleo inicial e k a constante de primeira ordem.

$$1/[C] = kt + (1/[C]_0) \quad (4)$$

Onde, k é a constante de segunda ordem.

$$Q = Kt^{1/2} \quad (5)$$

Onde Q é a concentração de óleo liberada e K a constante de Higuchi.

$$M_t / M_\infty = Kt^n \quad (6)$$

Onde  $M_t/M_\infty$  é a fração de óleo liberada em um tempo t, K é uma constante e n o expoente de liberação.

Para a obtenção do coeficiente de correlação linear, os seguintes gráficos foram elaborados: "C vs. t", para o modelo de ordem zero; "ln C vs. t", para o modelo de primeira ordem; "1/C vs. t", para o modelo de segunda ordem; "C vs.  $t^{1/2}$ ", para o modelo de Higuchi; e "ln  $M_t/M_\infty$  vs. ln t", para o modelo de Korsmeyer-Peppas (Shoib *et al.*, 2006).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização do óleo essencial

A análise constitucional do óleo essencial de *Lippia sidoides* por cromatografia gasosa (GC-MS) está descrita na tabela 1. O principal constituinte do óleo é o Timol (86,05 %), seguido do p-Cimeno (5,36%) e do Cariofileno (3,96 %). Resultado muito semelhante foi encontrado por Cavalcanti *et al.* (2010), onde o óleo essencial de *Lippia sidoides* era constituído de 70 % de Timol, 8 % de p-Cimeno e 8 % de Cariofileno.

Tabela 1: Composição do óleo essencial de *Lippia sidoides*.

	Composto	Concentração (%)
1	Mirceno	1,00
2	$\alpha$ -Terpineno	0,31
3	p-Cimeno	5,36
4	Eucaliptol	0,58
5	$\gamma$ -Terpineno	0,64
6	Umbellulon	0,44
7	4-Terpineol	0,86
8	Timol metil eter	0,80
9	Timol	86,05
10	Cariofileno	3,96
		Total = 100 %

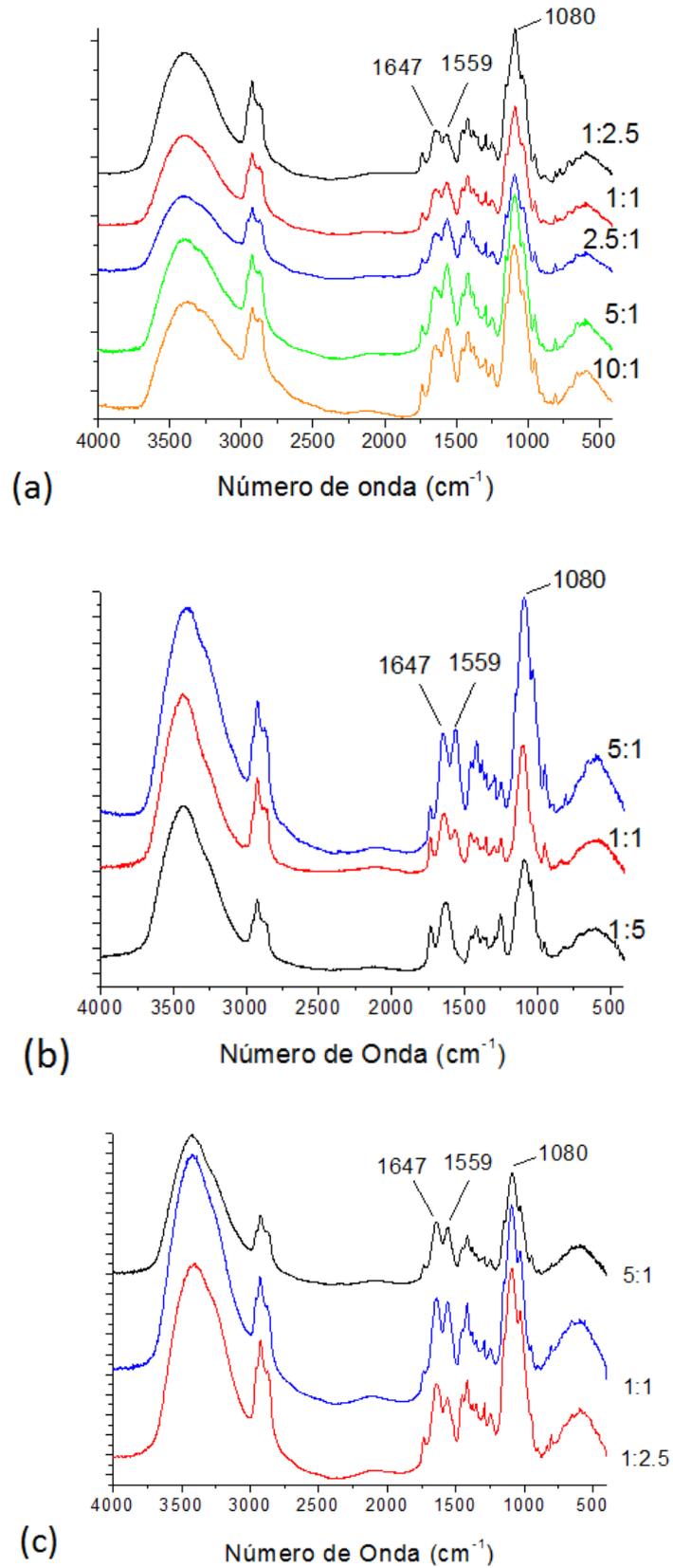
## 4.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho representados na figura 15 mostram as principais bandas de absorção da quitosana e das gomas regionais nas partículas produzidas em diferentes razões. As bandas em  $3380\text{ cm}^{-1}$  e  $2930\text{ cm}^{-1}$  estão relacionados ao estiramento das ligações O-H/N-H e C-H, respectivamente (Lawrie *et al.*, 2007). As bandas características das ligações envolvendo os grupos nitrogenados da quitosana estão representadas em  $1559\text{ cm}^{-1}$  para a ligação  $\text{NH}_2$  das aminas e NH das amidas, e em  $1375\text{ cm}^{-1}$  para a ligação C-N (Paula *et al.*, 2011). A absorção em  $1080\text{ cm}^{-1}$  deve-se ao estiramento assimétrico das ligações C-O-C presente nos polissacarídeos, assim como a banda em  $1740\text{ cm}^{-1}$  é relacionada à carbonila do resíduo do ácido acético utilizado na preparação das partículas (Lawrie *et al.*, 2007).

A absorção em  $1647\text{ cm}^{-1}$  pode ser relacionada tanto para o estiramento da ligação C=O de amidas (Liet *et al.*, 2008), como para a vibração da O-H da molécula de água (Zohuriaan; Shokrolahi, 2004). Na figura 15, observa-se que ao aumentar a razão de quitosana, o sinal em  $1559\text{ cm}^{-1}$  (ligação N-H) aumenta em relação ao sinal em  $1647\text{ cm}^{-1}$ , um indício de que a quantidade relativa de quitosana presente nas partículas produzidas é realmente maior.

As bandas característica do OELS são em sua maioria proveniente das absorções do anel aromático ( $1450\text{ cm}^{-1}$ ,  $1500\text{ cm}^{-1}$ ,  $1580\text{ cm}^{-1}$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$ ), da hidroxila fenólica ( $3600\text{ cm}^{-1}$ ) e da ligação C-O ( $1200\text{ cm}^{-1}$ ), presentes na estrutura do timol, no qual se encontram sobrepostos com os demais picos da matriz (Paula *et al.*, 2011).

Figura 15: Espectro de infravermelho para diferentes razões de (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA.



### 4.3 Tamanho e distribuição de partículas

A tabela 2 e a figura 16 mostram o tamanho de partículas (diâmetro hidrodinâmico) para diferentes razões Qt:GC. Observa-se que as partículas possuem seus tamanhos médios na faixa nano, variando de 181 nm a 802 nm. Todas as amostras apresentaram uma distribuição unimodal. A amostra de razão Qt:GC de 1:1 apresentou o menor tamanho, enquanto a amostra de razão 10:1 apresentou o maior.

De modo geral, como mostra a figura 17, as amostras com maior razão de quitosana exibem tamanhos maiores do que as amostras com razão Qt:GC 1:1 e 1:2,5. Isso é provavelmente devido às repulsões entre os sítios positivos da quitosana. Uma vez que aumentando a razão de quitosana, aumenta-se a quantidade de grupamentos  $\text{NH}_3^+$ , levando a uma maior repulsão entre as cadeias, conseqüentemente, aumentando o tamanho da partícula.

Tamanhos similares foram obtidos quando se usou quitosana e TPP para encapsular um isômero do timol, o carvacrol, onde o diâmetro médio variou entre 500 e 700 nm (Keawchaon; Yoksan, 2011).

Tabela 2: Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GC em diferentes razões com concentração de GC a 10% (m/v) (T = 25°C).

Razão Qt:GC	Tamanho (nm)	Distribuição por volume (%)
10:1	802 ± 41	100
5:1	483 ± 10	100
2,5:1	571 ± 6	100
1:1	181 ± 5	100
1:2,5	388 ± 29	100

Figura 16: Distribuição de tamanho de partículas por volume para diferentes razões Qt:GC.

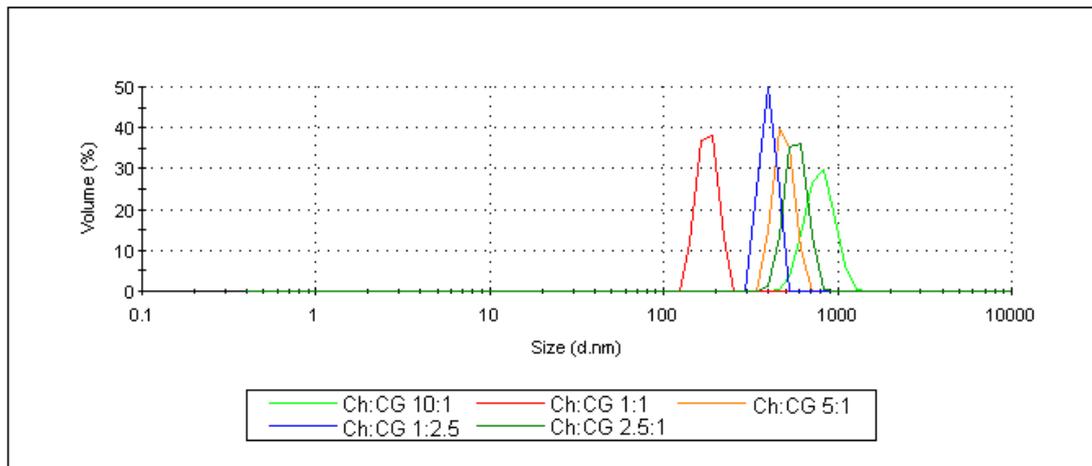
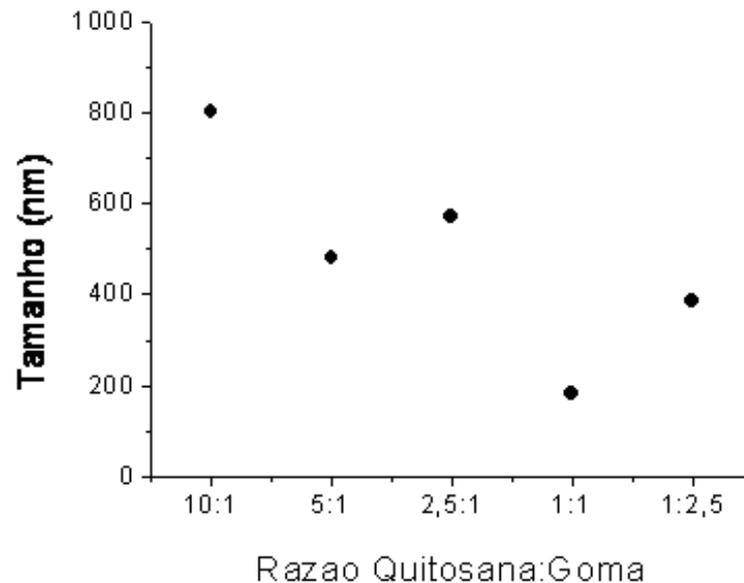


Figura 17: Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GC em diferentes razões com concentração de GC a 10% (m/v)



A distribuição do tamanho das amostras Qt:GCh, estão expressas na tabela 3 e nas figuras 18 e 19. As amostras apresentaram tamanho entre 17 nm e 429 nm, sendo a amostra com razão Qt:GCh de 1:1 a de menor tamanho e a amostra com maior razão de quitosana (5:1) a de maior tamanho. Nessas duas razões, as partículas apresentaram distribuição unimodal. Já para a amostra com uma maior razão de goma do chichá (1:5), houve uma distribuição bimodal, onde

78% das partículas apresentaram tamanho de 32 nm, e 22% apresentaram tamanho de 283 nm.

Tabela 3: Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GCh em diferentes razões com concentração de GCh a 1% (m/v) (T = 25°C).

Razão Qt:GCh	Tamanho (nm)	Distribuição por volume (%)
5:1	429 ± 13	100
1:1	17 ± 2	100
1:5	32 ± 1	78
	283 ± 14	22

Figura 18: Distribuição de tamanho de partículas por volume para diferentes razões Qt:GCh.

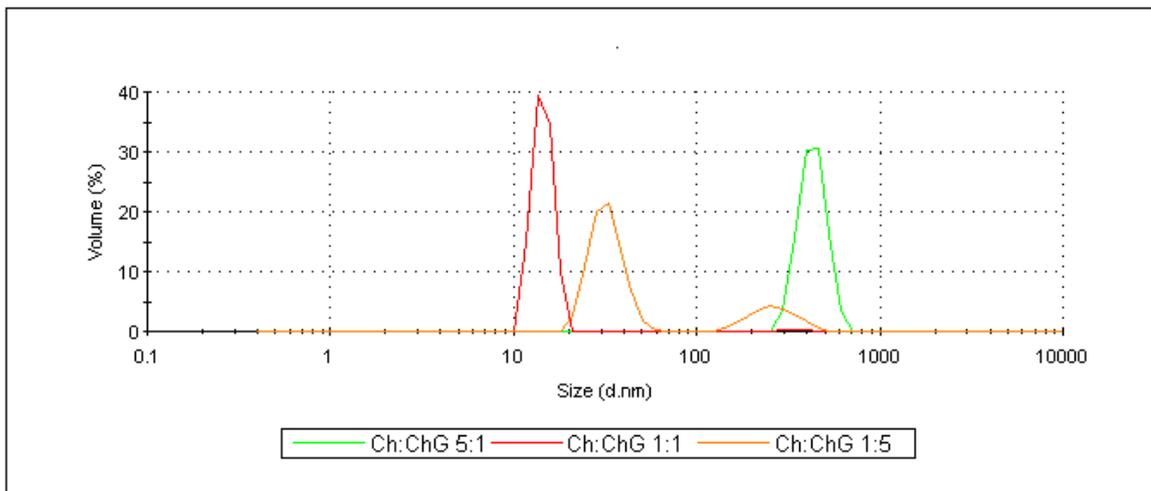
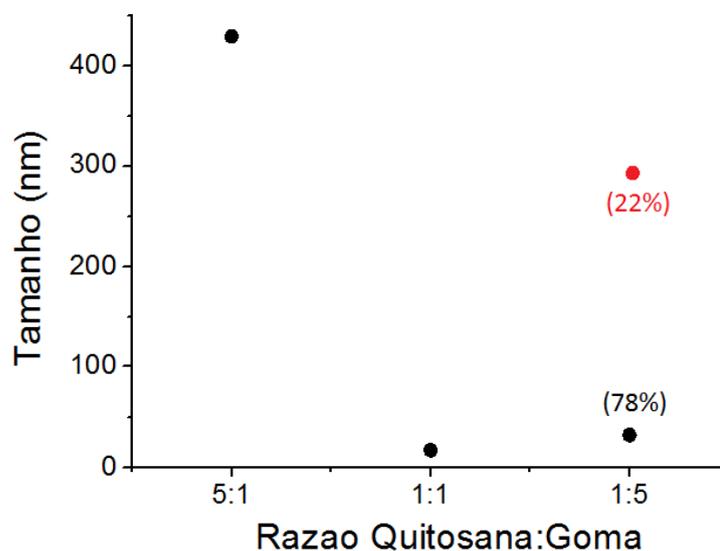


Figura 19: Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GCh em diferentes razões com concentração de GCh a 1% (m/v)



Na tabela 4 e figura 20 estão expressos os tamanhos do diâmetro hidrodinâmico das partículas de quitosana-goma do angico. Para essa matriz, os valores dos tamanhos variaram entre 19 nm e 472 nm. Para a amostra com menor razão de GA (5:1), houve uma distribuição bimodal, onde 27% da amostra possui tamanho de 62 nm e 63% possui tamanho de 472 nm.

Uma tendência é observada (figura 21), onde uma maior razão de Qt leva a um maior tamanho de partículas. Novamente essa tendência pode ser explicada devido às interações repulsivas entre os grupos positivos da quitosana. Aumentando a razão de Qt na matriz, aumentam-se as repulsões, aumentando o tamanho. Outro fator a se considerar, é a propriedade da GA de enovelar-se, formando assim agregados bem pequenos, que levam a pequenos tamanhos de partículas em solução, como os observados na tabela 4 (Oliveira *et al.*, 2009).

Em trabalho semelhante, onde o autor encapsulou o óleo essencial de *Lippia sidoides* em nanopartículas de quitosana-goma do angico, uma distribuição bimodal foi obtida, com diâmetros entre 271 e 12 nm (Paula *et al.*, 2010b).

Tabela 4: Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GA em diferentes razões com concentração de GA a 5% (m/v) (T = 25°C).

Razão Qt:GA	Tamanho (nm)	Distribuição por volume (%)
5:1	472 ± 12	63
	62 ± 7	27
1:1	24 ± 1	100
1:2,5	19 ± 1	100

Figura 20: Distribuição de tamanho de partículas por volume para diferentes razões Qt:GA.

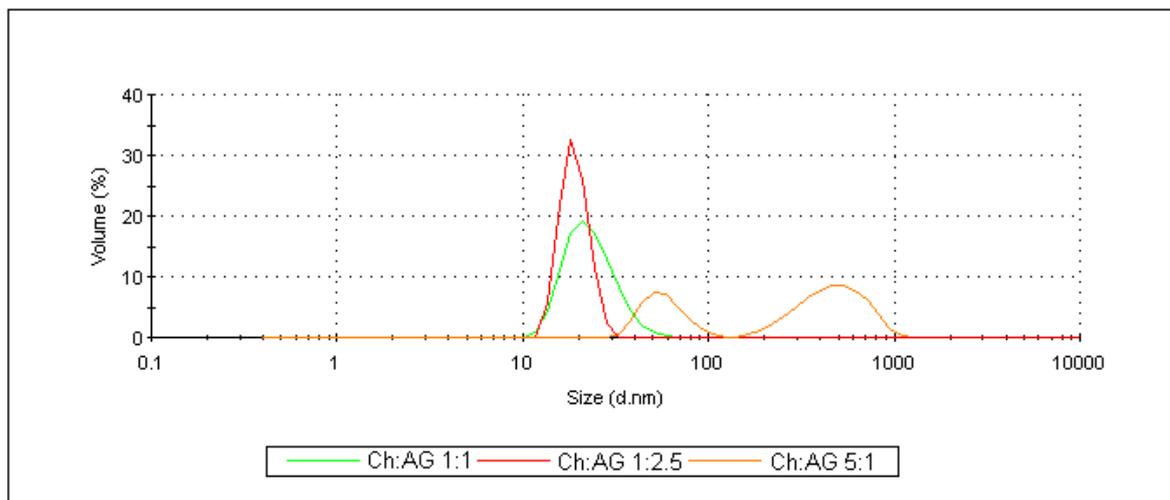
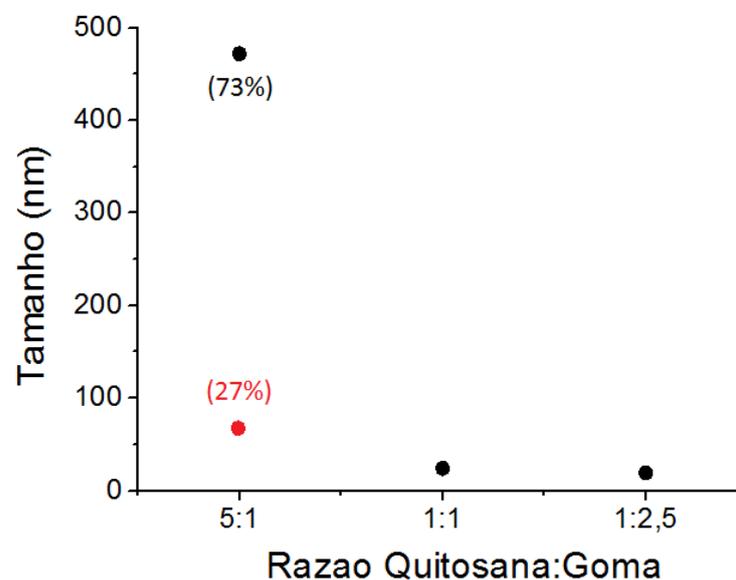


Figura 21: Tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas Qt:GA em diferentes razões com concentração de GA a 5% (m/v)



A tabela 5 resume os tamanhos de partículas para as três matrizes estudadas.

Tabela 5: Resumo do tamanho e distribuição por volume para as nanopartículas de todas as matrizes estudadas.

<b>Matriz</b>	<b>Razão Quitosana:Goma</b>	<b>Tamanho (nm)</b>	<b>Distribuição por volume (%)</b>
Qt:GC	10:1	802 ± 41	100
	5:1	483 ± 10	100
	2,5:1	571 ± 6	100
	1:1	181 ± 5	100
	1:2,5	388 ± 29	100
Qt:GCh	5:1	429 ± 13	100
	1:1	17 ± 2	100
	1:5	32 ± 1	78
Qt:GA		283 ± 14	22
	5:1	472 ± 12	63
		62 ± 7	27
	1:1	24 ± 1	100
	1:2,5	19 ± 1	100

#### 4.4 Potencial Zeta

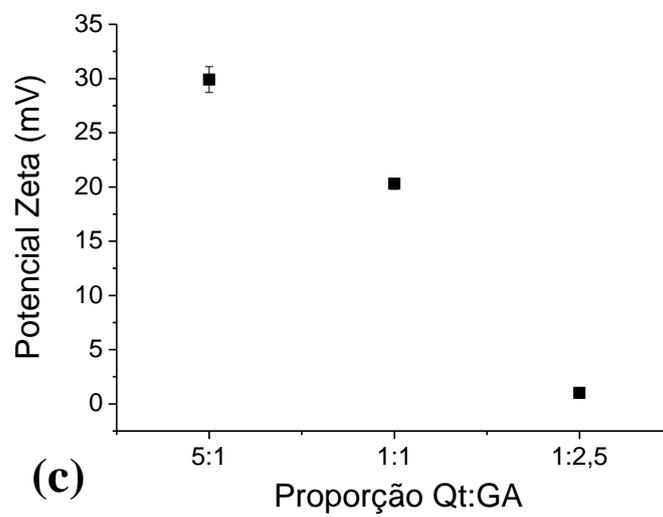
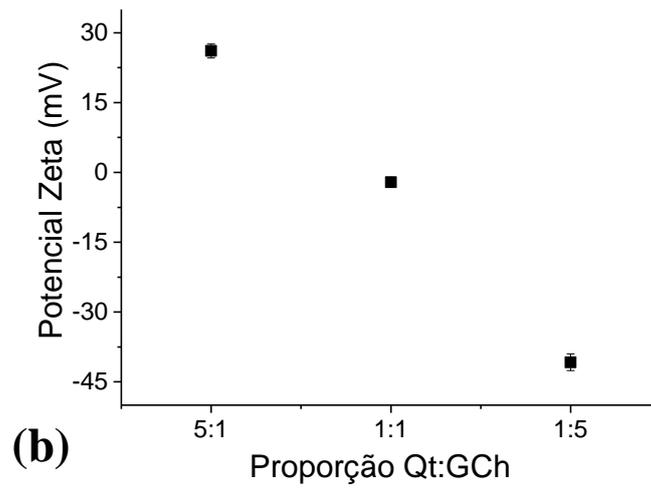
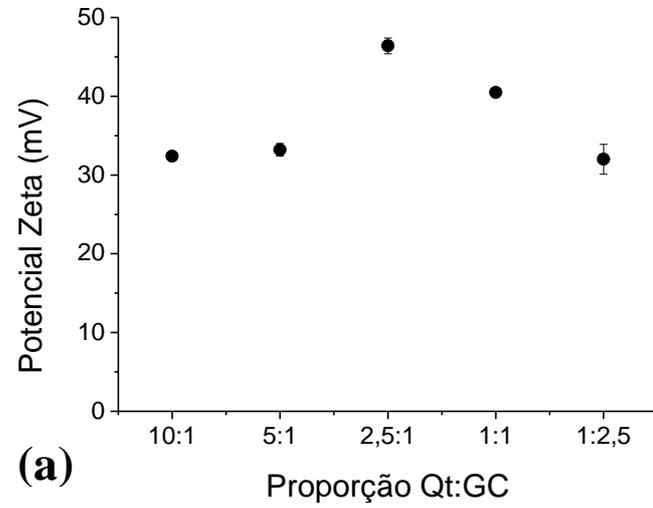
Os potenciais Zeta para as partículas Qt:GC, Qt:GCh e Qt:GA estão ilustrados na figura 22 abaixo. Os valores dos potenciais para as partículas com goma do cajueiro (Figura 22a) se encontram entre +30 e +50 mV, indicando que as nanopartículas possuem cargas superficiais positivas. O fato de estarem carregadas positivamente deve-se a sítios  $\text{NH}_3^+$  da quitosana que estão em excesso, ou seja, não foram complexados com os grupamentos ácidos da GC (Oliveira, 2010). Esse comportamento já era previsto, uma vez que o teor de cargas na quitosana (grau de desacetilação = 80%) é bem maior que na GC (em torno de 5% de grupamentos ácidos). No entanto, era esperado que ao aumentar a razão de quitosana na matriz o potencial ficasse mais positivo, uma vez que mais sítios aminos estariam livres.

Isso é observado quando se aumenta a razão Qt:GC de 1:2,5 para 2,5:1. Porém, ao aumentar a razão para 5:1 e para 10:1 a tendência não é observada e o potencial diminui. Através desse comportamento observado, onde o potencial para a matriz Qt:GC é sempre muito positivo, pode-se inferir que as atrações entre os polímeros são em sua maioria provenientes de interações do tipo ligação de hidrogênio, entre o grupo amino da quitosana e as várias hidroxilas da goma, e não devido a interações polieletrólíticas (Hsieh *et al.*, 2007).

Os potenciais para as amostras com goma do angico (Figura 22c) são todos positivos, variando de +1 à +30 mV, seguindo a tendência explicada onde o potencial aumenta com o aumento da razão de quitosana na matriz. Porém, pode-se observar que apesar da GC e da GA terem teores de cargas negativas próximas, a variação do potencial é bem diferente. Tal resultado pode ser devido à tendência apresentada pela goma do angico de enovelar-se, onde suas cadeias ácidas ficam voltadas para fora, gerando assim uma maior densidade de cargas negativas na superfície, diminuindo o potencial zeta e se comportando como um poliânion (Oliveira *et al.*, 2009). Conclui-se que, além das prováveis interações do tipo ligação de hidrogênio existente (Hsieh *et al.*, 2007), há também a interação devido a formação de um complexo polieletrólítico entre a quitosana e a goma do angico, justificando assim a alta variação no potencial zeta.

Para as partículas com goma do chichá (Figura 22b), a variação é ainda maior, de -40 à +26 mV. Isso se deve a maior quantidade de grupamentos carboxilatos presentes na GCh, em torno de 40%, quando comparado às outras gomas (Brito *et al.*, 2004). Assim, quando há uma maior razão de goma do chichá, há um excesso desses grupamentos que não foram complexados com os sítios positivos da quitosana, conferindo uma carga superficial negativa à partícula. Com essa observação, pode-se afirmar que as interações presentes na matriz quitosana-goma do chichá são devido a uma complexação polieletrólítica.

Figura 22: Potencial zeta para as partículas com diferentes razões de (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA.



## 4.5 Análise Térmica

### 4.5.1 Matriz quitosana:goma do cajueiro (Qt:GC)

As curvas termogravimétricas para as amostras com quitosana-goma do cajueiro estão ilustradas na figura 23. Os dados de perda de massa e as temperaturas de pico de cada evento térmico estão sumarizados na tabela 6.

Observa-se a existência de 4 eventos para a amostra com maior razão de quitosana e 5 eventos para as demais amostras. O primeiro evento é descrito como perda de umidade pela amostra, geralmente com temperatura de decomposição máxima em 40°C, temperatura na qual as amostras apresentaram perdas de 10% de massa. O segundo evento se deve a uma provável perda de óleo da amostra, que é reportado ocorrer em temperatura máxima de 120°C (Fernandes *et al.*, 2008).

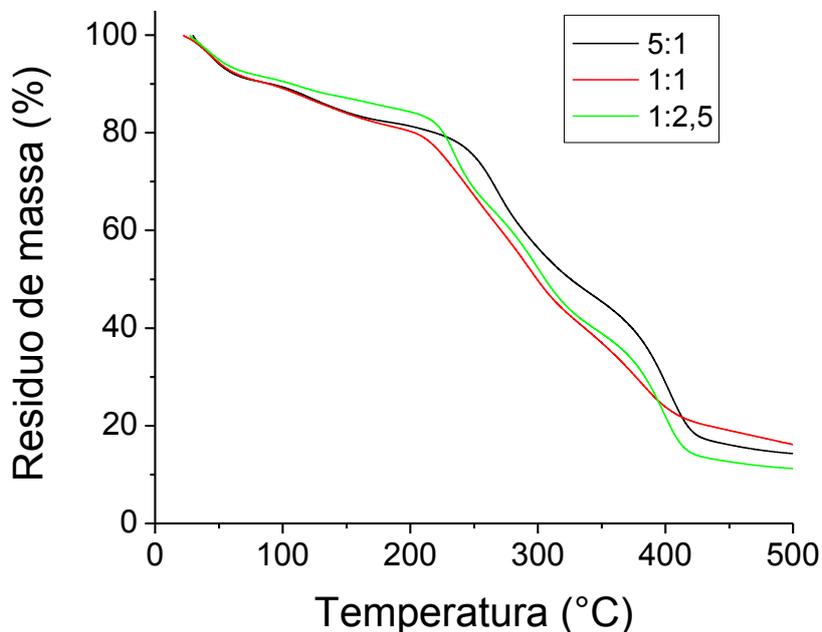
Os outros eventos são característicos da decomposição da estrutura dos polissacarídeos, onde a quitosana se decompõe em dois eventos, um em torno de 270°C e outro acima de 400°C (Ali; Rajendran; Joshi, 2011), e a goma do cajueiro se decompõe em três eventos entre 250 e 500 °C (Silva *et al.*, 2009). Em um primeiro estágio de decomposição, 270°C para a amostra 5:1 e 235-295°C para as amostras 1:1 e 1:2,5, a perda de massa aumenta com o aumento da razão de goma, indo de 35 %, a 39 % e a 46 % de perda de massa. No último evento térmico, as amostras perderam entre 30 e 37 % de massa, restando uma massa residual em torno de 14%.

É observado que para temperaturas de até 230°C a amostra com maior razão de goma possui uma maior estabilidade térmica que as demais, podendo-se inferir que a presença de goma na matriz aumenta sua estabilidade térmica até essa temperatura, enquanto que acima dela a amostra com maior razão de quitosana é mais estável.

Tabela 6: Eventos térmicos da análise termogravimétrica para as amostras Qt:GC.

<b>Amostra</b>	<b>Evento</b>	<b>Temperatura de pico (°C)</b>	<b>Perda de massa (%)</b>
Qt:GC 5:1	1	40	10
	2	125	8
	3	270	35
	4	405	37
	Massa residual à 500°C = 14 %		
Qt:GC 1:1	1	40	10
	2	120	10
	3	245	20
	4	295	19
	5	380	36
Massa residual à 500°C = 16 %			
Qt:GC 1:2,5	1	40	9
	2	120	7
	3	235	20
	4	295	26
	5	400	30
Massa residual à 500°C = 11 %			

Figura 23: Curvas termogravimétricas para as amostras com diferentes razões Qt:GC.



A análise por DSC para as amostras quitosana-goma do cajueiro está ilustrada na figura 24, e suas temperaturas de transição estão expressas na tabela 7. As amostras apresentaram um pico de transição endotérmica em 160 °C e dois picos exotérmicos, um em torno de 295 °C e outro em torno de 420 °C. Os picos endotérmicos são relativos à perda de umidade pela amostra (Paula *et al.*, 2010b), enquanto os picos exotérmicos são ocasionados pela decomposição dos polissacarídeos, que, assim como mostrado pela análise termogravimétrica, ocorrem em temperaturas na faixa de 260 a 450 °C. Ao preparar esferas de quitosana e goma do cajueiro para encapsular o óleo essencial da *Lippia sidoides*, Paula *et al.* (2011) obteve temperaturas de perda de água em torno de 150 °C, com eventos exotérmicos entre 200 e 400 °C.

Figura 24: DSC para as amostras com diferentes razões Qt:GC.

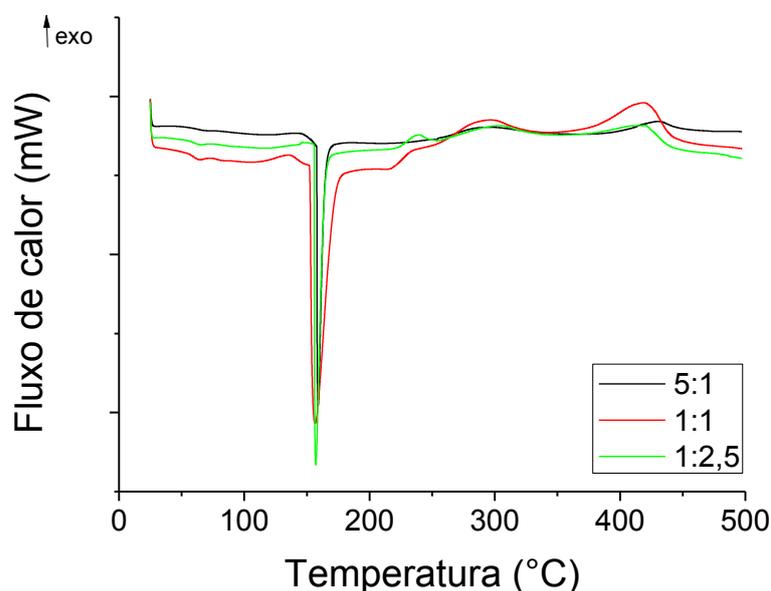


Tabela 7: Temperaturas de transições endotérmicas e exotérmicas para as amostras Qt:GC.

Razão Qt:GC	Evento endotérmico		Evento exotérmico			
	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )
5:1	160	17,1	293	- 0,9	429	- 0,7
1:1	160	16,3	294	- 1,6	417	- 1,7
1:2,5	160	20,5	300	- 1,0	415	- 0,7

#### 4.5.2 Matriz quitosana:goma do chichá (Qt:GCh)

As curvas termogravimétricas para as amostras com quitosana-goma do chichá estão ilustradas na figura 25. Os dados de perda de massa e as temperaturas de pico de cada evento térmico estão sumarizados na tabela 8.

Observa-se a existência de 3 eventos para a amostra com maior razão de quitosana e para a amostra com maior razão de chichá, enquanto que a amostra de razão 1:1: possui 4 eventos. As amostras de Qt:GCh não apresentaram o evento de

perda de umidade, sendo o primeiro evento devido a uma provável perda de óleo da amostra, que, como já mencionado anteriormente, é reportado ocorrer em temperatura máxima de 120°C (Fernandes *et al.*, 2008).

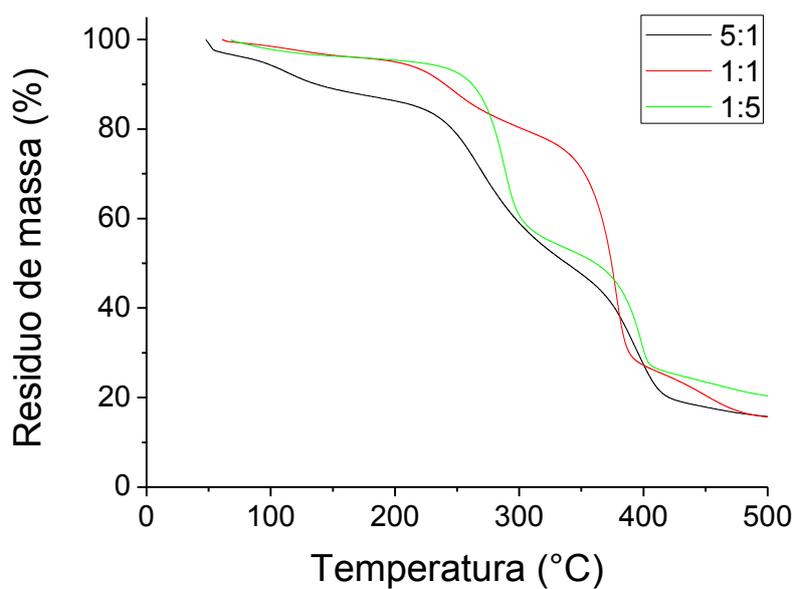
Como podemos observar no gráfico, as amostras com razão Qt:GCh de 1:1 e 1:5 possuem uma maior estabilidade térmica, em temperaturas de até 250°C, do que a amostra com maior razão de quitosana. Assim como observado pra goma do cajueiro, a goma do chichá aumenta a estabilidade térmica das amostras. Os outros eventos são característicos da decomposição da estrutura dos polissacarídeos, um em torno de 280°C e outro em torno de 400°C.

Entretanto, a amostra com razão igual de quitosana e goma (1:1) mostrou um evento de decomposição a mais, em 450°C, além de ter sido a mais estável termicamente em temperaturas acima de 250°C. Esse comportamento pode ser devido à formação de uma estrutura onde há uma interação mais forte entre os polissacarídeos, necessitando de uma maior temperatura para decompor a amostra. Essa estrutura deve ter sido resultado da equivalência de cargas entre os polímeros nessa razão, como foi indicado pela análise do potencial zeta, onde o valor foi próximo de zero (-2 mV). Esse potencial indica que as cargas dos dois polímeros complexaram entre si de tal forma a não resultar em um excesso de cargas na superfície da partícula, inferindo-se assim que as cargas opostas estão complexionadas entre si, resultando em uma atração mais forte, e conseqüentemente em uma estrutura mais estável termicamente.

Tabela 8: Eventos térmicos da análise termogravimétrica para as amostras Qt:GCh.

Amostra	Evento	Temperatura de pico (°C)	Perda de massa (%)
Qt:GCh 5:1	1	110	13
	2	270	37
	3	390	34
	Massa residual à 500°C = 16 %		
Qt:GCh 1:1	1	100	4
	2	245	17
	3	380	54
	4	450	9
Massa residual à 500°C = 16 %			
Qt:GCh 1:5	1	80	5
	2	290	42
	3	400	32
Massa residual à 500°C = 20 %			

Figura 25: Curvas termogravimétricas para as amostras com diferentes razões Qt:GCh.



A análise por DSC para as amostras quitosana-goma do chichá está ilustrada na figura 26, e suas temperaturas de transição estão expressas na tabela 9. As amostras apresentaram um pico de transição endotérmica entre 120 – 160 °C e dois picos exotérmicos, um em torno de 275 °C e outro em torno de 400 °C. Os picos endotérmicos são relativos à perda de umidade pela amostra, enquanto os picos exotérmicos são ocasionados pela decomposição dos polissacarídeos, que, assim como mostrado pela análise termogravimétrica, ocorrem em temperaturas de 260 a 450 °C.

Figura 26: DSC para as amostras com diferentes razões Qt:GCh.

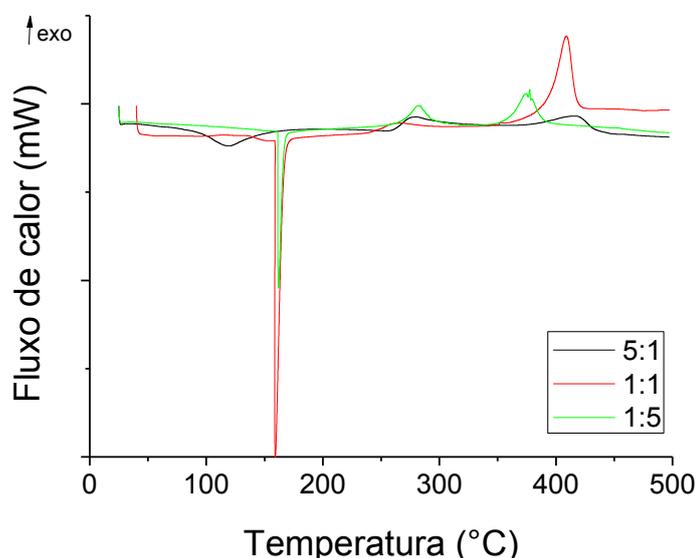


Tabela 9: Temperaturas de transições endotérmicas e exotérmicas para as amostras Qt:GCh.

Razão Qt:GCh	Evento endotérmico		Evento exotérmico			
	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )
5:1	120	2,6	277	- 1,8	412	- 1,2
1:1	160	35,7	260	- 1,3	410	- 10,5
1:5	160	17,2	282	- 2,4	375	- 1,3

#### 4.5.3 Matriz quitosana:goma do angico (Qt:GA)

As curvas termogravimétricas para as amostras com quitosana-goma do angico estão ilustradas na figura 27. Os dados de perda de massa e as temperaturas de pico de cada evento térmico estão sumarizados na tabela 10.

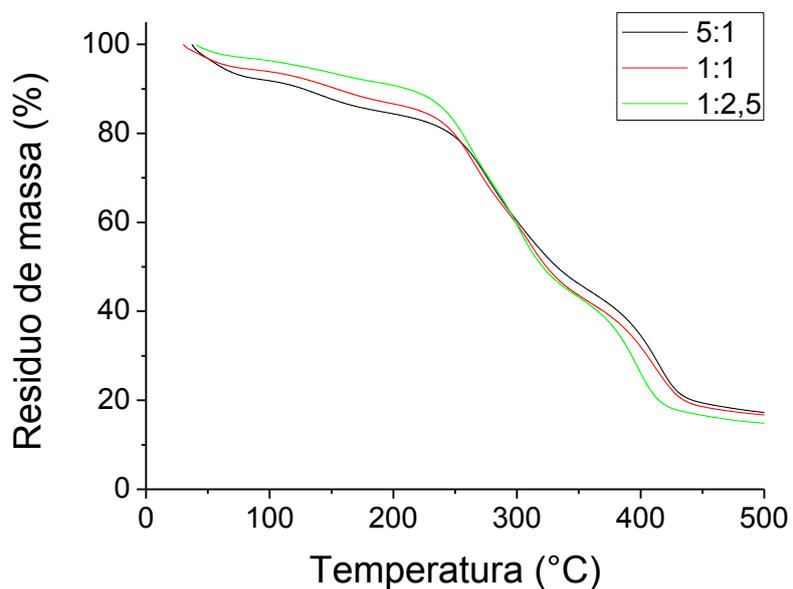
Os resultados foram bastante semelhantes com os da goma do cajueiro, sendo o primeiro evento devido à perda de umidade pela amostra, o segundo a uma provável perda de óleo da amostra, e os demais devido à decomposição dos polissacarídeos. Também como na goma do cajueiro, se observa a existência de 4 eventos para a amostra com maior razão de quitosana e 5 eventos para as demais amostras.

A diferença entre as amostras de quitosana-cajueiro é sutil, mas as amostras de quitosana-angico apresentaram uma temperatura inicial de decomposição um pouco mais alta, aproximadamente 260°C contra 240°C das com cajueiro. E como observado para as outras matrizes, a presença de uma maior razão de goma resulta em uma maior estabilidade térmica para temperaturas de até 250°C.

Tabela 10: Eventos térmicos da análise termogravimétrica para as amostras Qt:GA.

Amostra	Evento	Temperatura de pico (°C)	Perda de massa (%)
Qt:GA 5:1	1	45	8
	2	140	7
	3	275	51
	4	415	16
	Massa residual à 500°C = 17 %		
Qt:GA 1:1	1	45	6
	2	145	8
	3	263	23
	4	305	22
	5	410	22
Massa residual à 500°C = 17 %			
Qt:GA 1:2,5	1	40	3
	2	145	6
	3	260	23
	4	300	25
	5	400	16
Massa residual à 500°C = 15 %			

Figura 27: Curvas termogravimétricas para as amostras com diferentes razões Qt:GA.



A análise por DSC para as amostras quitosana-goma do angico está ilustrada na figura 28, e suas temperaturas de transição estão expressas na tabela 11. As amostras apresentaram um pico de transição endotérmica entre 130 – 150 °C e dois picos exotérmicos, um em torno de 295 °C e outro em torno de 420 °C. Os picos endotérmicos são relativos à perda de umidade pela amostra, enquanto os picos exotérmicos são ocasionados pela decomposição dos polissacarídeos, que, assim como mostrado pela análise termogravimétrica, ocorrem em temperaturas de 260 a 450 °C. As nanopartículas de quitosana-goma do angico produzidas por Paula *et al.* (2010b) obtiveram temperaturas similares, com um evento endotérmico em torno de 130 °C e com um evento exotérmico em torno de 250 °C e outro acima de 400 °C.

Figura 28: DSC para as amostras com diferentes razões Qt:GA.

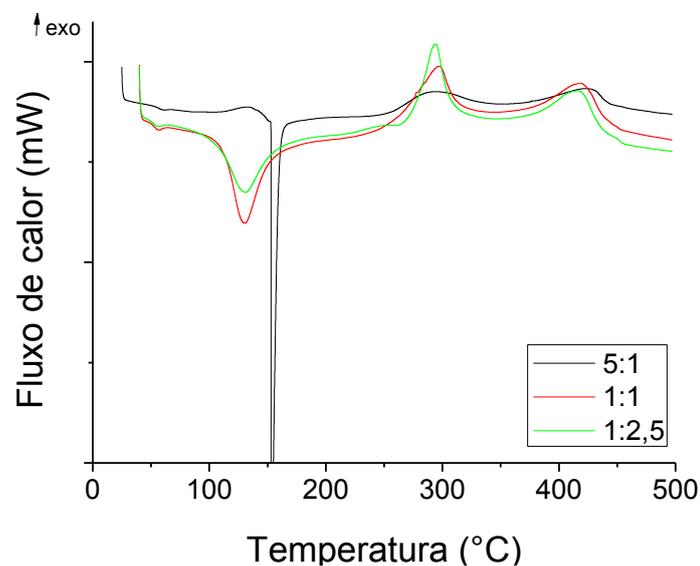


Tabela 11: Temperaturas de transições endotérmicas e exotérmicas para as amostras Qt:GA.

Razão Qt:GA	Evento endotérmico		Evento exotérmico			
	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )	Temperatura (°C)	Entalpia (mJ.g <sup>-1</sup> )
5:1	150	17,0	294	- 1,3	426	- 0,8
1:1	130	4,6	296	- 3,5	417	- 1,5
1:2,5	130	3,2	295	- 2,2	416	- 1,4

Como já mencionado, a análise de TGA para todas as matrizes mostrou que uma maior razão de goma leva a uma maior estabilidade térmica das amostras em temperaturas de até 250°C, onde além dessa temperatura as amostras com maior razão de quitosana são mais estáveis.

Pela análise de DSC, pode-se observar a semelhança entre as gomas com relação às temperaturas e aos números de eventos endotérmicos e exotérmicos. Todas apresentaram temperaturas de perda de água entre 130 e 160 °C. Em relação às temperaturas dos eventos exotérmicos pode-se observar que as temperaturas variaram de 260 a 300 °C e de 375 a 430 °C, onde as gomas do cajueiro e do angico tiveram as maiores temperaturas de decomposição e a goma do chichá as menores.

#### 4.6 Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E.)

##### 4.6.1 Matriz quitosana:goma do cajueiro (Qt:GC)

###### 4.6.1.1 Efeito da concentração de GC

De acordo com a tabela 12, observa-se que com o aumento da concentração de GC de 4% para 10%, houve um aumento no T.E.de 8,4 para 15,6%, um aumento de quase 50%. Porém, quando a concentração de goma dobra de 10 para 20%, não há um aumento no teor de óleo encapsulado, resultando em uma mesma EE. Pode-se concluir que a utilização de uma solução de GC em uma maior concentração leva a um maior teor de óleo encapsulado. A goma, nessa alta

concentração, age protegendo o óleo no momento da secagem por spray drying, diminuindo a perda de óleo no processo e aumentando a EE.

Tabela 12: Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (EE) para matriz de Qt:GC de razão 5:1.

Concentração da GC (%)	T.E. (%)	E.E. (%)
4	8,4 ± 0,8	34
10	15,6 ± 1,3	62
20	15,4 ± 0,4	62

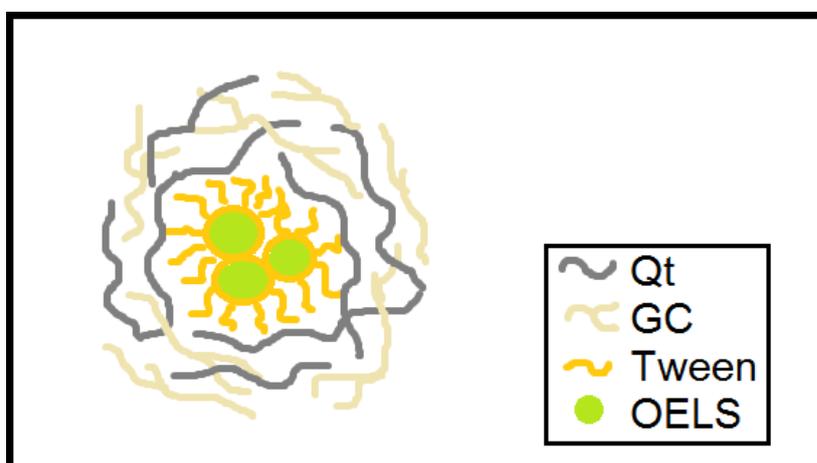
#### 4.6.1.2. Efeito da razão Qt:GC

Nas amostras onde se variou a razão polimérica da matriz, mantendo concentração de goma em 10% (tabela 13), observou-se que, com o aumento da razão de quitosana, há um aumento no encapsulamento. As amostras com razão Qt:GC de 5:1 e 10:1 tiveram T.E. em torno de 15% com uma E.E. em torno de 60%, enquanto a amostra com maior teor de goma teve um T.E. de 8,2% com uma E.E. de 33%. Essa tendência parece sugerir que o óleo interage mais fortemente com a quitosana do que com a goma, pois quando se diminui a razão de quitosana o encapsulamento diminui. Provavelmente, as micelas formadas pelo óleo e o tween se interagem via ligação de hidrogênio, entre a parte hidrofílica do tween e os grupos aminos da quitosana. Então, quando há uma maior razão de quitosana na matriz há também uma maior quantidade de grupos aminos para interagir com as micelas, ocasionando assim em um maior teor de óleo encapsulado. A figura 29 ilustra a possível estrutura do complexo formado no encapsulamento. No entanto, a razão ótima para o encapsulamento é de 5:1, uma vez que ao aumentar a razão para 10:1, o encapsulamento permanece o mesmo. Paula et al. encapsulou o OELS em esferas de quitosana e goma do cajueiro obtendo um T.E. de 2,4 % (Paula et al., 2011). Em outro trabalho, esferas de alginato e goma do cajueiro foram utilizadas para encapsular o óleo essencial de *Croton zehntneri*, alcançando T.E. entre 2,6 e 8,2 % e E.E. entre 15 e 25 % (Paula et al., 2010a).

Tabela 13: Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E.) para matriz de Qt:GC com GC 10%.

Razão Qt:GC	T.E. (%)	E.E. (%)
5:1	15,6 ± 1,3	62
10:1	15,0 ± 1,3	60
2.5:1	12,4 ± 0,0	50
1:1	12,4 ± 1,1	50
1:2.5	8,2 ± 0,7	33

Figura 29: Esquema do encapsulamento das micelas óleo-tween pela matriz polimérica.



Fonte: Desenho elaborado pelo autor.

#### 4.6.2 Matriz quitosana:goma do chichá (Qt:GCh)

Como pode ser observado na tabela 14, ao aumentar a concentração de GCh, de 0,1 à 1%, há um aumento na dopagem, de 3,7 à 14,7%. Essa mesma tendência foi observada para as partículas com goma do cajueiro, o que leva a crer que a GCh possui o mesmo efeito da GC de proteger o óleo no encapsulamento por spray drying. Ao estudar o efeito da razão Qt:GCh, observa-se que na razão de 5:1 há um maior encapsulamento do óleo, quase 15%, enquanto que nas razões 1:1 e de 1:5, a dopagem fica em torno de 7%. O que novamente mostra a semelhança com a matriz contendo goma do cajueiro, onde o óleo possui uma maior interação com a quitosana em relação à goma do chichá. Novamente esse comportamento pode ser explicado devido à maior quantidade de grupos aminos quando se tem

uma maior razão de quitosana, o que leva a uma maior interação com as micelas tween-óleo.

Tabela 14: Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E.) para matriz de Qt:GCh.

Concentração da GCh (%)	Razão Qt:GCh	T.E. (%)	E.E. (%)
0,1	5:1	3,7 ± 0,2	15
0,5	5:1	12,8 ± 0,9	51
1	5:1	14,7 ± 0,3	59
1	1:1	6,7 ± 0,1	27
1	1:5	7,6 ± 0,6	30

#### 4.6.3 Matriz quitosana:goma do angico (Qt:GA)

Como mostra a tabela 15, o T.E. varia de 6,2%, para a amostra com maior teor de Qt, a 12,6%, para a amostra com maior teor de GA. Nessa matriz, uma maior razão de GA em relação à Qt, leva a um maior encapsulamento do óleo. Ao contrário do que é observado nos outros sistemas estudados, as micelas interagem melhor com a matriz quando a razão de quitosana é menor, levando a crer que a conformação novelar apresentada pelas cadeias da goma do angico em solução (Oliveira *et al.*, 2009), desempenha um papel importante no encapsulamento, gerando uma melhor acomodação das micelas no retículo polimérico. Em trabalho semelhante, o OELS foi nanoencapsulado em uma matriz de quitosana e goma do angico, resultando em T.E. entre 3,3 e 6,5 % com E.E. entre 16 e 77 % (Paula *et al.*, 2010b).

Tabela 15: Teor de óleo encapsulado (T.E.) e eficiência de encapsulamento (E.E) para matriz de Qt:GA com GA 5%.

Razão Qt:GA	T.E. (%)	E.E. (%)
5:1	6,2 ± 0,5	25
1:1	10,2 ± 0,3	41
1:2.5	12,6 ± 0,7	50

#### 4.7 Composição do óleo encapsulado

A composição do óleo encapsulado comparado ao óleo essencial antes do encapsulamento está expressa na tabela 16. Os quatro principais componentes do óleo essencial (Timol, p-Cimeno, Cariofileno e Mirceno) foram encapsulados, onde tiveram concentrações semelhantes às anteriores. Logo, as matrizes propostas encapsulam o óleo de maneira geral, e não apenas um composto específico.

Tabela 16: Composição do óleo essencial de *Lippia sidoides* antes e depois do encapsulamento para a nanopartícula Qt:GC com razão 5:1.

Composto	Concentração dos componentes (%)	
	Antes	Depois
Mirceno	1,00	1,84
$\alpha$ -Terpineno	0,31	-
p-Cimeno	5,36	9,55
Eucaliptol	0,58	-
$\gamma$ -Terpineno	0,64	-
Umbellulon	0,44	-
4-Terpineol	0,86	-
Timol metil eter	0,80	-
Timol	86,05	85,91
Cariofileno	3,96	2,71
	Total = 100 %	Total = 100%

#### 4.8 Estabilidade do encapsulamento

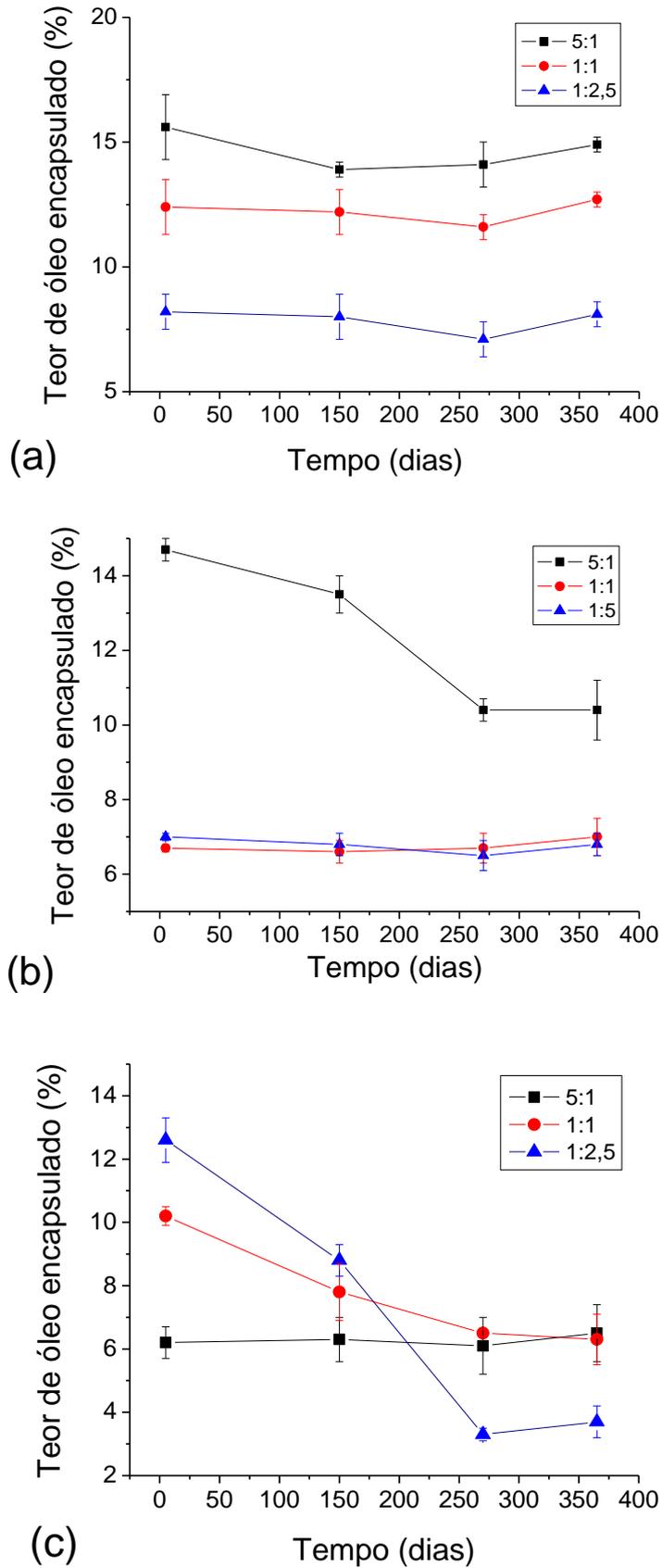
As partículas com goma do cajueiro (Figura 30a) mostraram um encapsulamento estável no intervalo analisado, onde todo o óleo inicialmente encapsulado permaneceu retido na matriz polimérica após 365 dias. Através dos resultados obtidos, pode-se inferir que, quando se utilizou goma do cajueiro, houve a

formação de um complexo estável entre a matriz e o óleo, independente da razão Qt:GC.

Já a estabilidade do encapsulamento das partículas de Qt:GCh (Figura 30b) exibiu uma tendência diferente. Enquanto as razões Qt:GCh de 1:1 e 1:5 continuam com mesmo teor de óleo inicial, a razão onde o teor de quitosana é maior (5:1) perdeu 30% do óleo inicialmente encapsulado. Ou seja, a amostra com essa razão não foi capaz de manter o óleo preso no invólucro polimérico com o decorrer do tempo. Com isso, pode-se inferir que o complexo formado entre a quitosana e a goma do chichá com o óleo essencial se mostra mais estável quando a razão quitosana:goma é menor ou igual a 1,0.

Como ilustrado na figura 30c, o estudo da estabilidade das partículas de Qt:GA revelou que as amostras com razões quitosana:angico de 1:2,5 e 1:1 diminuem suas dopagens com o decorrer do tempo, enquanto a amostra com maior teor de quitosana (5:1) permanece com a mesma dopagem. Com essa observação, pode-se inferir que apesar de uma maior razão de GA levar a um maior teor de óleo encapsulado inicialmente, o complexo formado nessa razão não consegue reter o óleo no interior das partículas no decorrer dos meses, fazendo com que após 365 dias, a amostra perca 70% do óleo inicialmente encapsulado, enquanto que a amostra com maior teor de quitosana (Qt:GA de 5:1) permanece estável. Essa observação pode ser decorrente da característica exibida pela goma do angico de formar micelas onde suas cadeias com cargas negativas se encontram na superfície e as neutras no interior (Oliveira *et al.*, 2009). Na preparação das nanopartículas, a interação decorrente entre a goma do angico, nessa conformação, com a quitosana, forma um complexo onde uma maior razão da GA leva a um maior encapsulamento. Porém, como observado na figura 30c, com o tempo, uma provável mudança na conformação desse complexo pode ser o fator resultante na perda de óleo pelas amostras. Já quando se tem uma maior razão de quitosana, o encapsulamento permanece estável, provavelmente devido ao encapsulamento, nessa razão, ocorrer devido mais a interação óleo-quitosana, como observado nas outras matrizes, do que devido à interação com a goma do angico.

Figura 30: Estabilidade do encapsulamento das partículas (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA.



#### 4.9 Cinética de liberação *in vitro*

Os perfis de liberação para as amostras com diferentes gomas estão expressos na figura 31. Através do perfil de liberação para as partículas Qt:GC, mostrado na figura 31a, pode-se analisar o efeito da razão polimérica na liberação do OELS. O aumento da razão da goma do cajueiro na matriz polimérica acarreta em uma maior e mais rápida liberação do óleo em um intervalo de 60 horas. Após 48 horas, a amostra com maior razão de goma atinge 100% de liberação, enquanto a amostra com maior razão de quitosana libera pouco menos de 70% do óleo presente nas partículas.

A liberação do OELS nas nanopartículas com goma do chichá está expressa na figura 31b. Os teores de liberação variaram entre 100%, para a amostra com maior razão de goma, e 70%, para a amostra com menor razão de goma. De modo geral, a matriz de GCh apresentou uma liberação mais rápida que a matriz de GC, onde as amostras 5:1 e 1:5 atingiram o equilíbrio em torno de 24 horas. Entretanto, a amostra de proporção 1:1 apresentou uma liberação controlada, onde o equilíbrio só foi atingido após 70 horas, liberando 90% do óleo encapsulado.

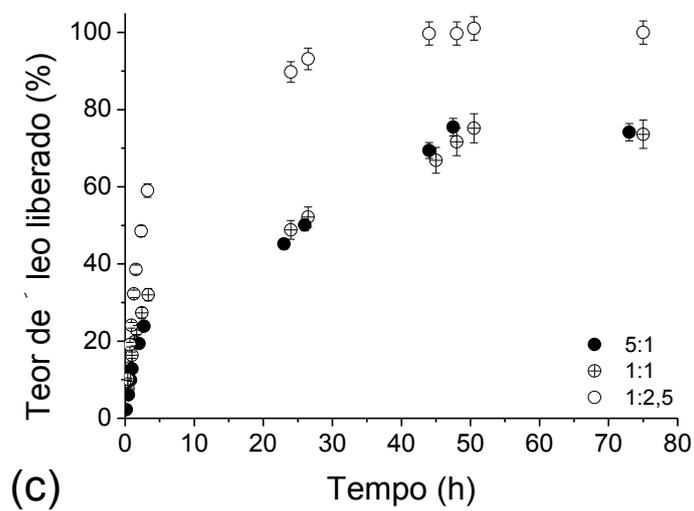
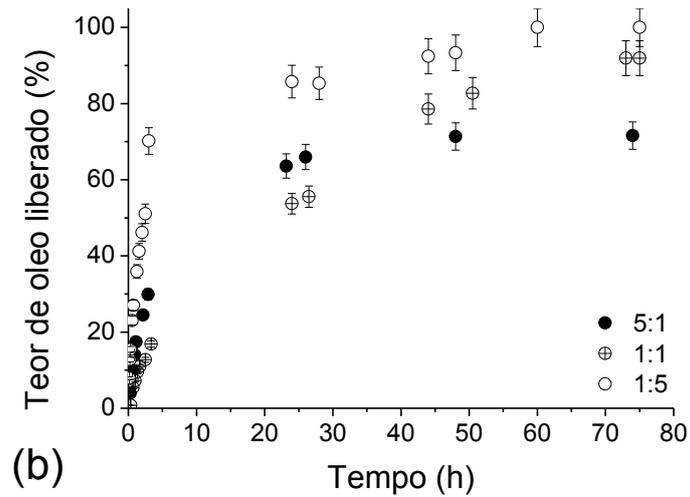
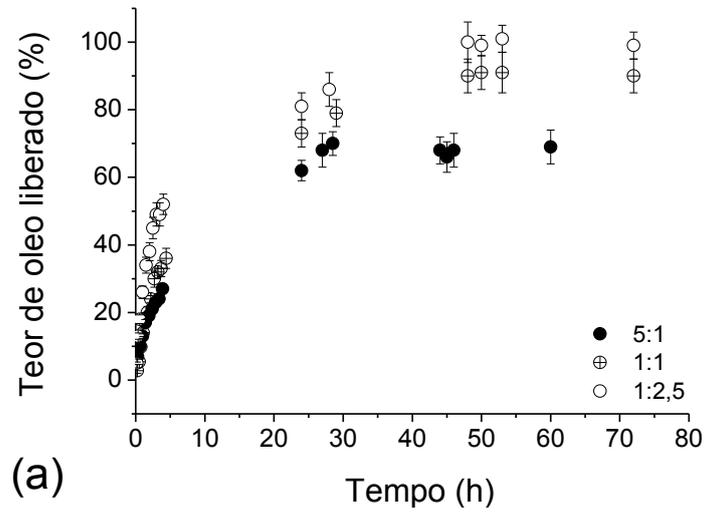
O perfil de liberação para a matriz com goma do angico está representada na figura 31c. A amostra com maior razão de GA (1:5) obteve 100% de liberação em 48 horas, enquanto as amostras com razão igual (1:1) e maior razão de Qt (5:1) tiveram perfis de liberação estatisticamente iguais, onde liberaram 70% do óleo encapsulado após 48 horas.

Para todas as matrizes foi observado um comportamento onde, amostras com uma maior razão de goma na matriz, levam a uma maior liberação do óleo, em um menor intervalo de tempo. Esse fenômeno é resultado de uma maior hidrofiliabilidade característica das gomas. A presença de uma maior quantidade de goma na amostra permite uma maior penetração da água, ocasionando em um maior intumescimento das cadeias poliméricas, o que faz com que uma maior quantidade de óleo seja liberada, resultando em uma liberação mais rápida do encapsulado.

Em um trabalho semelhante onde foram preparadas esferas de quitosana-goma do cajueiro dopadas com o óleo da *Lippia sidoides*, uma liberação semelhante foi obtida, onde 100% do óleo foi liberado em 50 horas (Paula *et al*, 2011). Já em outro trabalho o óleo de *Zanthoxylum limonella* foi microencapsulado

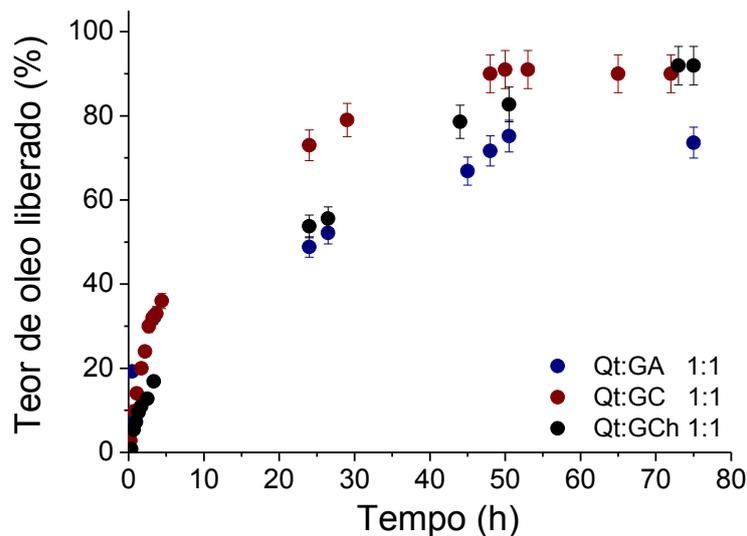
em gelatina e reticulado com glutaraldeído, onde uma liberação máxima de 70% do óleo foi reportada em um intervalo de 10 horas (Maji *et al*, 2007).

Figura 31: Perfil de liberação do OELS em diferentes razões (a) Qt:GC, (b) Qt:GCh e (c) Qt:GA.



Para melhor observação quanto ao efeito do tipo de goma no perfil de liberação do óleo, foi construído a figura 32, onde está ilustrado a liberação para as amostras com razão quitosana:goma de 1:1. Pode-se observar que as amostras com GC e GCh apresentaram uma maior liberação, enquanto a amostra com GA apresentou uma menor liberação do óleo. As amostras com GC e GA atingiram o equilíbrio em 48 horas, enquanto a amostra com GCh apresentou uma liberação mais lenta, atingindo o equilíbrio em torno de 70 horas, e liberando o mesmo que a amostra com GC, aproximadamente 90 %.

Figura 32: Perfil de liberação do OELS em diferentes matrizes com razão quitosana:goma de 1:1.



Foi determinado também o tipo de mecanismo cinético mais adequado apresentado na liberação do óleo pelas matrizes. Os coeficientes de correlação para diferentes modelos cinéticos estão expressos na tabela 17. Pode-se observar que, para qualquer matriz, os modelos de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas apresentaram os melhores coeficientes, sendo seguidos pelo modelo de ordem zero. Para esses modelos, é interessante observar que entre as amostras de uma mesma matriz, por exemplo, Qt:GC, uma maior razão de goma leva a um menor coeficiente. Ou seja, aumentando a razão de goma na matriz, o perfil de liberação do óleo pela mesma se distancia da linearidade dos modelos aplicados. Pode-se observar esse comportamento através dos coeficientes para o modelo de Higuchi: os quais para a

matriz com GC, varia de 0,99 a 0,92; para a matriz com GCh, de 0,98 a 0,77; e para a matriz com GA, de 0,98 a 0,89. Independente dessa diferença de coeficiente apresentada pela mudança da proporção polimérica pode-se afirmar que, de modo geral, a liberação do óleo essencial pelas matrizes segue tanto modelo de Higuchi como o de Korsmeyer-Peppas.

Tabela 17: Coeficientes de correlação obtidos para diferentes modelos cinéticos.

Matriz	Razão quitosana: goma	Coeficiente de correlação ( $r^2$ )				
		Ordem zero	Primeira ordem	Segunda ordem	Higuchi	Korsmeyer – Peppas
Qt:GC	5:1	0,96	0,73	0,33	0,99	0,99
	1:1	0,86	0,46	0,08	0,97	0,91
	1:2,5	0,76	0,37	0,06	0,92	0,93
Qt:GCh	5:1	0,92	0,58	0,13	0,98	0,91
	1:1	0,94	0,60	0,10	0,97	0,91
	1:5	0,66	0,32	0,09	0,77	0,85
Qt:GA	5:1	0,96	0,64	0,16	0,98	0,94
	1:1	0,92	0,69	0,35	0,96	0,93
	1:2,5	0,79	0,50	0,18	0,89	0,86

Um estudo mais detalhado sobre o modelo de Korsmeyer-Peppas foi realizado e seus parâmetros cinéticos calculados, sendo expressos na tabela 18. De acordo com a teoria cinética do modelo para geometria esférica (Ritger; Peppas, 1987), quando o coeficiente “n” for igual a 0,43, se tem uma liberação devida a um fenômeno fickiano, onde a liberação é governada por um processo de difusão. Quando o valor de “n” for entre 0,43 e 0,89, se tem um comportamento não-fickiano, onde a liberação ocorre por mecanismos conjuntos de difusão e relaxação. Um comportamento foi observado para todas as matrizes. De acordo com essa classificação podemos observar que as amostras com maior teor de goma se aproximam bastante de uma liberação fickiana (n próximo de 0,43). Enquanto que as outras amostras são caracterizadas por liberações não fickianas. Esse fenômeno pode ser resultado da hidrofiliabilidade das gomas, que permite uma maior penetração da água nas cadeias, fazendo assim que a liberação ocorra principalmente devida à

difusão, enquanto que nas outras amostras a liberação se dá em conjunto com o relaxamento das cadeias.

Tabela 18: Parâmetros cinéticos para o modelo de Korsmeyer-Peppas.

Matriz	Razão quitosana: goma	k	n
Qt:GC	5:1	0,20	0,50
	1:1	0,13	0,63
	1:2,5	0,26	0,38
Qt:GCh	5:1	0,18	0,55
	1:1	0,06	0,72
	1:5	0,28	0,42
Qt:GA	5:1	0,13	0,54
	1:1	0,22	0,46
	1:2,5	0,25	0,39

## 5 CONCLUSÕES

Nanopartículas utilizando quitosana e gomas regionais foram produzidas, nas quais o óleo essencial de *Lippia sidoides* foi encapsulado com sucesso. A análise por FT-IR mostrou as principais bandas de absorção dos polissacarídeos, evidenciando as diferentes razões quitosana-goma para cada matriz. As amostras apresentaram tamanhos na faixa nano, com, em sua maioria, distribuições unimodais. As partículas de quitosana-goma do angico apresentaram os menores tamanhos médios, enquanto as partículas quitosana-goma do cajueiro apresentaram os maiores. As amostras são, em sua maioria, estáveis, com potenciais variando entre +30 à -40 mV. A análise térmica revelou que a presença das gomas na matriz confere a amostra uma maior estabilidade térmica em temperaturas de até 250°C. As gomas do cajueiro e do chichá agem protegendo o óleo na secagem por spray drying. O encapsulamento pelas nanopartículas se manteve estável para todas as amostras com goma do cajueiro, e para algumas amostras com goma do chichá e com goma do angico, onde o teor de óleo encapsulado permaneceu constante mesmo após 12 meses. A goma do angico, apesar de inicialmente se mostrar como uma boa matriz encapsulante, não consegue manter o óleo retido no interior das partículas com o decorrer do tempo, se caracterizando como a matriz com teores de encapsulamento mais baixos. As gomas agem aumentando a hidrofiliabilidade do complexo, ocasionando assim em uma liberação mais rápida do óleo essencial. A liberação do óleo pelas matrizes quitosana-goma se mostrou relativamente controlada, onde teores de óleo entre 65 e 100% são liberados entre 24 e 70 horas. O estudo cinético sugere que as amostras seguem o modelo de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas, onde as amostras com maior teor de goma se aproximam de uma liberação fickiana. Por fim, pode-se concluir que as matrizes com gomas regionais se mostram como uma promissora opção para o encapsulamento de óleos essenciais como o óleo da *Lippia sidoides*.

## REFERÊNCIAS

- ALI, B. H.; ZIADA, A.; BLUNDEN, G. Biological effects of gum arabic: A review of some recent research. **Food and Chemical Toxicology**, 47, 1-8, 2009.
- ALI, S. W.; RAJENDRAN, S.; JOSHI, M. Synthesis and characterization of chitosan and silver loaded chitosan nanoparticles for bioactive polyester. **Carbohydrate Polymers**, 83, 438-446, 2011.
- ASPINALL, G. O.; SANDERSON, G. R. Plant gums of the genus *Sterculia*. Part V. Degradation of carboxy-reduced *Sterculia urens* gum. **Journal of Chemical Society (C)**, 2259-2264, 1970.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, 46, 446-475, 2008.
- BERISTAIN, C. I.; GARCIA, H. S.; VERNON-CARTER, E. J. Spray-dried encapsulation of cardamom (*Elettaria cardamomum*) essential oil with mesquite (*Prosopis juliflora*) gum. **Lebensmittel-Wissenschaft und- Technologie**, 34, 398–401, 2001.
- BRITO, A. C. F.; SIERAKOWSKI, M. R.; REICHER, F.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. Dynamic rheological study of *Sterculia striata* and karaya polysaccharides in aqueous solution. **Food Hydrocolloids**, 19, 861-867, 2005.
- BRITO, A. C. F.; SILVA, D. A.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A. *Sterculia striata* exudate polysaccharide: Characterization, rheological properties and comparison with *Sterculia urens* (karaya) polysaccharide. **Polymer International**, 53, 1025-1032, 2004.
- BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. **International Journal of Food Microbiology**, 94, 223-253, 2004.
- BYLAITE, E.; VENSKUTONIS, P. R.; MAPDBIERIENE, R. Properties of caraway (*Carum carvi* L.) essential oil encapsulated into milk protein based matrices. **European Food Research and Technology**, 212, 661–670, 2001.
- CARMUÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; MORAIS, S. M.; MACIEL, M. V.; COSTA, C. T. C.; MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; BRAGA, R. R.; SILVA, R. A.; VIEIRA, L. S. Anthelmintic activity of *Croton zehntneri* and *Lippia sidoides* essential oils. **Veterinary Parasitology**, 148, 288-294, 2007.
- CARMUÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; BEVILAQUA, C. M. L.; MORAIS, S. M.; MACIEL, M. V.; COSTA, C. T. C.; MACEDO, I. T. F.; OLIVEIRA, L. M. B.; BRAGA, R. R.; SILVA, R. A.; VIEIRA, L. S. NAVARRO, A. M. C. Anthelmintic activity of *Lippia sidoides* essential oil on sheep gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, 154, 167–170, 2008.

CAVALCANTI, S. C. H.; NICULAU, E. S.; BLANK, A. F.; CÂMARA, C. A. G.; ARAÚJO, I. N.; ALVES, P. B. Composition and acaricidal activity of *Lippia sidoides* essential oil against two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae* Koch). **Bioresource Technology**, 101, 829-832, 2010.

CEYLAN, E.; FUNG, D.Y.C. Antimicrobial activity of spices. **Journal of Rapid Methods and Automation in Microbiology**, 12, 1–55, 2004.

CRAVEIRO, A. A.; FERNANDES, A. G.; ANDRADE, C. H. S.; MATOS, F. J. A.; ALENCAR, J. W. Óleos essenciais de canelas silvestres regionais. **Ciência e Cultura**, 29, 445, 1977.

CUNHA, P.L.R.; DE PAULA, R.C.M.; FEITOSA, J.P.A. Polissacarídeos na biodiversidade brasileira: uma oportunidade de transformar conhecimento em valor econômico. **Química Nova**, 32, 649-660, 2009.

DASH, S.; MURTHY, P. A.; NATH, L.; CHOWDHURY, P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, 67, 217-223, 2010.

DE PAULA, R. C. M.; BUDD, P. M.; RODRIGUES, J. F. Characterization of *Anadenanthera macrocarpa* exudate polysaccharide. **Polymer International**, 44, 55-60, 1997.

DE PAULA, R. C. M.; HEATLEY, F.; BUDD, P. M. Composition of *Anacardium occidentale* exudate polysaccharide. **Polymer International**, 45, 27-35, 1998.

DI PASQUA, R.; BETTS, G.; HOSKINS, N.; EDWARDS, M.; ERCOLINI, D.; MAURIELLO, G. Membrane toxicity of antimicrobial compounds from essential oils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 55, 4863–4870, 2007.

DI PASQUA, R.; HOSKINS, N.; BETTS, G.; MAURIELLO, G. Changes in membrane fatty acids composition of microbial cells induced by addition of thymol, carvacrol, limonene, cinnamaldehyde, and eugenol in the growing media. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 54, 2745–2749, 2006.

DONSÌ, F.; ANNUNZIATA, M.; VINCENSIA, M.; FERRARI, G. Design of nanoemulsion-based delivery systems of natural antimicrobials: Effect of the emulsifier. **Journal of Biotechnology**, 159, 342-350, 2012.

FERNANDES, L. P.; OLIVEIRA, W. P.; SZTATISZ, J.; NOVÁK, C. Thermal properties and release of *Lippia sidoides* essential oil from gum arabic/maltodextrin microparticles. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 94, 461-467, 2008.

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

GUARDA, A.; RUBILAR, J. F.; MILTZ, J.; GALOTTO, M. J. The antimicrobial activity of microencapsulated thymol and carvacrol. **International Journal of Food Microbiology**, 146, 144-150, 2011.

HSIEH, C.; CHEN, C.; WANG, F.; MAO, C.; LIAO, W. Studies of chitosan: II. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol)/gelatin ternary blend films. **International Journal of Biological Macromolecules**, 43, 37-42, 2007.

HSIEH, W.; CHANG, C.; GAO, Y. Controlled release properties of chitosan encapsulated volatile Citronella oil microcapsules by thermal treatments. **Colloids and Surface B: Biointerfaces**, 53, 209-214, 2006.

KEAWCHAOON, L.; YOKSAN, R. Preparation, characterization and in vitro release study of carvacrol-loaded chitosan nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 84, 163-171, 2011.

LASCOSTE, E.; CHAUMONT, J. P.; MANDIN, D.; PLUMEL, M. M.; MATOS, F. J. Antiseptic properties of essential oil of *Lippia sidoides* Cham. Application to the cutaneous microflora. **Annales Pharmaceutiques Francaises**, 54, 228–230, 1996.

LAWRIE, G.; KEEN, I.; DREW, B.; CHANDLER-TEMPLE, A.; RINTOUL, L.; FREDERICKS, P.; GRONDAHL, L. Interactions between alginate and chitosan biopolymers characterized using FTIR and XPS. **Biomacromolecules**, 8, 2533-2541, 2007.

LEE, C.; LIM, S.; KIM, G.; KIM, D.; RHEE, J.; LEE, K. Rosin nanoparticles as a drug delivery carrier for the controlled release of hydrocortisone. **Biotechnology Letters**, 27, 1487-1490, 2005.

LI, P.; DAI, Y.; ZHANG, J.; WANG, A.; WEI, Q. Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipine. **International Journal of Biomedical Science**, 4, 221-228, 2008.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras** – Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa, Ed. Plantarum, vol. II, 1998.

MAGALHÃES JR, G. A.; SANTOS, C. M. W.; SILVA, D. A.; MACIEL, J. S.; FEITOSA, J. P. A.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R. C. M. Microspheres of chitosan/carboxymethyl cashew gum (CH/CMCG): Effect of chitosan molar mass and CMCG degree of substitution on the swelling and BSA release. **Carbohydrate Polymers**, 77, 217–222, 2009.

MAJI, T. K.; BARUAH, I.; DUBE, S.; HUSSAIN, M. R. Microencapsulation of *Zanthoxylum limonella* oil (ZLO) in glutaraldehyde crosslinked gelatin for mosquito repellent application. **Bioresource Technology**, 98, 840-844, 2007.

MONTEIRO, M. V. B.; LEITE, A. K. R. M.; BERTINI, L. M.; MORAIS, S. M.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. Leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, 111, 378–382, 2007.

MORADIA, M.; TAJIKB, H.; ROHANIB, S. M. R.; RASOUL, A.; OROMIEHIEC, A. R.; MALEKINEJADD, H.; ALIAKBARLUB, J.; HADIANE, M. Characterization of antioxidant chitosan film incorporated with *Zataria multiflora Boiss* essential oil and grape seed extract. **LWT - Food Science and Technology**, 46, 477–484, 2012.

OLIVEIRA, M. A. Síntese de nanopartículas a base do polissacarídeo *Anadenanthera macrocarpa* (Angico) como matriz para incorporação de fármacos. **Tese de Doutorado em Química Inorgânica** - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Brasil, 2010.

OLIVEIRA, M. A.; SILVA, D. A.; UCHOA, D. E. A.; MACIEL, J. S.; FEITOSA, J. P. A.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R. C. M. Synthesis and characterization of carboxymethylated red angico (*Anadenanthera macrocarpa*) exudate polysaccharide. **Journal of Applied Polymer Science**, 103, 2985-2991, 2007.

OLIVEIRA, M. A.; CIARLINI, P. C.; FEITOSA, J. P. A.; DE PAULA, R. C. M.; PAULA, H. C. B. Chitosan/“angico” gum nanoparticles: Synthesis and characterization. **Material Science Engineering C**, 29, 448-451, 2009.

PASCUAL, M. E.; SLOWING, K.; CARRETERO, E.; MATA, D. S.; VILLAR, A. Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. **Ethnopharmacology**, 76, 201-214, 2000.

PAULA, H. C. B.; DE OLIVEIRA, E. F.; ABREU, F. O. M. S.; DE PAULA, R. C. M.; DE MORAIS, S. M.; FORTE, M. M. C. Esferas (beads) de alginato como agente encapsulante de óleo de *Croton zehntneri Pax et Hoffm*. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 20, 112-120, 2010a.

PAULA, H. C.B.; SOMBRA, F. M.; ABREU, F. O. M. S.; DE PAULA, R. C. M. *Lippia sidoides* essential oil encapsulation by angico gum/chitosan nanoparticles. **Journal of Brazillian Chemical Society**, 21, 2359-2366, 2010b.

PAULA, H. C.B.; SOMBRA, F. M.; CAVALCANTE, R. F.; ABREU, F. O. M. S.; DE PAULA, R. C. M. Preparation and characterization of chitosan/cashew gum beads loaded with *Lippiasidoides* essential oil. **Materials Science and Engineering C**, 31, 173-178, 2011.

PEDRO, A.; CABRAL-ALBUQUERQUE, E.; FERREIRA, D.; SARMENTO, B. Chitosan: An option for development of essential oil delivery systems for oral cavity care? **Carbohydrate Polymers**, 76, 501–508, 2009.

PRAJAPATI, V.; TRIPATHI, A.K.; AGGARWAL, K.K.; KHANUJA, S.P.S. Insecticidal, repellent and oviposition-deterrent activity of selected essential oils against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. **Bioresource Technology**, 96, 1749–1757, 2005.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable. **Journal of Controlled Release**, 5, 37–42, 1987.

RODRIGUES, J. F., DE PAULA, R. C. M., COSTA, S. M. O. Métodos de isolamento de gomas naturais e comparação através de goma de cajueiro. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 1, 31-36, 1993.

SCHNAUBELT, K. Essential oil therapy according to traditional Chinese medical concepts. **International Journal of Aromatherapy**, 15, 98-105, 2005.

SHOAIB, M. R.; JAWERIA, T.; MERCHANT, H. A.; YOUSUF, R. I. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, 19, 119-124, 2006.

SOLANS, C.; ESQUENA, J.; FORGIARINI, A. M.; USÓN, N.; MORALES, D.; IZQUIERDO, P.; AZEMAR, N.; GARCIA-CELMA, M. J. Nano-emulsions: formation, properties and applications. **Surfactant Science Series**, 109, 525-54, 2003.

SOOTTITANTAWAT, A.; BIGEARD, F.; YOSHII, H.; FURUTA, T.; OHKAWARA, M.; LINKO, P. Influence of emulsion and powder size on the stability of encapsulated D-limonene by spray drying. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, 6, 107–114, 2005a.

SOOTTITANTAWAT, A.; TAKAYAMA, K.; OKAMURA, K.; MURANAKA, D.; YOSHII, H.; FURUTA, T. Microencapsulation of L-menthol by spray drying and its release characteristics. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, 6, 163–170, 2005b.

SILVA, D. A.; BRITO, A. C. F.; PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A.; PAULA, H. C. B. Effect of mono and divalent salts on gelation of native, Na and deacetylated *Sterculia striata* and *Sterculia urens* polysaccharide gels. **Carbohydrate Polymers**, 54, 229-236, 2003.

SILVA, D. A.; FEITOSA, J. P. A.; PAULA, H. C. B.; PAULA, R. C. M. Synthesis and characterization of cashew gum/acrylic acid nanoparticles. **Materials Science & Engineering C**, 29, 437-441, 2009.

VARONA, S.; KARETH, S.; MARTIN, A.; COCERO, M. J. Formulation of lavandin essential oil with biopolymers by PGSS for application as biocide in ecological agriculture. **The Journal of Supercritical Fluids**, 54, 369-377, 2010.

WANG, L.; LI, X.; ZHANG, G.; DONG, J.; EASTOE, J. Oil in water nano-emulsions for pesticide formulations. **Journal of Colloid and Interface Science**, 314, 230-235, 2007.

WHISTLER, R. L. **Industrial gums: polysaccharides and their derivatives**. 3ed. Nova Iorque: Academic press, 1993.

ZOHURIAAN, M. J.; SHOKROLAHI, F. Thermal studies on natural and modified gums. **Polymer Testing**, 23, 575-579, 2004.

## APÊNDICE A - GRÁFICOS DOS MODELOS CINÉTICOS APLICADOS PARA TODAS AS MATRIZES

- Matriz Quitosana-Goma do cajueiro (Qt:GC)

Figura 33: Modelo cinético de ordem zero para a matriz Qt:GC

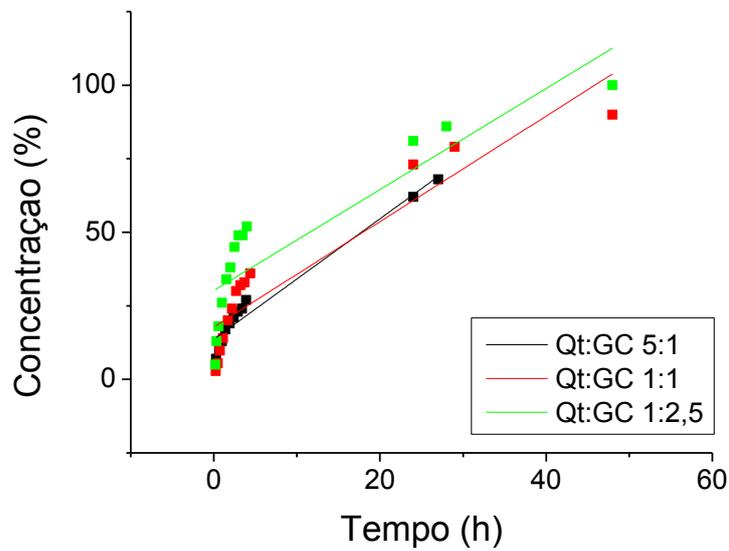


Figura 34: Modelo cinético de primeira ordem para a matriz Qt:GC

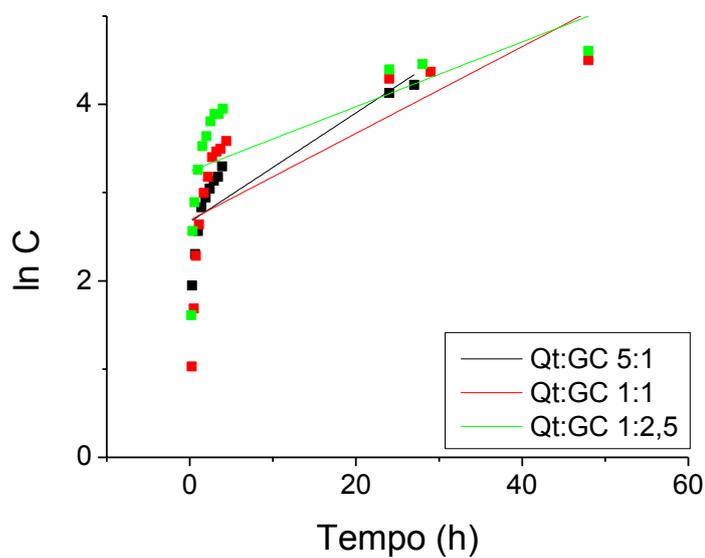


Figura 35: Modelo cinético de segunda ordem para a matriz Qt:GC

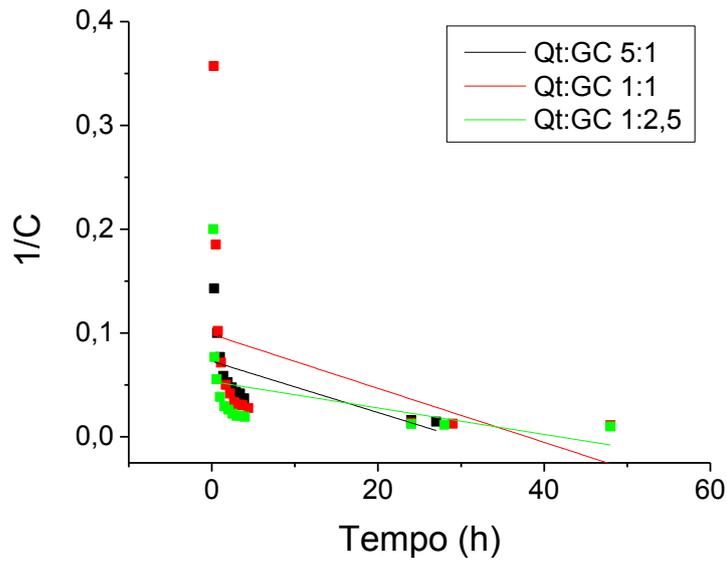


Figura 36: Modelo cinético de Higuchi para a matriz Qt:GC

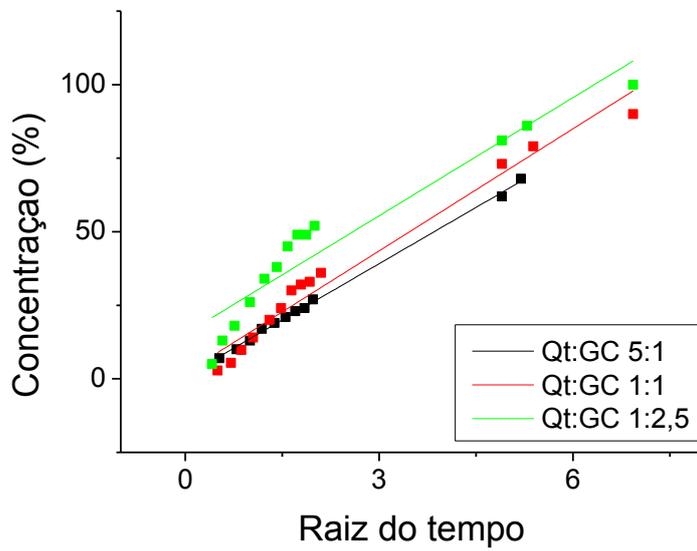
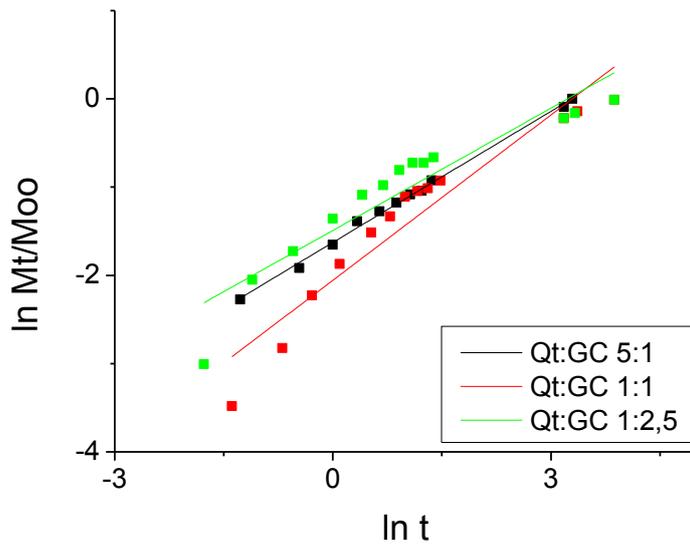


Figura 37: Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas para a matriz Qt:GC



- Matriz Quitosana-Goma do chichá (Qt:GCh)

Figura 38: Modelo cinético de ordem zero para a matriz Qt:GCh

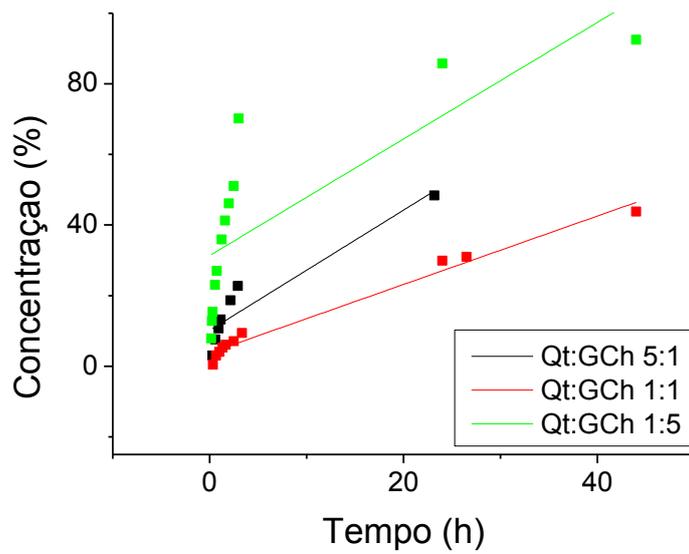


Figura 39: Modelo cinético de primeira ordem para a matriz Qt:GCh

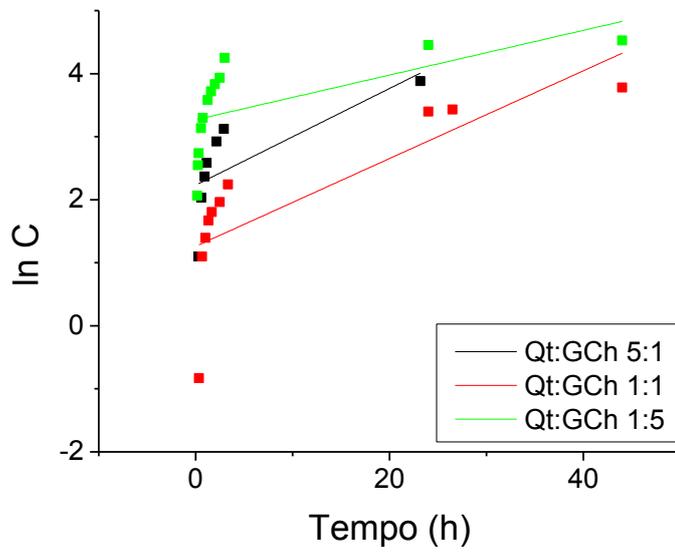


Figura 40: Modelo cinético de segunda ordem para a matriz Qt:GCh

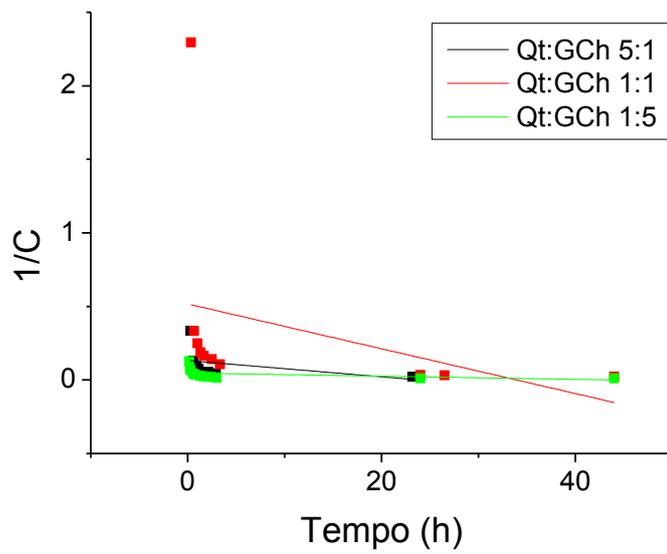


Figura 41: Modelo cinético de Higuchi para a matriz Qt:GCh

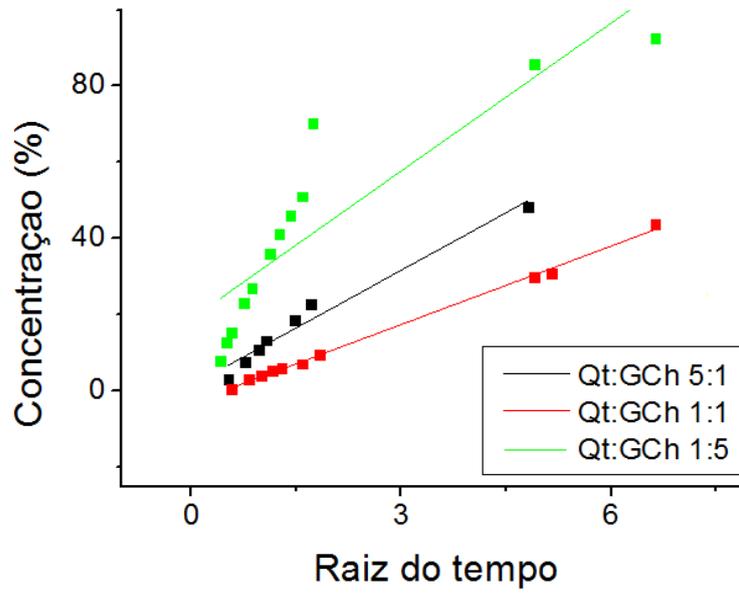
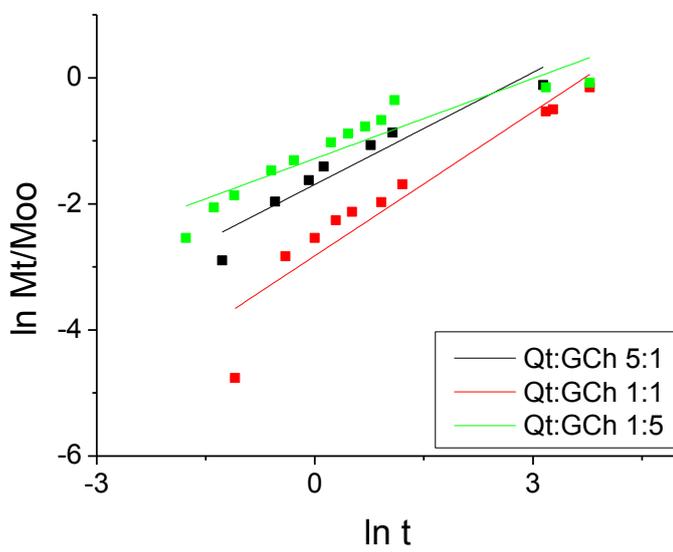


Figura 42: Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas para a matriz Qt:GCh



- Matriz Quitosana-Goma do angico (Qt:GA)

Figura 43: Modelo cinético de ordem zero para a matriz Qt:GA

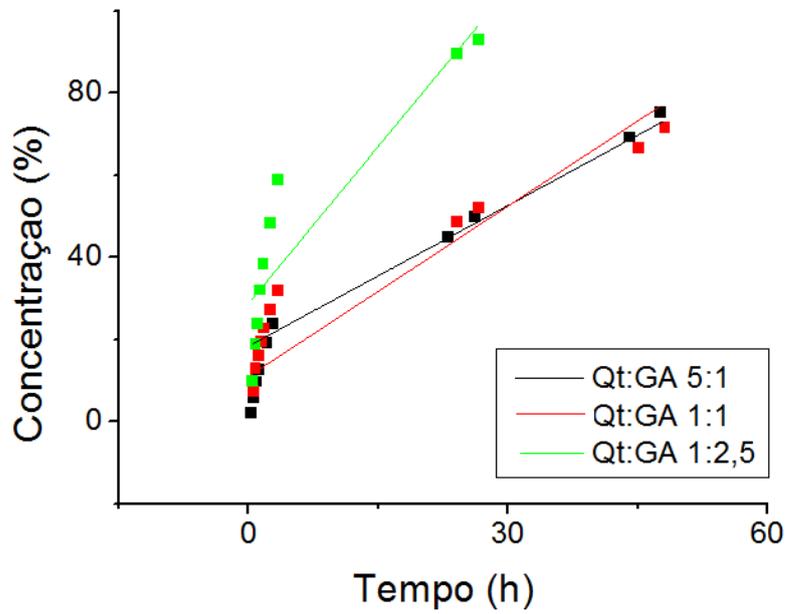


Figura 44: Modelo cinético de primeira ordem para a matriz Qt:GA

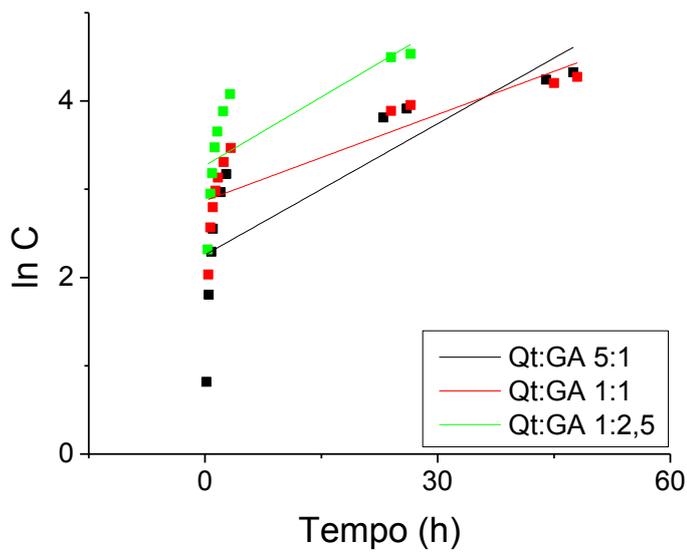


Figura 45: Modelo cinético de segunda ordem para a matriz Qt:GA

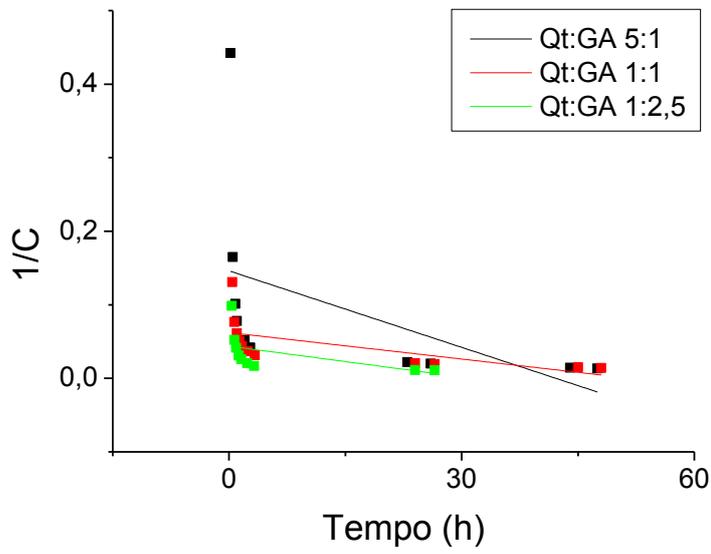


Figura 46: Modelo cinético de Higuchi para a matriz Qt:GA

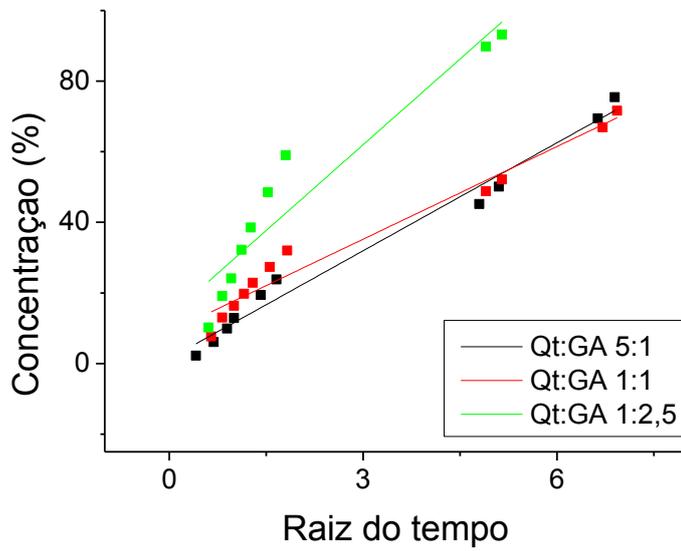


Figura 47: Modelo cinético de Korsmeyer-Peppas para a matriz Qt:GA

