

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DEYSE DE SOUSA MAIA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS
SÓLIDAS CARREADAS COM ÁCIDO ANACÁRDICO**

FORTALEZA

2017

DEYSE DE SOUSA MAIA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS
SÓLIDAS CARREADAS COM ÁCIDO ANACÁRDICO**

Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química.

Orientadora: Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M185d Maia, Deyse de Sousa.

Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com ácido anacárdico. / Deyse de Sousa Maia. – 2017.

62 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2017.

Orientação: Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.

1. Nanopartícula Lipídica Sólida. 2. Cera de Carnaúba. 3. Ácido Anacárdico. I. Título.

CDD 540

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS CARREADAS COM ÁCIDO ANACÁRDICO

Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em: 15/12/2016.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Sônia Maria Costa Siqueira
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

A Deus.

Aos meus pais, Estela Maria e João.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e forças para a realização de todas as minhas conquistas.

Agradeço a minha filha, Gabriele, minha vida, onde toda minha luta é por ela.

Agradeço aos meus pais, Estela e João, pelo apoio, carinho e incentivo.

Ao meu companheiro, Nirlando, pela paciência.

À minha amiga, Ethaniêda, sempre esteve ao meu lado dando-me força, pois quando eu estava triste e desanimada ela não me deixou desistir. Sempre me motivando e incentivando. Muito Obrigada, minha “amiga-irmã”!

Ao meu amigo de laboratório, Rafael, por me ensinar e acompanhar em todos procedimentos. Muito Obrigada, “chefe”! Esse trabalho também é seu.

À professora Nágila Ricardo, pela confiança, compreensão, atenção, aprendizado, carinho e cuidado. Muito Obrigada!

À professora Tamara Gonçalves, que sempre esteve ao meu lado, com muita dedicação e paciência.

Aos meus companheiros de laboratório, por quanto me ensinaram e contribuíram para a realização do meu trabalho. Em especial a Flávia, Débora, Carol Moura, Carol Barbosa, Arcelina, Denilton, Aieria.

Ao meu amigo, Lukas do IFCE, pela ajuda e acompanhamento nas análises de DLS.

Às professoras Maria Elenir e Eveline Cavalcante pela participação na banca examinadora de Qualificação. Obrigada pelas contribuições!

Aos professores Célio Feitosa e Danilo pelo convívio e ajuda.

Aos técnicos e ao professor Emílio da Central Analítica no Departamento de Física pela realização das análises de Microscopia Eletrônica de Varredura.

À técnica do Laboratório de Termoanálises, Tereza, pela ajuda nos experimentos de TGA e DSC.

Ao César, técnico do Laboratório de Infravermelho no Departamento de Física.

Ao Orlando e Célia, pela atenção e paciência.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

RESUMO

As matrizes lipídicas são usadas em nanossistemas e vêm sendo amplamente pesquisadas por possuírem excelentes características, tais como; biocompatibilidade e versatilidade na utilização desse sistema para entrega de fármaco por via oral, pulmonar, tópica e parenteral. O ácido anacárdico é isolado a partir do líquido da castanha do caju, onde este é extraído das cascas da castanha. Este trabalho realizou um procedimento de fusão-emulsificação para desenvolver as nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) a base de cera de carnaúba e ácido anacárdico, avaliando a concentração de dois tipos de tensoativos e de matriz lipídica. A partir dos resultados obtidos pela técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) foi possível obter o tamanho médio das partículas e assim selecionar formulações com menores tamanhos de partículas. As NLS's mais estáveis foram as NLS's com composição de 2% de cera de carnaúba e 1% de tensoativo, com tamanho de partícula 354,8nm para a NLS 11 e 177,9 nm para NLS 12 e valores de potencial zeta de -38,4 e -37,4 mV, respectivamente. Através da microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi possível analisar morfológicamente as nanopartículas lipídicas sólidas, revelando uma forma esférica adquirida pelas mesmas. A partir das análises de TG foi possível presumir a presença de ácido anacárdico nas nanopartículas e, conforme observado nos termogramas de DSC houve um decréscimo da temperatura de fusão das NLS's, mostrando que estas apresentaram cristais menos organizados do que os cristais da cera de carnaúba pura. Com base nos espectros de infravermelho constatou-se que não houve nenhuma interação química entre o fármaco e os excipientes da formulação. De acordo com os resultados obtidos e com a ampla potencialidade de aplicações do ácido anacárdico, sobretudo biológica e antibacteriana, sugerem que há possibilidades de incorporação dessas NLS's no desenvolvimento de sabonetes líquidos com ação bactericida.

Palavras-chaves: Nanopartícula Lipídica Sólida (NLS). Cera de Carnaúba. Ácido Anacárdico.

ABSTRACT

Lipid matrices are used in nanosystems and have been widely researched for their excellent characteristics, such as; Biocompatibility and versatility in the use of this system for oral, pulmonary, topical and parenteral drug delivery. Anacardic acid is isolated from cashew nut liquid shell, where it is extracted from the cashew nutshell. This work carried out a fusion-emulsification procedure to develop solid lipid nanoparticles (SLN) based on carnauba wax and anacardic acid, evaluating the concentration of two types of surfactants and lipid matrix. From the results obtained by the technique of dynamic light scattering (DLS) it was possible observe the average particle size and thus to select formulations with smaller particle sizes. The most stable SLN's were the SLN with a composition of 2% carnauba wax and 1% surfactant, particle size 354.8 nm for SLN 11 and 177.9 nm for SLN 12 and zeta potential values of -38.4 and -37.4 mV, respectively. Through scanning electron microscopy (SEM) it was possible to analyze the solid lipid nanoparticles morphologically, revealing a spherical shape acquired by them. From the TG analyzes, it was possible to presume the presence of anacardic acid in the nanoparticles and, as observed in the DSC thermograms, there was a decrease in the melting temperature of the SLN, showing that they had less organized crystals than pure carnauba wax crystals . Based on the infrared spectra it was found that there was no chemical interaction between the drug and the excipients of the formulation. According to the results obtained and with the wide potential of applications of anacardic acid, mainly biological and antibacterial, they suggest that there is possibility of incorporation of these SLN in the development of liquid soaps with bactericidal action.

Keywords: Solid lipid nanoparticles (SLN). Carnauba wax. Anacardic acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração de uma Nanopartícula Lipídica Sólida (NLS)	19
Figura 2. Estrutura Química da Cera de Carnaúba.	21
Figura 3. Copolímero Pluronic F127.....	22
Figura 4. Estrutura Química do Tween 80.....	23
Figura 5. Corte transversal com as partes que compõem a castanha de caju: (a) representação esquemática e (b) fotografia.	24
Figura 6. Estruturas químicas dos componentes naturais do LCC.....	25
Figura 7. Reação de descarboxilação do ácido anacárdico.	26
Figura 8. Estrutura química do ácido anacárdico com suas diferentes insaturações da cadeia alquílica lateral: (a) Trieno; (b) Dieno; (c) Monoeno; (d) Saturado.	26
Figura 9. Esquema do processo de formação das Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) pelo método de fusão-emulsificação.....	34
Figura 10. Fotografia da nanodispersão obtida.	34
Figura 11. Cromatograma com o perfil do ácido anacárdico avaliado por CLAE, detecção feita no comprimento de onda de 280 nm.....	39
Figura 12. Espectro de absorção na região do infravermelho obtido para o ácido anacárdico.....	40
Figura 13. . Espectro de RMN de ¹ H obtido para o ácido anacárdico.	42
Figura 14. Imagens por microscopia eletrônica de varredura (MEV) para as NLS 11 (A) e NLS 12 (B).....	50
Figura 15. Curvas de TG (A) e DTG (B) do Ácido Anacárdico (AA), Cera de Carnaúba (CC), Tween 80 (TW) e a NLS 11 (2% de Cera de Carnaúba e 1% de Tween e 50 mg de Ácido Anacárdico).....	51
Figura 16. . Curvas de TG (A) e DTG (B) do Ácido Anacárdico (AA), Cera de Carnaúba (CC), F127 e a NLS12 (2% de Cera de Carnaúba e 1% de F127 e 50 mg de Ácido Anacárdico).	51
Figura 17. Curvas de DSC da NLS11 (A) e da Cera de Carnaúba (B).....	55
Figura 18. Curvas de DSC da NLS12 (A) e da Cera de Carnaúba (B).....	55
Figura 19. Resultados das análises de FTIR do estudo de compatibilidade para o Ácido Anacárdico (AA), Cera de Carnaúba, Tween 80 e NLS 11 (2% de cera de carnaúba e 1% de Tween e 50 mg de Ácido Anacárdico).....	56

Figura 20. Resultados das análises de FTIR do estudo de compatibilidade para o Ácido Anacárdico (AA), Cera de Carnaúba, F127 e NLS 12 (2% de cera de carnaúba e 1% de F127 e 50 mg de Ácido Anacárdico).	56
Figura 21. Fotos do sabonete contendo as NLS's (A) e sabonete sem as NLS's (B).	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição química do LCC Natural e do LCC Técnico.....	25
Tabela 2. Composição das formulações de NLS's produzidas pelo método de fusão-emulsificação.....	33
Tabela 3. Componentes para a produção do sabonete líquido.....	38
Tabela 4. Atribuições das principais bandas de absorção no infravermelho para o ácido anacárdico.	41
Tabela 5. Valores de tamanho de partícula e índice de polidispersão (IPD) para as emulsões contendo Pluronic F127 e Tween 80.....	44
Tabela 6. Valores de potencial zeta para as nanodispersões contendo Pluronic F127 e Tween 80.....	45
Tabela 7. Valores de tamanho de partícula e IPD das NLS's selecionada e com adição de tensoativos.....	46
Tabela 8. Valores de potencial zeta das NLS's selecionada e com adição de tensoativos.	47
Tabela 9. Propriedades físico-químicas das nanodispersões após a preparação (D0) e após 45 dias de armazenamento (D45).	50
Tabela 10. Valores de perda de massa dos componentes separados e da NLS 11 liofilizada.....	52
Tabela 11. Valores de perda de massa dos componentes separados e da NLS 12 liofilizada.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA – Ácido Anacárdico
CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DLS – Dynamic Light Scattering
DSC – Differential Scanning Calorimetry
DTG – Derivada da curva de TGA
EE – Eficiência de Encapsulação
FA – Fase Aquosa
FO – Fase Orgânica
IPD – Índice de Polidispersão
IV – Região do Infravermelho
LCC – Líquido da Castanha do Caju
MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura
NLS – Nanopartículas Lipídicas Sólidas
nm – Nanômetro
O/A – Óleo/Água
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
TGA – Análise Termogravimétrica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Nanotecnologia.....	16
1.2 Nanopartículas Lipídicas	17
1.3 Nanopartículas Lipídicas Sólidas	18
1.4 Técnicas de obtenção de nanopartículas lipídicas	19
1.4.1 Emulsificação – Evaporação do Solvente.....	19
1.4.2 Fusão - Emulsificação.....	20
2.0 Constituintes da formulação	20
2.1 Cera de Carnaúba.....	20
2.2 Tensoativos	22
2.2.1 Pluronic F127.....	22
2.2.2 Tween 80.	22
2.3 Ácido Anacárdico.....	23
2.3.1 Atividades biológicas do ácido anacárdico	27
2 OBJETIVOS.....	29
2.1 Geral	29
2.2 Específicos	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Reagentes utilizados.....	30
3.2 Extração e Isolamento do Ácido Anacárdico.....	30
3.3 Caracterização do ácido anacárdico	31
3.3.1 Caracterização do ácido anacárdico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	31
3.3.2 Caracterização do ácido anacárdico por espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV).....	32
3.3.3 Caracterização por espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ¹ H para o ácido anacárdico.....	32
3.3 Produção das NLS's carregadas com ácido anacárdico	32
3.4 Caracterização física das NLS's	35
3.4.1 Tamanho de Partícula e Índice de Polidispersão	35
3.4.2 Potencial Zeta	35
3.5 Eficiência de Encapsulação	35

3.6	Caracterização morfológica das NLS's	36
3.6.1	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)</i>	36
3.7	Caracterização térmica das NLS's	36
3.7.1	<i>Análise Termogravimétrica (TGA)</i>	36
3.7.2	<i>Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)</i>	37
3.8	Caracterização estrutural das NLS's	37
3.8.1	<i>Espectroscopia de absorção na Região do Infravermelho (IV)</i>	37
3.9	Desenvolvimento e Caracterização de um Sabonete Líquido com NLS's	37
3.9.1.	<i>Avaliações organolépticas</i>	38
3.9.2.	<i>Determinação de pH</i>	38
3.9.3.	<i>Teste de centrifugação</i>	38
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1	Caracterização do Ácido Anacárdico	39
4.1.1.	<i>Análise do ácido anacárdico por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)</i>	39
4.1.2	<i>Análise do ácido anacárdico por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)</i>	40
4.1.3.	<i>Análise por espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) para o ácido anacárdico</i>	41
4.2.	Tamanho de partícula, Índice de polidispersividade (IPD) e potencial zeta das nanodispersões	43
4.2.1.	<i>Otimização das nanodispersões</i>	45
4.3	Eficiência de Encapsulação	50
4.4	Características Morfológicas das NLS	50
4.5	Análise Termogravimétrica (TGA)	50
4.6	Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC)	53
4.7	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV)	55
4.8	Desenvolvimento e Caracterização de um sabonete líquido contendo as NLS's	57
5.	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	60