

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

NATASHA KELBER SITTON

ENCAPSULAMENTO DE HCl COM ÁCIDO LÁURICO E PARAFINA PARA O
TRATAMENTO DA ACLORIDRIA

RIO DE JANEIRO

2015

Natasha Kelber Sitton

ENCAPSULAMENTO DE HCI COM ÁCIDO LÁURICO E PARAFINA PARA O
TRATAMENTO DA ACLORIDRIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Orientador: Márcio Nele de Souza

Co-Orientador: José Carlos Costa da Silva Pinto

Rio de Janeiro

2015

Kelber, Natasha.

Encapsulamento de HCl com ácido láurico e parafina para o tratamento da acloridria/ Natasha KelberSittton. -- 2015

109 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2015.

Orientador: Márcio Nele de Souza

Co-Orientador: José Carlos Costa da Silva Pinto

1. Acloridria. 2. Ácido clorídrico. 3. Encapsulamento – Teses. I. Souza, Márcio Nele de. (Orient.).II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Escola de Química. III. Título.

Natasha Kelber Sitton

ENCAPSULAMENTO DE HCl COM ÁCIDO LÁURICO E PARAFINA PARA O
TRATAMENTO DA ACLORIDRIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, da Escola de Química, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de mestre.

Aprovada em:

Márcio Nele de Souza, D.Sc., TPQB/UFRJ.

José Carlos Costa da Silva Pinto, D.Sc., COPPE/UFRJ.

Verônica M. A. Calado, D.Sc., TPQB/UFRJ

Camila Sousa Campos da Costa, D.Sc., INJC/UFRJ

Helen Conceição Ferraz, D.Sc., COPPE/UFRJ

A Darcy, Judith e Ana.

A Davi e Lauro.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Márcio Nele e ao Professor José Carlos Pinto por terem me dado a oportunidade de trabalhar e ser orientada por eles. Agradeço também pelo incentivo e motivação para continuar e conseguir finalizar minha dissertação.

A Carla Barbato e Paula Barbosa pelos conselhos e conversas nos momentos que mais precisei. A Alessandro Barros pelos conselhos e incentivo relacionados à dissertação. Agradeço também aos colegas dos Laboratórios Ladeq I e II, I-140 e EngePol, em especial a Larissa Leite, Rhanayara Fagundes e Nathalie Silva, pelos momentos de descontração e alegria.

Agradeço à UFRJ e à Escola de Química pela seriedade e comprometimento com o ensino.

Ao CENPES e ao Instituto de Química (UFRJ), pelas análises realizadas para a caracterização da parafina.

Aos amigos que me apoiaram, aconselharam e me ouviram sempre que precisei.

A minha família, em especial a Judith Destri, Darcy Gallindo, Ana Maria Sampaio, Paulo Roberto Jr., Lauro Volta e ao meu pequenino Davi. São os meus maiores incentivadores, meus maiores amores. Esta dissertação é dedicada a eles, por terem toda a paciência e carinho comigo.

RESUMO

KELBER, Natasha. **Encapsulamento de HCl com ácido láurico e parafina para o tratamento da acloridria**. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

A acloridria ou hipocloridria é a diminuição do conteúdo de ácido clorídrico na secreção gástrica, presente no estômago. O tratamento adotado atualmente é a ingestão do ácido clorídrico diluído de duas a três vezes ao dia, ou o uso de um medicamento chamado Betaíne HCl. Neste trabalho foi feito o encapsulamento do HCl, de forma que o HCl possa ser liberado apenas no estômago, diminuindo os efeitos colaterais relacionados à ingestão direta do HCl. Para o encapsulamento do HCl, foram utilizados ácido láurico e parafina, com diferentes concentrações de HCl. O ácido láurico e a parafina utilizados no trabalho foram caracterizados utilizando as técnicas de espectroscopia de infravermelho médio, técnicas de ressonância magnética nuclear de ^{13}C , calorimetria exploratória diferencial e distribuição de número de carbonos. Também foram utilizados diversos métodos de encapsulamento e as partículas formadas foram caracterizadas quanto à eficiência de encapsulamento, à liberação de ácido em água deionizada e por microscopia óptica, para revelar a morfologia e diâmetro de partículas. Por meio dos testes realizados, pode-se verificar que a parafina pode ser usada para encapsular o HCl, mas não permite a liberação total após 3h em água deionizada. As partículas produzidas com ácido láurico também podem ser usadas para encapsular o HCl, resultando em 100% de liberação após aproximadamente 30 min. Os métodos que melhor permitiram encapsular o HCl foram avaliados quanto ao teor de HCl, após 1 mês e 8 meses de armazenamento em geladeira, sendo possível verificar a estabilidade das partículas, não ocorrendo perdas significativas neste período. Sendo armazenadas em geladeira e ingeridas antes das refeições, as partículas podem ser usadas para melhorar a acloridria, pois o HCl pode ser liberado, com o potencial de deixando o pH do estômago próximo de 2.

Palavras-chave: Acloridria, ácido clorídrico, encapsulamento, parafina e ácido láurico.

ABSTRACT

KELBER, Natasha. **Encapsulation of HCl in lauric acid and paraffin for treatment of achlorhydria.** Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Hypochlorhydria or achlorhydria is the reduction of the hydrochloric acid concentration in the gastric secretions, present in the stomach. The treatment currently adopted is the of diluted intake hydrochloric acid, two or three times a day, or the use of a drug called Betaine HCl. This work performed the encapsulation of HCl, in order to allow for the HCl release in the stomach, reducing the side effects related to the direct intake of HCl. For the encapsulation of HCl, lauric acid and paraffin were used, varying the concentration of HCl. The lauric acid and paraffin used in the present work were characterized by medium-infrared spectroscopy, ^{13}C nuclear magnetic resonance, differential scanning calorimetry and carbon number distribution. Various methods of encapsulation were tested and the formed particles were characterized according encapsulation efficiency, release of acid in deionized water and optical microscopy, to reveal the particle morphology and particle diameter. It was shown that paraffin allows for encapsulation of HCl, but not for complete release of HCl not after 3h in deionized water. The particles produced with lauric acid also allowed for encapsulation of HCl, leading to 100% release of HCl after about 30 min. The methods that led to the best performances were examined for HCl content after 1 month and 8 months of storage, being possible to check the stability of the particles, with no significant HCl losses in this period. If stored in the refrigerator and ingested half an hour before meals, the produced particles can be used for treatment of achlorhydria in the future, allowing for HCl release in the stomach to keep the pH around 2.

Keywords: Achlorhydria, hydrochloric acid, encapsulation, paraffin, lauric acid.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ponto de fusão, nomenclatura e estrutura de alguns ácidos graxos.....	32
Tabela 2: Relação dos equipamentos de uso específico empregados nos procedimentos experimentais.	37
Tabela 3: Métodos utilizados para o preparo das partículas de parafina dopadas com HCl 1M.	54
Tabela 4: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de parafina dopadas com HCl 1M.....	55
Tabela 5: Métodos utilizados para o preparo das partículas de parafina dopadas com HCl 3M.	57
Tabela 6: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de parafina dopadas com HCl 3M.....	59
Tabela 7: Métodos utilizados para o preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M.	61
Tabela 8: Diâmetro médio das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M. ...	63
Tabela 9: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M.	65
Tabela 10: Métodos utilizados para o preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 3M.....	67
Tabela 11: Diâmetros médios das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 3 M e preparadas com diferentes surfactantes.	68
Tabela 12: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 3M.	68
Tabela 13: Métodos utilizados para o preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M.	71

Tabela 14: Diâmetro médio das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12 M.	73
Tabela 15: Resultados de pH obtidos com partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M e secas de diferentes formas após 24 h do seu preparo.	74
Tabela 16: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M.....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sistema digestivo humano.....	8
Figura 2: Estômago.	11
Figura 3: Mecanismo de formação de HCl nas células parietais.	12
Figura 4: Estrutura da betaina HCl.	16
Figura 5: Estrutura das cápsulas (A) e esferas (B) e variações das cápsulas em múltiplas camadas (c) e com morfologia irregular (D).	17
Figura 6: Representação esquemática da (A) estrutura formada pelos óleos, (B) estrutura formada pelas gorduras e (C) estrutura formada pelas ceras.	24
Figura 7: Homogenizador de alta pressão.	26
Figura 8: Esquema de um equipamento de Spray Colling.	26
Figura 9: Esquema ilustrativo do método sólido e do método líquido.	27
Figura 10: Parafinas lineares (n-parafinas), ramificadas (iso-parafinas) e naftênicas (cicloparafinas).	30
Figura 11: Estrutura molecular do ácido láurico.	35
Figura 12: Estrutura molecular do SPAN 80.	36
Figura 13: Estrutura molecular do SPAN 85.	36
Figura 14: Estrutura molecular do SDS.	37
Figura 15: fluxograma do preparado da emulsão de parafina com soluções de HCl.	40
Figura 16: fluxograma do preparado da emulsão de ácido láurico com soluções de HCl.	40
Figura 17: Esquema de preparo das partículas de parafina dopadas com HCl.	41

Figura 18: Esquema de preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl por gotejamento de emulsão.	42
Figura 19: Esquema de preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl por derramamento da emulsão.....	43
Figura 20: Esquema de preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl por borrifação de emulsão.....	43
Figura 22: Microscópio utilizado para as análises de morfologia e diâmetro de partícula.....	44
Figura 21: Aparelhagem utilizada para verificar a liberação de ácido clorídrico das partículas.....	45
Figura 23: Distribuição de átomos de carbono da parafina comercial.....	47
Figura 24: Espectro de RMN de ¹³ C da parafina comercial. (A) Espectro completo (B) Valores das áreas dos picos referentes à parafina.....	48
Figura 25: Espectro de infravermelho da parafina comercial.....	49
Figura 26: Espectro de infravermelho característico de parafina linear.....	50
Figura 27: Espectro de infravermelho do ácido láurico.....	51
Figura 28: Espectro de infravermelho característico de um ácido graxo.....	51
Figura 29: Curva de DSC da parafina utilizada.....	52
Figura 30: Curva de DSC para uma amostra de ácido láurico.....	53
Figura 31: Fotografias das partículas preparadas pelos métodos A (pipeta Pasteur em água deionizada com agitação), B (pipeta Pasteur em solução de SDS com agitação) e C (pipeta Pasteur em solução de SDS sem agitação).....	54
Figura 32: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos A, B e C.....	56

Figura 33: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos método B, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.	57
Figura 34: Fotografias das partículas feitas pelo método B (pipeta Pasteur em solução de SDS com agitação) e D (Seringa em solução de SDS com agitação).	58
Figura 35: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos B e D.	60
Figura 36: Curva de pH obtidas com partículas preparadas pelos método B, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.	60
Figura 37: Fotografias das partículas preparadas pelos métodos D (seriga em solução de SDS com agitação), E (seriga em solução de SDS sem agitação), F (seriga em água deionizada com agitação), G (seriga em água deionizada sem agitação), H (vertendo a emulsão em água deionizada com agitação) e I (vertendo a emulsão em água deionizada sem agitação).....	62
Figura 38: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos D, E, F, G, H e I.....	65
Figura 39: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos método G, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.	66
Figura 40: Fotografias das partículas de ácido láurico dopadas com HCL 3M e preparadas com o surfactante SPAN80 (a) e SPAN85 (b) pelo método G (seringa em água deionizada sem agitação).	67
Figura 41: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelo método G utilizando diferentes surfactantes.....	69
Figura 42: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos método G, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.	70
Figura 43: Partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M preparadas pelo método G (seringa em água deionizada sem agitação). (a) Microscopia das partículas preparadas pelo método G. (b) Fotografia das partículas deixadas	

sobre a bancada para secar. (c) Partículas secas em dessecador. (d) Partículas guardadas em geladeira após o seu preparo. 72

Figura 44: Fotografias das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M preparadas pelos métodos J (seringa em água deionizada a 9 °C sem agitação), K (borrifador em água deionizada sem agitação), L (borrifador em água deionizada a 9 °C sem agitação) e M (borrifador em becher vazio a gelado). ... 73

Figura 45: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos G, J, K, L e M. 76

Figura 46: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos G, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento. 76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i> (Refectância total atenuada)
CENPES	Centro de Pesquisas e Desenvolvimento Leopoldo Américo Miguez de Mello
CMC	Concentração Micelar Crítica
COPPE	Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
ENGEPOL	Laboratório de Engenharia de Polímeros
EQ	Escola de Química
FTIR	<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i> (Espectro de infravermelho com transformação de <i>Fourier</i>)
HLB	Balanco Hidrofílico Lipofílico
HTGC	<i>High Temperature Gas Chromatography</i> (Cromatografia gasosa de alta temperatura)
IQ	Instituto de Química
LMCP	Laboratório de Macromoléculas e Coloides na Indústria de Petróleo
LMSCP	Laboratório de Modelagem, simulação e controle de processos
MMA	Metacrilato de metila
PEQ	Programa de Engenharia Química
p.f.	Ponto de fusão
PMMA	Poli (metacrilato de metila)
PZQ	Praziquantel
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SDS	Dodecil sulfato de sódio
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
3.1. SISTEMA DIGESTIVO.....	7
3.1.1. Digestão	7
3.1.2. Estômago	10
3.2. ACLORIDRIA OU HIPOCLORIDRIA	13
3.3. ENCAPSULAMENTO	16
3.3.1. Encapsulamento de fármacos e cosméticos	20
3.3.2. Encapsulamento com ceras	23
3.4. PARAFINA.....	29
3.5. ÁCIDOS GRAXOS.....	31
3.6. COMENTÁRIOS FINAIS.....	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA PARAFINA E DO ÁCIDO LÁURICO	37
4.1.1. Distribuição por átomos de carbono	37
4.1.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)	38
4.1.3. Infravermelho médio com transformação de Fourier (FTIR)	38
4.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	38
4.2. PREPARO DE PARTÍCULAS COM HCl.....	39
4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS DE HCl	44
4.3.1. Análise da morfologia das partículas de HCl	44
4.3.2. Teste de liberação de HCl	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1. CARACTERIZAÇÃO DA PARAFINA E DO ÁCIDO LÁURICO	47

5.1.1. Distribuição de átomos de carbono	47
5.1.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)	47
5.1.3. Infravermelho médio com transformação de Fourier (FTIR)	49
5.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	52
5.2. PARTÍCULAS DE PARAFINA.....	53
5.2.1. Partículas dopadas com HCl 1M	53
5.2.2. Partículas dopadas com HCl 3M	57
5.3. PARTÍCULAS DE ÁCIDO LÁURICO.....	61
5.3.1. Partículas dopadas com HCl 1M	61
5.3.2. Partículas dopadas com HCl 3M	66
5.3.3. Partículas dopadas com HCl 12M	70
6. CONCLUSÕES	77
6.1. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
APÊNDICE A – ANÁLISE DE DISTRIBUIÇÃO DE NÚMEROS DE CARBONOLXXXV	

1. INTRODUÇÃO

A digestão é iniciada na boca, por meio do umedecimento e trituração dos alimentos com a mastigação, que produz a quebra inicial de carboidratos e proteínas e transforma o alimento em pequenos pedaços. Em seguida, o alimento passa pelo esôfago, que possui pH neutro (7), para chegar ao estômago, onde se inicia uma digestão ácida, com o pH variando de 1,0 a 2,0. O alimento é transformado em quimo e transportado até o intestino delgado, onde se inicia uma digestão em meio neutro e básico ($\text{pH} \geq 7$). O estômago e o intestino têm a função de transformar os alimentos em seus compostos mais elementares, secretando hormônios. Chegando no intestino grosso, a água e compostos minerais são absorvidos e o restante do alimento que não foi absorvido no organismo é excretado pelo ânus (JUNQUEIRA *et al.*, 2004; CARTER, 1992).

Em média, o alimento leva 24 h para percorrer todo o organismo, desde o momento da mastigação até a excreção pelo ânus; contudo, esse tempo pode ser acelerado ou retardado devido a diferenças individuais. O desempenho da digestão dos alimentos e o tempo de permanência dos alimentos no estômago podem variar significativamente, dependendo de fatores como a idade, o estado psicológico, consumo de álcool e de drogas (SUZUKI, 1987).

A ação física das contrações peristálticas do estômago exerce influência significativa sobre o processo digestivo. Também é correto considerar que, além do peristaltismo do estômago, o processo digestivo é consideravelmente afetado pela ação de mastigação dos dentes (SUZUKI, 1987).

A definição de hipocloridria não é a diminuição da concentração de ácido clorídrico na secreção gástrica (JUNQUEIRA *et al.*, 2004; CARTER, 1992). A hipocloridria também pode ser chamada de acloridria, sendo esta uma condição clínica em que o pH do estômago fica superior a pH 4,0, devido à diminuição ou total ausência de ácido clorídrico no estômago. Esse problema pode ser causado por diversos fatores, causando problemas na digestão. Em geral, quando o ácido não é secretado, a pepsina também não é secretada, pois a pepsina requer um meio ácido para ser produzida pelo organismo. Assim, quando há acloridria, ocorre a perda de quase toda a função digestiva do estômago (GRAHAM, 2000; EL-OMAR *et al.*, 2000; Souza *et al.* 2002).

A acloridria pode ser causada por diferentes fatores, como a atrofia muscular, quando a mucosa gradualmente se atrofia até restar pouca ou nenhuma atividade das glândulas gástricas e ocasionando a anemia perniciosa (GRAHAM, 2000; EL-OMAR *et al.*, 2000). As infecções pela bactéria *Helicobacter pylori* podem resultar em hipocloridria, removendo a barreira gástrica para patógenos ingeridos oralmente e possibilitando assim a infecção entérica, que resulta em uma diminuição da absorção de ferro e vitamina B12, aumentando o risco de câncer gástrico (GRAHAM, 2000; EL-OMAR *et al.*, 2000; SOUZA *et al.* 2002).

A acloridria pode ser diagnosticada pela ocorrência de pH no estômago acima de 4,0 e altos níveis de gastrina (hormônio peptídeo). Para verificar o pH do estômago, um teste chamado de teste de pH esofágico é realizado, em que um tubo fino e pequeno com um sensor e um dispositivo de ácido na ponta é cuidadosamente passado através do nariz para o esôfago e posicionado a cerca de 2 cm acima do esfíncter esofágico inferior. O fim do tubo que sai do nariz é ligado a um gravador portátil. A pessoa que está sendo monitorada deve anotar certos acontecimentos durante as 24 h de análise (SUGIMOTO *et al.*, 2005; CRAIG, 2004; HOFFMAN, 2004; MCLAIN *et al.*, 2004).

O tratamento que é adotado atualmente para a acloridria é a ingestão do ácido clorídrico diluído de duas a três vezes ao dia ou o uso do medicamento chamado Betaíne HCL, cujos ingredientes (por dose) são cloridrato de betaína (650mg), pepsina (165mg), ácido esteárico, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, goma de celulose modificada e dióxido de silício coloidal. A posologia proposta é de 1 comprimido antes de cada refeição (no máximo 4 vezes ao dia) (BIOVERA, 2015).

Ambos os tratamentos resultam em efeitos colaterais. A ingestão do ácido clorídrico diluído é o tratamento mais eficiente, mas causa irritação de todo o trato gastrointestinal, até chegar ao estômago. Por isso, o objetivo deste trabalho foi encapsular o ácido clorídrico com ácido láurico ou parafina, para que o ácido clorídrico possa ser liberado apenas no interior do estômago, fazendo com que o pH fique entre 1 e 2, diminuindo assim os danos ao estômago e à digestão causados pela acloridria. Além disso, minimizam-se também os efeitos colaterais causados pela ingestão do ácido clorídrico diretamente.

A presente dissertação está organizada em 6 capítulos e um apêndice, incluindo essa breve introdução. No Capítulo 2 são descritos os objetivos desse

trabalho, no Capítulo 3 é feita uma revisão bibliográfica sobre o sistema digestivo, encapsulamento, parafinas e ácidos graxos. No Capítulo 4 são descritos os materiais e métodos utilizados para conduzir este trabalho. No Capítulo 5 os resultados são apresentados e discutidos. No Capítulo 6 o trabalho é concluído e, finalmente, o Apêndice mostra os dados completos da análise de cromatografia gasosa realizada para a parafina.

O presente trabalho foi integralmente desenvolvido nos laboratórios LMSCP (Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos) e EngePol (Laboratório de Engenharia de Polímeros) do Programa de Engenharia química da COPPE da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é o de encapsular o ácido clorídrico utilizando ácido láurico ou a parafina como material encapsulante, para que o ácido clorídrico seja liberado apenas no interior do estômago, fazendo com que o pH fique entre 1 e 2, sendo um potencial tratamento para a acloridria.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Produzir partículas que contêm ácido clorídrico em seu interior com as seguintes características:
 - Diâmetro médio de 0,5 mm;
 - Liberação total de ácido clorídrico em água deionizada, permitindo um pH 1,0 a 2,0;
 - Liberação mínima de ácido clorídrico durante o armazenamento.
- Caracterização das partículas;
- Avaliação de estabilidade das partículas ao longo de 8 meses de armazenamento.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. SISTEMA DIGESTIVO

3.1.1. Digestão

A digestão tem como função principal quebrar as moléculas ingeridas por meio do alimento para a manutenção, crescimento e outras necessidades energéticas do organismo. Os alimentos necessários para o organismo humano podem ser classificados genericamente como carboidratos, gorduras, proteínas e, em menores quantidades, vitaminas e minerais. Os carboidratos, as gorduras e as proteínas devem ser digeridos, dando origem a substâncias suficientemente pequenas para serem absorvidas e usadas pelo organismo para as atividades metabólicas (LOTTENBERG, 2006, CARTER, 1992).

As principais fontes de nutrientes na dieta humana são a sacarose, do açúcar, a lactose, do leite, os amidos, presentes principalmente nos grãos, e as proteínas e ácidos graxos provenientes das carnes e vegetais (LOTTENBERG, 2006; SIMÕES *et al.*, 2004).

O sistema nervoso entérico (trato gastrointestinal) contém 100 milhões de neurônios, controlando principalmente os movimentos e as secreções gastrointestinais (REIS, 2003). Os vasos sanguíneos do sistema gastrointestinal fazem parte de um sistema amplo denominado de circulação esplâncica. O sistema está disposto de tal modo que todo o sangue que passa pelo intestino, pelo baço e pelo pâncreas flui imediatamente em direção ao fígado, pela veia porta (JUNQUEIRA *et al.*, 2004; MCCLEMENTS, 2015).

O sistema digestivo ou trato gastrointestinal (**Figura 1**) é composto pela cavidade oral (boca), esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, reto, ânus e glândulas associadas, como as glândulas salivares, fígado e pâncreas. Em todo o trato gastrintestinal as glândulas exercem duas funções básicas: secretar enzimas digestivas e produzir muco para lubrificação e proteção de todas as partes do trato digestivo. A maior parte das secreções digestivas é formada apenas em resposta à presença de alimentos no trato digestivo (JUNQUEIRA *et al.*, 2004; MCCLEMENTS, 2015).

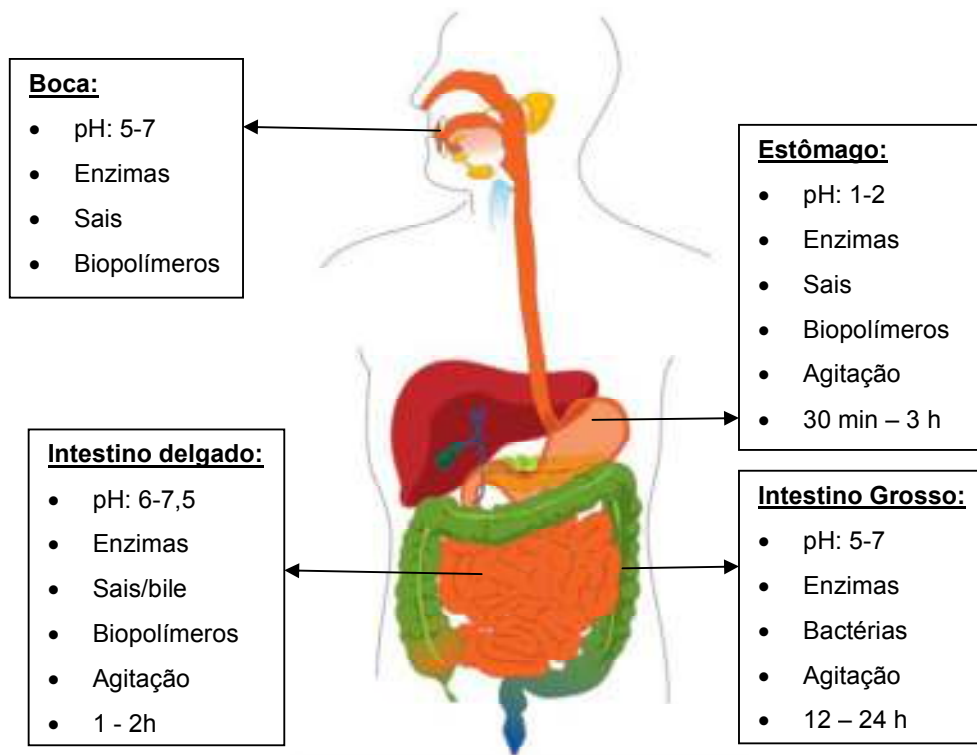


Figura 1: Sistema digestivo humano.¹

No trato gastrointestinal ocorrem dois tipos básicos de movimento: propulsão e mistura, no qual a digestão, absorção e excreção adequada dos alimentos dependem (REIS, 2003). O movimento propulsivo é caracterizado pelo peristaltismo ou movimentos peristálticos, que são contrações involuntárias do sistema digestivo que impulsionam os alimentos (ou bolo alimentar ou quimo) por todo o trato gastrointestinal até chegar ao ânus. Os movimentos de mistura são diferentes e variados nas diversas partes do sistema digestivo. O processamento do alimento na boca ocorre principalmente por meio da mastigação, quando o alimento é cortado e triturado pelos dentes (JUNQUEIRA *et al*, 2004; MCCLEMENTS, 2015).

A digestão se inicia na boca, no qual o alimento é umedecido pela saliva, ocorrendo à hidrólise sob a influência da enzima ptialina, secretada principalmente na saliva produzida pela glândula parótida, e é triturado pelos dentes, formando o bolo alimentar. Esse bolo alimentar percorrem a faringe e o esôfago, que possuem pH neutro (pH = 7), até chegar ao estômago. No estômago, inicia-se a digestão ácida (pH 1 a 2) na presença de ácido clorídrico, continuando a hidrólise, para que

¹Adaptado de: MCCLEMENTS (2015).

os alimentos são transformados em seus componentes mais elementares (aminoácidos, monossacarídeos, ácidos graxos livres, monoglicerídeos entre outros) e são levados ao intestino delgado, onde ocorre a digestão em meio neutro ou básico ($\text{pH} \geq 7$), ocorrendo a maior parte da hidrólise sob a influência da enzima amilase pancreática, e a maioria dos nutrientes é absorvida. No intestino grosso, ocorre a absorção de água e minerais, tornando os alimentos semi-sólidos, para serem excretados pelo ânus (JUNQUEIRA *et al*, 2004; CARTER, 1992; MCCLEMENTS, 2015).

As proteínas são formadas por aminoácidos ligados quimicamente por meio de ligações peptídicas e são decompostas em aminoácidos por hidrólise. Uma pequena parte da digestão protéica ocorre no estômago com o auxílio da enzima pepsina que está na sua forma inativa, sendo ativadas apenas em meio ácido. Portanto, o ácido clorídrico é essencial para o processo de digestão. As proteínas são, a seguir, digeridas no trecho superior do intestino delgado pela ação de enzimas pancreáticas, como a tripsina (JUNQUEIRA *et al*, 2004).

No estômago, pequenas quantidades de gordura são digeridas sob a influência da lipase gástrica, mas quase toda a digestão da gordura ocorre no intestino delgado pela ação da enzima lipase pancreática. A primeira etapa na digestão das gorduras é a emulsificação, pela ação dos sais biliares secretados pelo fígado. Os sais biliares atuam como detergentes, fragmentando as partículas de gordura. Sob a influência da lipase pancreática, a maior parte da gordura é decomposta em ácidos graxos e monoglicerídeos. O estômago é área de muito pouca absorção no trato digestivo. A maior parte da absorção ocorre no intestino delgado, que possui vilosidades na mucosa (JUNQUEIRA *et al*, 2004; MCCLEMENTS, 2015).

O processo de digestão iniciado na boca e finalizado no ânus pode levar até 24 horas para ocorrer (SUZUKI,1987). Os alimentos levam em média, de 30 segundos a 1 minuto na boca, aproximadamente 3 horas no estômago e levam um tempo maior nos intestinos, que são muito longos. O intestino delgado possui aproximadamente 5 metros de comprimento, sendo dividido em 3 partes (duodeno, jejuno e íleo). Já o intestino grosso possui cerca de 1,5 metro e também é dividido em 3 partes (ceco, cólon e reto) (JUNQUEIRA *et al*, 2004; MCCLEMENTS, 2015). No entanto, a digestão dos alimentos e o tempo de permanência dos alimentos no estômago podem variar para cada pessoa. Os fatores que influenciam

significativamente o tempo de digestão são a idade, o estado psicológico e o consumo de álcool e drogas. Também é importante salientar que existem os movimentos característicos do peristaltismo do sistema digestivo e a ação da mastigação realizada pelos dentes, que variam de indivíduo para indivíduo e varia de acordo com o estado físico (sólido, líquido ou pastoso), temperatura e pH do alimento ingerido (SUZUKI, 1987; MCCLEMENTS, 2015; REIS, 2003).

3.1.2. Estômago

O estômago é um órgão presente no corpo humano e que faz parte do sistema digestivo. Assim como o intestino delgado, o estômago exerce funções endócrinas e exócrinas, digerindo alimentos e secretando hormônios. O estômago de um adulto em repouso contém cerca de 100 ml de solução 0,01 N de ácido clorídrico e contendo $1,0 \times 10^{-3}$ mols de HCl, podendo ser dilatado em um volume máximo, quando completo, de 2000 mL, chegando a apresentar um raio de 7,8 cm e área interna de $764,6 \text{ cm}^2$ (ROBERTSON, 2005).

O estômago possui três funções motoras: armazenamento de grandes quantidades de alimento, até que possam ser processadas no duodeno; misturar os alimentos com as secreções gástricas, até formar uma mistura semilíquida denominada quimo; e transportar o quimo do estômago para o intestino delgado, em velocidade apropriada para que este realize adequadamente a digestão e a absorção (JUNQUEIRA, *et al*, 2004). A reação química principal que ocorre no estômago é a hidrólise ácida de carboidratos e proteínas do quimo. Para que isso ocorra, o quimo deve conter não só ácido, mas também enzimas que são necessárias para romper as ligações glicosídicas e peptídicas que ligam as unidades mais elementares que formam os hidratos de carbono e as proteínas (ROBERTSON, 2005).

O estômago, além de continuar a digestão de carboidratos iniciada na boca, transforma o bolo alimentar em uma massa viscosa chamada quimo, com a ajuda da atividade muscular. O estômago é responsável por iniciar a digestão de proteínas por meio da enzima endopeptidase e ativação da enzima pepsina ativada em meio ácido, apresentando atividade ótima entre o pH 1,0 e 2,0, o que torna essencial a presença de ácido clorídrico no estômago (CARTER, 1992; ROBERTSON, 2005). O estômago também é responsável por produzir uma lipase gástrica que digere,

embora não totalmente, os triglicerídeos com a ajuda da lipase lingual (JUNQUEIRA *et al*, 2004; CARTER, 1992; ROBERTSON, 2005).

As células envolvidas na produção de metabólitos presentes no estômago estão situadas na mucosa gástrica, que é a camada de células em contato direto com o conteúdo fluido do estômago. As células dessa camada são agrupadas em três distintos tipos de glândulas: oxínticas ou parietais, cardías e pilóricas. As glândulas parietais compõem 75% da camada mucosa, contendo dois tipos de células que produzem ácido clorídrico, enzimas pepsinogênio e fator intrínseco. As glândulas da cárdia produzem muco e pepsinogênio, enquanto as glândulas pilóricas produzem muco, pepsinogênio e o hormônio gastrina (hormônio que estimula a produção de ácido clorídrico) (ROBERTSON, 2005; REIS, 2003).

O estômago (**Figura 2**) é dividido em fundo ou cólon (porção superior), corpo (porção central) e antro (iniciado na incisura angular e terminada no piloro). Apresentando duas curvaturas (grande e pequena), dois esfíncteres (cárdico e piloro), um vaso principal (plexo calíaco) e as artérias para irrigação (gastroduodenal e gástrica direita e esquerda) (REIS, 2003; JUNQUEIRA, *et al*, 2004).

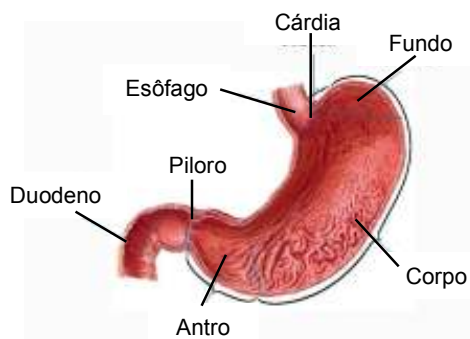


Figura 2: Estômago.²

A cárdia é localizada na transição do esôfago para o estômago, com formato circular estreito e com cerca de 1,5 a 3 cm de largura. A mucosa da cárdia apresenta glândulas tubulares simples ou ramificadas, chamadas de glândulas da cárdia. Muitas das células secretoras encontradas na cárdia produzem muco, gastrina e lisozima (enzima que destrói a parede das bactérias), sendo que apenas algumas células produzem H^+ e Cl^- e formam HCl (REIS, 2003; JUNQUEIRA *et al*, 2004).

²Disponível em: <<http://www.portaldasideias.org/wp-content/uploads/2012/02/est%C3%B4mago-humano-completo.jpg>>. Acesso em: ago. 2015.

O fundo e o corpo estão posicionados depois da cárdia e apresentam diversas glândulas tubulares ramificadas, denominadas glândulas fúndicas, que são produtoras do suco gástrico, recobrendo praticamente todo o corpo e fundo do estômago. Essas glândulas são formadas por células da mucosa, células-tronco e células oxíticas, também chamadas de células parietais (REIS, 2003; JUNQUEIRA *et al*, 2004; ROBERTSON, 2005).

De acordo com Junqueira *et al* (2004), as células parietais ou oxíticas secretam íons hidrogênio (H^+), íons cloreto (Cl^-), cloreto de potássio (KCl), fator intrínseco (responsável pela produção de vitamina B12) e alguns outros eletrólitos. Os íons H^+ são provenientes da dissociação do ácido carbônico (H_2CO_3) produzido pela ação da enzima anidrase carbônica, que existe em abundância nas células parietais. Após a produção do H_2CO_3 , este se dissocia formando H^+ e HCO_3^- . Como o KCl também é secretado pelas células parietais, este também é dissociado em K^+ e Cl^- . O K^+ é trocado pelos íons H^+ pela ação da bomba H^+/K^+ , formando assim o HCl . O bombeamento de H^+/K^+ consome bastante energia do organismo (ROBERTSON, 2005; REIS, 2003). O mecanismo de produção de ácido clorídrico nas glândulas oxíticas ou parietais é apresentado na **Figura 3**.

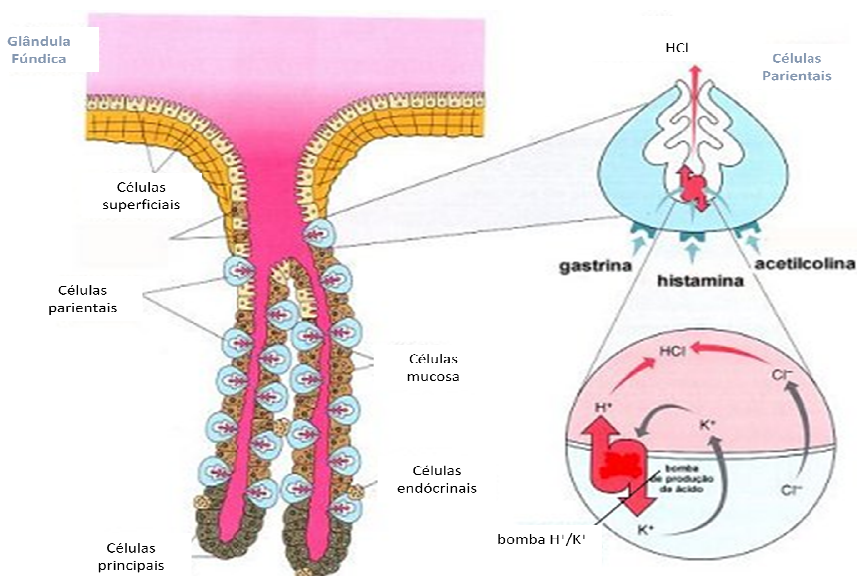


Figura 3: Mecanismo de formação de HCl nas células parietais.³

³Disponível em:

<http://www.nappacan.com/gotadeluzdosol.com/www/sau_fisiologia_sistema_digestivo.htm>. Acesso em: Out. 2015.

As células parietais são estimuladas para iniciar a atividade de secreção por alguns mecanismos, como o estímulo das terminações nervosas (parassimpático), dos hormônios peptídeos acetilcolina, histamina e gastrina, que influencia fortemente o estímulo da produção de ácido clorídrico no estômago (REIS, 2003; JUNQUEIRA *et al*, 2004).

O antro e o piloro são as últimas partes do estômago e liga o estômago ao duodeno. O antro e o piloro apresentam glândulas pilóricas tubulares simples e ramificadas que secretam muco, pepsinogênio e quantidades grandes da enzima lisozima. A região pilórica possui muitas células endócrinas secretoras de gastrina (REIS, 2003; JUNQUEIRA *et al*, 2004).

O estômago, assim como qualquer outra parte do organismo humano, pode sofrer alguns distúrbios, causando problemas ao funcionamento do organismo. Alguns distúrbios que podem ocorrer no estômago são a úlcera, a gastrite, a atrofia gástrica, a anemia perniciosa, a carcinogênese e a acloridria (JUNQUEIRA *et al*, 2004).

3.2. ACLORIDRIA OU HIPOCLORIDRIA

A acloridria ou hipocloridria é uma deficiência encontrada no estômago. De acordo com a definição de Ferreira (1975), acloridria significa a diminuição do conteúdo de ácido clorídrico na secreção gástrica. Pode ser diagnosticada quando o pH do estômago está acima de 4,0 e os níveis de gastrina (hormônio peptídico) são muito elevados (CARTER, 1992; ANDERSEN *et al.*, 1992).

De acordo com Carter (1992), o pH elevado do estômago diminui a eficiência da digestão de aminoácidos, como a tirosina, triptofano, fenilalanina e leucina, que são os aminoácidos de maior abundância na dieta humana. Os aminoácidos são obtidos quando proteínas são hidrolisadas por proteases, peptonas e subpeptonas.

Segundo Carter (1992), os seres humanos que possuem um estômago normal, com pH abaixo de 2,5, após uma digestão peptídica normal apresentam cerca de 25% da proteína não hidrolisada nos seus estômagos, com cerca de 35% de compostos derivados do azoto, como proteases, peptonas e subpeptonas. Enquanto isso, seres humanos com acloridria, que apresentam um pH acima de 4,0 e a consequente diminuição de pepsina no estômago, possuem 75% das proteínas

não hidrolisadas em seus estômagos, mostrando que o aumento do pH no estômago dificulta a digestão (CARTER, 1992).

Estudos mostram que em pacientes que apresentam gastrite crônica, a mucosa gradualmente se atrofia, até restar pouca ou nenhuma atividade das glândulas gástricas, diminuindo também o fator intrínseco, ou seja, diminuição da vitamina B12 no organismo. A perda das secreções gástricas na atrofia do estômago causa acloridria e, ocasionalmente, anemia perniciosa, devido à não-maturação das hemácias na ausência de estimulação da medula óssea pela vitamina B12. Em geral, quando o ácido não é secretado, a pepsina também não é secretada. Mesmo que haja pepsina no estômago, a ausência de ácido impede seu funcionamento, pois a pepsina exige meio ácido para sua atividade. Assim, quando há acloridria, ocorre perda de quase toda a função digestiva do estômago (TURNIPSEED *et al*, 1979; JUNQUEIRA *et al*, 2004; SEERY, 1991).

A acloridria pode tornar a mucosa gástrica mais suscetível à ação de agentes carcinogênicos, podendo predispor à proliferação de bactérias no estômago. Estas bactérias podem converter nitritos em nitrosaminas e nitrosamidas. As nitrosaminas têm sido consideradas como importantes fatores no desenvolvimento do câncer gástrico, pois muitos desses compostos nitrosos são poderosos agentes cancerígenos e podem atuar no epitélio gástrico (SEERY, 1991; SOUZA *et al*, 2002; HANYSZ, 2009).

Outros estudos também mostram a associação do carcinoma gástrico com a acloridria. Essa associação pode ser explicada com base nas propriedades citológicas das células neoplásicas e na fisiologia do estômago, pois a secreção gástrica normal pode garantir a rápida eliminação de células cancerosas, devido ao baixo pH. A elevação do pH devido à deficiência de produção de HCl no estômago torna-se um fator permissivo para o carcinoma gástrico (SEERY, 1991; HURST, 1931, SOUZA *et al*, 2002; HANYSZ, 2009). Estudos mostram que a cada 6 pacientes com carcinoma gástrico, 4 possuem acloridria, além disso, mais de 60 % dos pacientes com câncer gástrico têm acloridria, em comparação com uma incidência de apenas 20 % em indivíduos normais da mesma idade (SEERY, 1991; HURST, 1931; ANDERSEN *et al*, 1992).

De acordo com Souza (2002), o uso prolongado dos medicamentos utilizados para reduzir a acidez gástrica pode acabar permitindo a proliferação bacteriana, sobretudo de *Escherichia coli* e *Pseudomonas sp*. Em estômagos que apresentam

acloridria, essas bactérias promovem uma eficiente redução de nitratos em nitritos, catalisando o processo de nitrosação com conseqüente formação endógena de compostos nitrosos, potencialmente carcinogênicos (SEERY, 1991; SOUZA *et al*, 2002; HANYSZ, 2009).

As infecções positivas para *H. Pylori* também podem resultar em acloridria ou hipocloridria. Com a diminuição ou ausência da secreção ácida no estômago, pode acabar sendo removida a barreira gástrica para patógenos ingeridos oralmente, possibilitando aumento no risco de infecção entérica, que resultam numa diminuição da absorção de ferro e vitamina B12. Assim, também é aumentado o risco de câncer gástrico (HANYSZ, 2009).

Para diagnosticar a acloridria, é feito um exame chamado de pHmetria esofágica, que é também utilizado para diagnosticar o refluxo. O equipamento utilizado para o exame contém um tubo pequeno, fino, com um sensor na extremidade. Este sensor mede a acidez. O tubo é passado pelo nariz até a extremidade do esôfago. O sensor é conectado a um gravador portátil que é atado a um cinto da roupa. O gravador mede o pH por um período de 24 horas. Quando o paciente sente azia ou outro sintoma, ele anota o que está fazendo e o momento do evento. Após o término da monitoração, os dados são recolhidos e analisados. Sendo contatado um pH maior que 4, o médico avalia o caso e indica o tratamento (SUGIMOTO *et al*, 2005; CRAIG, 2004; HOFFMAN, 2004; MCLAIN *et al*, 2004).

Atualmente existem dois medicamentos usados para o tratamento da acloridria, sendo um deles a ingestão de uma solução de ácido clorídrico. Essa pode causar efeitos colaterais, como a queima química do trato gastrointestinal até o ácido chegar ao estômago, pois o pH da boca, faringe e esôfago deve estar próximo de 7. O outro medicamento existente é a droga Betaína HCl, que possui em sua formulação (por dose): cloridrato de betaína (650mg), pepsina (165mg), ácido esteárico, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, goma de celulose modificada e dióxido de silício coloidal. A posologia recomendada é de 1 comprimido antes de cada refeição (no máximo 4 vezes ao dia), resultando em efeitos colaterais como perturbações estomacais, náuseas e diarreias leves, com aumento do nível de colesterol no sangue. Por isso, o medicamento deve ser evitados por pessoas que já apresentam teores de colesterol elevados (BIOVERA, 2015).

A Betaína cloridrato (HCl), é um composto metabólico derivado do aminoácido glicina. O composto apresenta massa molar de 153.61 (g/ mol) e fórmula molecular

$C_5H_{12}ClNO_2$. É encontrado em alimentos como frutos do mar, especialmente invertebrados marinhos (1%), gérmen ou farelo de trigo (1%) e espinafre (0.7%). O composto foi descoberto no século 19, no suco da beterraba, e desde então muitos efeitos têm sido atribuídos a ele. A **Figura 4** apresenta a estrutura química da Betaína HCl. Na forma de cloridrato, a betaína apresenta um íon Cl^- que se associa aos íons H^+ presentes no organismo, provenientes da dissociação do ácido carbônico (H_2CO_3) produzidos pela ação da enzima anidrase carbônica, que existe em abundância nas células parietais. Assim, a Betaína HCl contribuí para o tratamento da acloridria, principalmente quando associada à pepsina, auxiliando nos processos digestivos, principalmente de proteínas (SUGIMOTO *et al*, 2005; CRAIG, 2004; HOFFMAN, 2004; MCLAIN *et al*, 2004).

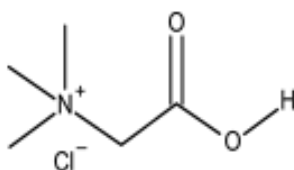


Figura 4: Estrutura da betaína HCl.⁴

Muitas vezes a ingestão do suplemento de Betaína HCl não é o suficiente para controlar a acloridria. Dependendo da gravidade da acloridria, o estômago também não consegue produzir H^+ suficiente para formar HCl, fazendo com que o pH do estômago ainda fique muito elevado, mesmo com a ingestão de Betaína HCl.

3.3. ENCAPSULAMENTO

O encapsulamento é uma técnica utilizada em diversos setores da indústria para proteger substâncias sensíveis ao ambiente externo, mascarar propriedades como cor, sabor e aroma, enriquecer alimentos, permitir a liberação controlada de substâncias no organismo em um tempo e lugar definidos, manipular componentes tóxicos, evitar a degradação do componente protegido em um ambiente adverso,

⁴Adaptado de Ryshetti *et al*. (2014).

dentre muitas outras possíveis aplicações (MARTINS *et al.*, 2014; LEONEL *et al.*, 2009).

De acordo com a literatura, as partículas produzidas nos processos de encapsulamento podem ser classificadas como cápsulas ou microcápsulas (**Figura 5A**), que são partículas compactas, quase sempre formadas por uma rede polimérica, em que a substância ativa se encontra distribuída, ou como esferas ou microesferas (**Figura 5B**), que são partículas formadas por um núcleo que contém a substância ativa, recoberta por uma camada de espessura variável. As cápsulas e esferas também podem ser de múltiplas camadas (**Figura 5C**) e de morfologia irregular (**Figura 5D**) (SUAVE *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2014; OLIVEIRA, 2014; AZEREDO, 2005). Mesmo tendo sido proposto uma classificação precisa para o uso desses termos, a maioria dos autores utiliza os termos esfera e cápsula como sinônimos para descrever a mesma partícula. Portanto, neste trabalho também não será realizada a diferenciação da nomenclatura para descrever o tipo de partícula a que os autores fazem referência.

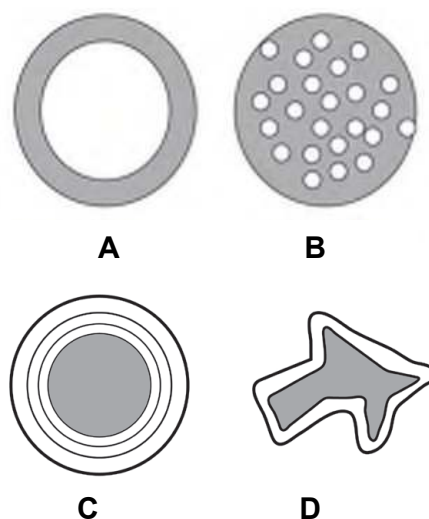


Figura 5: Estrutura das cápsulas (A) e esferas (B) e variações das cápsulas em múltiplas camadas (c) e com morfologia irregular (D).⁵

O processo de encapsulamento é constituído por dois elementos principais. Um elemento é o núcleo encapsulado, que contenha a substância ativa que se deseja proteger. O outro elemento é a cápsula, idealmente é inerte em relação ao

⁵Adaptado de OLIVEIRA, M. S., 2014 e SILVA, E. K. *et al.*, 2014.

núcleo e capaz de proteger o núcleo do ambiente externo, mantendo inalteradas as propriedades do núcleo até o momento de sua liberação (SUAVE *et al.*, 2006). Quando necessário, deve ser usado um surfactante para associar o material da cápsula com a substância ativa a ser encapsulada, ajudando a manter a estabilidade da emulsão durante o preparo e armazenamento das partículas (MARTINS *et al.*, 2014; LEONEL *et al.*, 2009).

A maioria das substâncias pode ser encapsulada de alguma forma, mas os compostos encapsulados de maior destaque são os ingredientes farmacêuticos, as proteínas, os monômeros e os catalisadores (MARTINS *et al.*, 2014). Geralmente os materiais utilizados para o encapsulamento são polímeros, como por exemplo a metilcelulose, o poli (metacrilato de metila), o poli(álcool vinílico), poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), a quitosana, alguns poliésteres, dentre outros (MARTINS *et al.*, 2014).

Para encapsular moléculas solúveis em água, são necessárias diferentes características do revestimento. Por exemplo, é necessário usar um revestimento hidrofóbico, com capacidade para liberar o composto ativo no local e no tempo correto (MARTINS *et al.*, 2014; LEONEL *et al.*, 2009).

Existem algumas técnicas padrões para encapsulamento e que podem ser agrupadas de acordo com a natureza do método de obtenção, sendo classificadas em métodos químicos, físico-químicos e físico-mecânicos (PEREIRA *et al.*, 2009). O encapsulamento em leito fluidizado é uma técnica físico-mecânica de encapsulamento, em que é utilizado um leito fluidizado para a formação das partículas. Uma etapa de evaporação rápida permite a formação de uma cobertura nas partículas, deixando a substância ativa em seu interior. A atomização em diversas direções garante que o material seja recoberto de forma eficiente e evita a formação de agregados, formando partículas granuladas maiores do que o *spray dryer*. A técnica requer que o material encapsulado seja sólido e alimentado na forma de pó ou grão (MARTINS *et al.*, 2014).

A técnica de miniemulsão é uma técnica em uma única etapa (*in situ*) que tem sido amplamente utilizada na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. Sendo uma técnica de baixo custo, permite adequado controle da distribuição de tamanhos de partícula, tornando possível o aumento da escala laboratorial, para escala industrial (Fonseca *et al.*, 2013; LORCA *et al.*, 2012; MENDES *et al.*, 2012).

A técnica de *pan coating* para o encapsulamento de materiais é também utilizada para proteger partículas sólidas. A cobertura das partículas sólidas é feita em um cilindro rotativo, em que um *spray* da solução do material de cobertura é responsável por formar as cápsulas. O aquecimento do ar dentro do cilindro provoca a evaporação do solvente, garantindo o recobrimento (MARTINS *et al.*, 2014).

O *spray drying* é uma técnica físico-mecânica de baixo custo, sendo um método muito utilizado para encapsulamento de produtos farmacêuticos e muito usado na indústria alimentícia para o encapsulamento de fragrâncias, óleos e essências. Essa técnica consiste em pulverizar uma solução líquida que contém o produto que deve ser encapsulado juntamente com a sua matriz, com uma corrente de ar quente. O ar quente seca a matriz em torno do material que se deseja encapsular, resultando em um pó. As cápsulas obtidas a partir desta técnica possuem morfologia poli-nuclear (MARTINS *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2009).

A técnica utilizada para o encapsulamento de partículas por meio da evaporação de solvente requer três elementos: o núcleo, o material de cobertura e o líquido dispersante. Para o processo acontecer, o núcleo deve ser dissolvido em um solvente volátil e de fácil remoção, não devendo ser solúvel no líquido dispersante. A mistura dispersa no líquido e sob agitação garante a formação de partículas, promovida pelo cisalhamento associado ao processo de mistura. O aquecimento do sistema faz com que evapore o solvente e o material de cobertura se solidifique em torno do núcleo, formando as microcápsulas no meio disperso. Ao fim do processo, é necessária a filtração do meio disperso, para que sejam obtidas as partículas (MARTINS *et al.*, 2014).

A técnica de *spray cooling* utiliza um equipamento similar ao usado na técnica de *spray drying*, sendo uma técnica de baixo custo. Entretanto, o material de cobertura é fundido e forma uma emulsão, suspensão ou solução com a substância ativa que se deseja encapsular. Esta mistura em solução deve ser atomizada em uma câmara fria, que provoca a solidificação do material e a formação da cápsula. Esta técnica pode ser usada para o encapsulamento de substâncias líquidas, utilizando ácidos graxos como material para a formação da cápsula. Apesar de serem semelhantes, a diferença principal entre as técnicas de *spray drying* e *spray cooling* é a formação de uma casca com poros superficiais. Os poros formados durante o resfriamento permitem a comunicação entre o interior da partícula e o

meio externo, fazendo com que esta técnica apresente baixo rendimento, quando comparada à técnica de *spray drying*. (MARTINS *et al.*, 2014; LEONEL *et al.*, 2009).

O tipo de material e técnica utilizada para o encapsulamento depende do estímulo necessário para liberar o princípio ativo. A substância encapsulada pode ser liberada por intermédio de pressionamento, ajuste da temperatura desejada, entre outros mecanismos. Em caso de materiais destinados à produção de medicamentos de liberação controlada, é possível selecionar a cápsula que responda a um estímulo físico-químico para sua liberação, que pode ocorrer pela variação de pH, presença de algum nutriente ou elemento no meio, variação de temperatura, ou fenômenos combinados (MARTINS *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2009; LEONEL *et al.*, 2009).

3.3.1. Encapsulamento de fármacos e cosméticos

Muitos estudos têm sido desenvolvidos para realização de encapsulamento de fármacos e cosméticos por diferentes métodos, com a intenção de proteger o composto ativo do meio externo, fazendo com que ocorra liberação controlada em lugar determinado do organismo (ASSIS *et al.*, 2012; MARTINS *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2009; LEONEL *et al.*, 2009).

O desenvolvimento de nanopartículas na área biomédica tem o potencial de melhorar significativamente o diagnóstico e tratamento de muitas doenças, porque permite direcionamento de drogas e de liberação controlada para particulares subconjuntos de células. Para um melhor desenvolvimento das nanopartículas, é necessário entender a importância das características de nanopartículas, como o tamanho, a forma, as propriedades de superfície e interações com subconjuntos de células para criar novas oportunidades de desenvolvimento de nanopartículas para aplicações terapêuticas (MENDES *et al.*, 2012).

Formulações que contêm resinas de troca iônica de ácido fraco já são usadas frequentemente para liberação imediata de agentes farmacêuticos nos estômagos dos pacientes. Contudo, a liberação do fármaco utilizando a resina de troca iônica de ácido fraco é muito lenta e reduzida, principalmente quando os níveis de ácido do estômago estão reduzidos (acloridria), pois é necessário um pH baixo e grandes quantidades de íon no estômago para ocorrer a liberação do fármaco. Já o uso de resinas de troca iônica de ácidos fortes, juntamente com um agente destinado a

aumentar a taxa de liberação das drogas, apresenta potencial para atender a liberação de um fármacos no tempo correto em estômagos de pacientes que apresentam acloridria (US 2010/0273 822 A1).

A patente US 2010/0273 822 A1 propôs a forma de dosagem oral sólida (como comprimido, cápsula, pó ou outra forma de dosagem de partículas), contendo pelo menos um agente farmacêutico ligado a uma resina de troca iônica e pelo menos um agente de aumento da liberação. A composição foi destinada à deglutição não havendo liberação do fármaco antes da ingestão na da cavidade oral, ocorrendo liberação do fármaco no sistema gástrico. A resina de troca iônica de ácido forte usada para o encapsulamento pode ser, a Amberlite IRP69, DOWEX 88 ou DOWEX50WX8. O agente de aumento da liberação pode ser um sal inorgânico (sal de Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , ou Fe^{3+}), uma base orgânica (tiamina, guanina ou citosina), um agente tensoativo catiônico (brometo de cetiltrimetilamônio - CTAB) ou um surfactante não iônico (Tween 20 ou Tween 80) (US 2010/0273 822 A1). Quando administrado a um paciente, o agente de aumento da liberação resulta na liberação imediata do fármaco contido na resina de troca iônica de ácido forte. O produto pode ser usado para administração de diversos fármacos, sendo eficiente para pacientes com hipocloridria ou acloridria no estômago, por conta do uso do agente de liberação (US 2010/0273 822 A1).

Pereira *et al.* (2009) avaliaram o uso do isolado protéico de ervilha (*Pisum sativum*) e feijão-caupi (*Vigna unguiculata*) para microencapsular ácido ascórbico, por *spray dryer*. Os isolados protéicos foram usados puros ou misturados com maltodextrina, resultando em eficiência de encapsulamento de 66 % para 86 %, sem maltodextrina e com a adição de maltodextrina no isolado. As partículas encontradas revelaram-se esféricas e rugosas, como o observado por microscopia eletrônica de varredura. A média dos tamanhos de partículas encontradas para as partículas de isolado protéico dopadas com ácido ascórbico foi de 7 a 8 μm . Este estudo mostrou que a exploração de isolados protéicos a partir de leguminosas para encapsulamento de ácido ascórbico apresenta grande potencial de uso em saúde humana (Pereira *et al.*, 2009).

Muitos estudos têm sido desenvolvidos para modificar a influência de compostos que podem permear a pele, por meio do nanoencapsulamento de fármacos e ativos cosméticos. Nos filtros solares, por exemplo, é necessário que os compostos se mantenham na pele por um período longo, mas não sejam

absorvidos. Assim, a utilização de nanopartículas poliméricas tem como função principal de impedir a permeação dos ativos encapsulados na pele. Nesses casos, os polímeros utilizados devem ser atóxicos, para serem utilizados em seres humanos. O uso do poli (metacrilato de metila) – PMMA – pode ser muito favorável na utilização médica, cosmética ou farmacológica, pois é biocompatível e seu respectivo monômero (metacrilato de metila – MMA) apresentar baixa toxicidade (OLVERA-MARTINEZ *et al.*, 2005; LORCA *et al.*, 2012; MENDES *et al.*, 2012).

O estudo de Mendes *et al.* (2012) teve como objetivo produzir nanopartículas poli (metacrilato de metila) para utilização em encapsulamento de drogas antitumorais. As nanopartículas de polímero foram produzidas utilizando a técnica de polimerização em miniemulsão, mostrando estabilidade moderada e polímero com tamanho médio de partícula de cerca de 90 nm. As nanopartículas de PMMA foram testados quanto à toxicidade em células leucémicas humanas e eles não mostraram qualquer efeito adverso sobre a viabilidade celular. Portanto, poli (metacrilato de metilo) nanopartículas são adequados para encapsular agentes antitumorais.

No estudo de Fonseca *et al.* (2013), o polímero poli (metacrilato de metila) foi utilizado para encapsular o praziquantel (PZQ), que é um anti-helmíntico de amplo espectro utilizado no tratamento oral da esquistossomose, recomendado pela OMS, utilizando o processo de polimerização em miniemulsão para compor uma suspensão farmacêutica pediátrica. Tendo resultados satisfatórios em camundogos, com taxa de encapsulamento de 90%, com ausência de interação química fármaco-polímero e presença de atividade biológica.

O processo de polimerização por miniemulsão foi empregado nas patentes EP1661559A1 e WO2006/056362A2, com o objetivo da produção de um sistema de liberação controlada de ativos, para uso em terapia celular. A incorporação de ativos a sistemas poliméricos por polimerização *in-situ* não constitui matéria trivial, uma vez que os compostos químicos podem interagir fortemente com o meio de reação, tornando a polimerização inviável (ODIAN, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2012). Nesse caso, o ativo é disperso ou solubilizado no monômero, que por sua vez é disperso em um meio fluido (usualmente água). Na presença do catalizador, o monômero polimeriza, resultando em partículas dopadas com o ativo e cujo tamanho depende da técnica de dispersão adotada. A grande vantagem da técnica é que as micropartículas poliméricas dopadas com o princípio ativo são

produzidas em uma única etapa (FONSECA *et al.*, 2013; LORCA *et al.*, 2012; MENDES *et al.*, 2012).

O polímero usado para formar as partículas pode ser conjugado com proteínas, biomoléculas e ingredientes farmacêuticos ativos, resultando em produtos inteligentes promissores para aplicação nas áreas de sistemas de carregamento ou liberação de fármacos, cultura de células, bioprocessos enzimáticos, preparação de cimentos dentais, cimentos ósseos, próteses ósseas, medicamentos usados para administração oral, dentre outros (UCHEGBU e SCHATZLEIN, 2006).

3.3.2. Encapsulamento com ceras

As ceras são compostos orgânicos de alto peso molecular, de cadeia carbônica linear, apresentam solubilidade em lipídios e outros solventes orgânicos, não sendo solúveis em água. As ceras podem ser classificadas em lipídeos simples constituídos por uma molécula de glicerol ligada a uma ou mais moléculas de ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, alcoóis graxos, ácidos graxos de cadeia longa e parafinas, podendo ser encontradas em gorduras animais, gorduras vegetais, derivadas de petróleo ou produzidas por insetos (MELLEMA *et al.*, 2006; LEONEL *et al.*, 2009; LOTTENBERG 2009; SIMÕES *et al.*, 2004; BIGELOW, 1956).

As ceras apresentam reologia e microestrutura adequada para o encapsulamento, sendo dúcteis, sem apresentar rachaduras na temperatura ambiente. Também são conhecidas pela hidrofobicidade característica, sendo frequentemente mencionadas como excelentes barreiras de umidade (DONHOWE E FENNEMA, 1993; SCHEIBER E RIEDERER, 1996; MCMILLAN E DARVELL, 2000; MELLEMA *et al.*, 2006). Há indícios de que os cristais das ceras são eficientes para dificultar a difusão de compostos de baixa massa molar através de filmes (DONHOWE E FENNEMA 1993; REDL *et al.* 1996; SCHEIBER E RIEDERER 1996; MELLEMA *et al.*, 2006). Devido a estas propriedades, as ceras apresentam um elevado potencial para encapsular compostos solúveis em água e para utilização em alimentos. A **Figura 6** ilustra como os filmes de óleo e gorduras tornam mais fáceis a permeação de compostos (**Figura 6A e B**), enquanto as ceras dificultam a permeação de compostos, porque formam uma estrutura organizada em formato de labirinto (**Figura 6C**) (MELLEMA *et al.*, 2006).

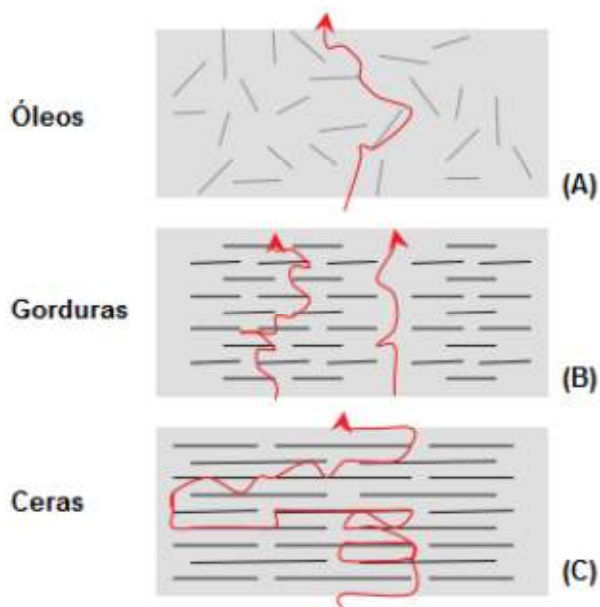


Figura 6: Representação esquemática da (A) estrutura formada pelos óleos, (B) estrutura formada pelas gorduras e (C) estrutura formada pelas ceras.⁶

As ceras e gorduras vegetais também podem ser misturadas para uso como material encapsulante (MELLEMA *et al.*, 2006; LEONEL *et al.*, 2009). A utilização de uma mistura de lipídios com diferentes comprimentos de cadeia resultam em melhores resultados para o encapsulamento de fármacos, já que a mistura de diferentes lipídios permitem maiores distâncias entre as cadeias de ácidos graxos e imperfeições no cristal, proporcionando mais espaço para a incorporação de compostos ativos (MEHNERT *et al.* 1997; ASUMADU-MENSAH *et al.*, 2013). O uso de triacilglicerídeos puros ou ceras em dispersão como gotas permite a formação de partículas com transição rápida para formas termodinamicamente estáveis, formando matrizes cristalinas perfeitamente empacotadas. Isso pode ser devido à aceleração da transformação polimórfica e rápida reorganização (*annealing*) no estado coloidal (ASUMADU-MENSAH *et al.*, 2013).

O encapsulamento de substâncias bioativas e farmacêuticas pode ser feito por partículas lipídicas sólidas. Esses sistemas formam sistemas coloidais que podem transportar, proteger e distribuir componentes lipofílicos e hidrofílicos funcionais, tais como lipídios bioativos, substâncias farmacêuticas entre outras. O encapsulamento também pode gerar nanopartículas lipídicas, com tamanho que varia entre 50 a 1000 nm (ASSIS *et al.*, 2012).

⁶Adaptado de MELLEMA, M.*et al.*, 2006.

Uma partícula lipídica geralmente está no estado sólido; contudo para o preparo, os lipídeos são usualmente aquecidos a uma temperatura acima do ponto de fusão. Então, a fase líquida lipídica e a fase aquosa, que geralmente contém ao menos um surfactante, são homogeneizados a uma temperatura acima da temperatura de fusão dos lipídios, formando uma emulsão. Os surfactantes adicionados para o preparo das partículas têm como função principal estabilizar a emulsão, podendo ser usada uma mistura de surfactantes (ASSIS *et al.*, 2012).

A utilização de lipídios sólidos, ao invés de lipídios líquidos, melhora o controle sobre a cinética de liberação de substâncias ativas encapsuladas e melhora a estabilidade de ingredientes lipofílicos sensíveis quimicamente. Normalmente, os lipídios mais comumente usados para encapsulamento são triglicerídeos (triestearina), glicídios parciais (monoestearato de gliceril), ácidos graxos (ácido esteárico), esteróis (colesterol) e ceras (palmitato de cetila) (ASSIS *et al.*, 2012).

O encapsulamento baseado em ácidos graxos, parafinas e ceras em geral pode ser realizado por técnicas diversificadas, dentre as quais a homogeneização sob alta pressão a quente ou a frio, a diluição de microemulsão, o preparo de emulsão múltipla, a emulsificação, evaporação de solvente ou a difusão de solvente (ASSIS *et al.*, 2012; DONHOWE E FENNEMA 1993; SCHEIBER E RIEDERER 1996; MCMILLAN E DARVELL 2000; LEONEL *et al.*, 2009).

A técnica de homogeneização sob alta pressão (**Figura 7**) tanto a frio quanto a quente, é um processo muito utilizado, já é muito empregado no ambiente industrial para o preparo de emulsões. Quando a homogeneização é feita a quente, o lipídeo ou cera encontra-se fundido em todas as etapas de produção, o que permite maior migração do material ativo do núcleo para a fase aquosa. A técnica que utiliza homogeneização a frio incorpora a substância ativa à cera fundida, quando então a mistura é rapidamente solidificada com nitrogênio líquido e triturada para obtenção das micropartículas. O que torna essa técnica atraente é a falta de necessidade de utilizar solventes orgânicos (ASSIS *et al.*, 2012; MILANOVIC *et al.*, 2011).

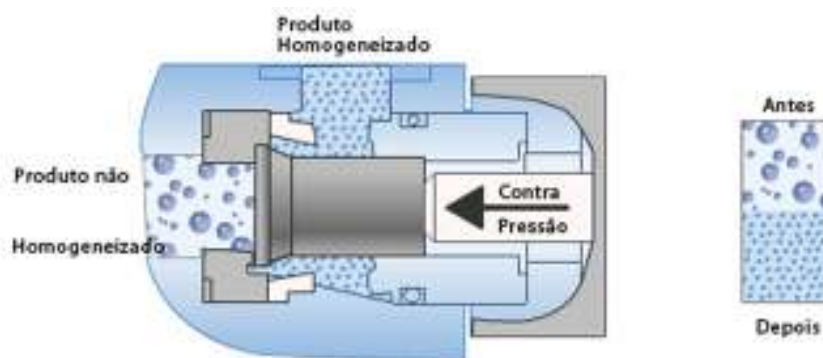


Figura 7: Homogeneizador de alta pressão.⁷

A técnica de *spray cooling* (**Figura 8**), quando usada com ácidos graxos, por exemplo, pode apresentar como desvantagem os rearranjos polimórficos característicos de materiais lipídicos. Durante a cristalização, o espaço disponível para o recheio do núcleo se reduz, podendo também provocar a expulsão da substância ativa de seu interior (LEONE *et al.*, 2009). A cristalização ocorre com mais intensidade quando moléculas lipídicas muito semelhantes são usadas, com cadeias carbônicas longas (DONHOWE E FENNEMA, 1993; SCHEIBER E RIEDERER, 1996; MCMILLAN E DARVELL, 2000; LEONEL *et al.*, 2009). Estes problemas podem ser resolvidos com o uso de misturas de lípidos sólidos e líquidos incompatíveis, que produzem matrizes lipídicas menos ordenadas, resultando em uma capacidade de encapsulação maior e uma liberação melhor do ativo (DONHOWE E FENNEMA, 1993; SCHEIBER E RIEDERER, 1996; MCMILLAN E DARVELL, 2000; LEONEL *et al.*, 2009).

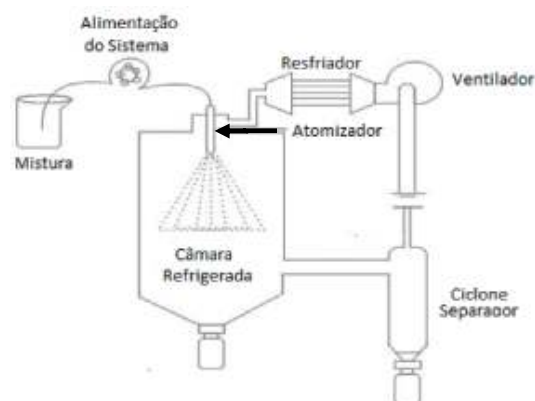


Figura 8: Esquema de um equipamento de *Spray Colling*.⁸

⁷Disponível em: <http://www.artepecas.com.br/>. Set. 2015.

⁸Adaptado de OLIVEIRA (2014).

Existem duas técnicas, que também são bastante utilizadas para encapsulamento utilizando cera como matriz encapsulante; a técnica de preparo que utiliza o método sólido e a técnica de preparo que utiliza o método líquido, ilustrada na **Figura 9**. A técnica de preparo que utiliza o método sólido envolve a deposição de cera quente com o princípio ativo em uma placa, formando partículas com diâmetros na faixa de 0,1-1 cm. A técnica de preparo que utiliza o método líquido envolve a injeção de cera quente com o princípio ativo em água quente, seguida por agitação com misturador de alto cisalhamento. Esta técnica pode ser utilizada para o preparo de partículas com o diâmetro na faixa de 150-500 μm . Ambas as técnicas produzem partículas esféricas, pois são utilizados lipídeos para o seu preparo, e os lipídeos tem a tendência de produzir partículas esféricas, quando gotejados em água, pois possuem a parte hidrofóbica que fica voltada para fora e a parte hidrofílica da molécula que fica voltada para dentro, deixando a partícula esférica (MILANOVIC *et al.*, 2011; MELLEMA *et al.*, 2006).

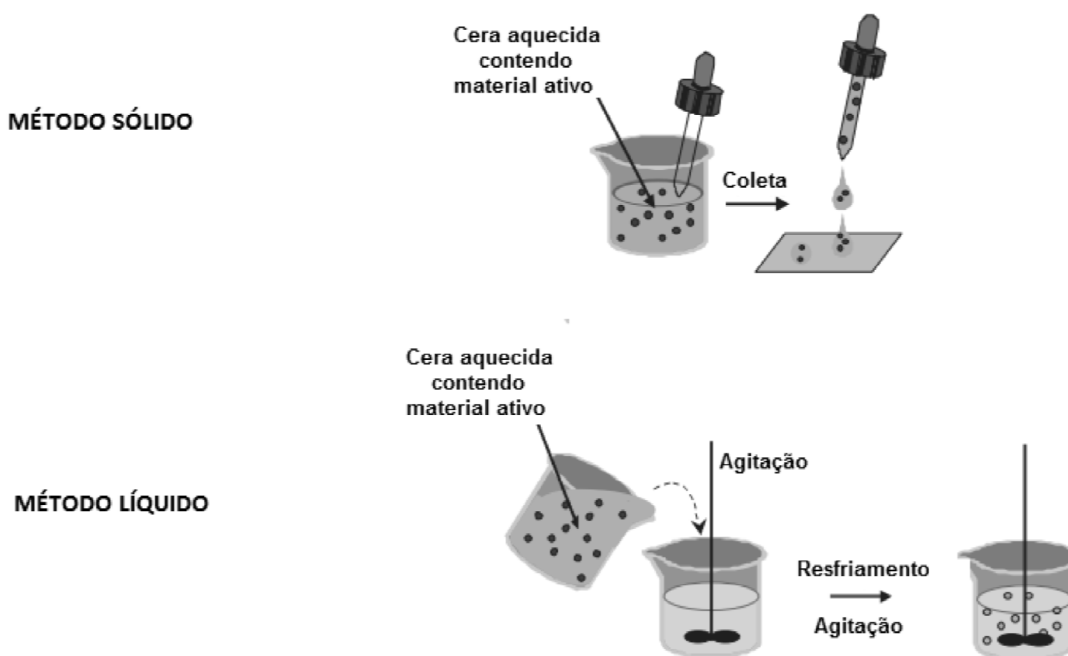


Figura 9: Esquema ilustrativo do método sólido e do método líquido.⁹

⁹Adaptado de MELLEMA *et al.*, (2006).

As principais desvantagens que a técnica de preparo baseada no método sólido apresenta podem ser causadas pelo desprendimento da partícula no processo de solidificação da pipeta, que pode causar imperfeições e fissuras na partícula. Também pode ocorrer a formação de partículas sólidas relativamente grandes. Imperfeições locais podem ser evitadas, por exemplo, com a utilização de um óleo líquido sobre o qual as partículas pequenas são gotejadas e criadas (MELLEMA *et al.*, 2006).

A vantagem principal da técnica de preparo que utiliza o método líquido é a obtenção de partículas menores (MELLEMA *et al.*, 2006). Porém, o diâmetro das partículas pode apresentar um tamanho maior do que o esperado, pois o agitador de alto cisalhamento pode não quebrar as partículas de cera antes que elas se solidifiquem. Este problema pode ser minimizado com o aumentando da velocidade de agitação do agitador de alto cisalhamento (MELLEMA *et al.*, 2006; MILANOVIC *et al.*, 2011).

Os sistemas de encapsulamento à base de lípidios são promissores, pois são capazes de encapsular moléculas de baixa massa molar, nutrientes solúveis em água (tais como a riboflavina, glicina, tirosina e demais proteínas), enzimas como a β -galactosidase (usando ésteres de ácidos graxos como materiais encapsulante), ácido cítrico (usando cera de abelha ou cera de carnaúba como material encapsulante) e caseína ou soluções de caseína ou glicose hidrolisada (encapsulados em micropartículas lipídicas sólidas) (DONHOWE E FENNEMA, 1993; SCHEIBER E RIEDERER, 1996; MCMILLAN E DARVELL, 2000; LEONEL *et al.*, 2009).

A patente US 2008/0286408 A1 propõe um método novo de encapsulamento de substâncias hidrofílicas em ceras. O método consiste em gotejar a substância hidrofílica, com pipeta, em uma corrente de cera derretida. Em seguida, esta mistura é gotejada em água para promover a solidificação da cápsula e consequente encapsulamento da substância hidrofílica. A substância hidrofílica deve ter densidade acima de 1 g/cm^3 , pois, assim, a substância hidrofílica consegue penetrar na cera, para que a cera e a substância hidrofílica consigam afundar na água, onde as cápsulas são solidificadas. As cápsulas podem ser produzidas para encapsular aromatizantes e outras substâncias não tóxicas, que os seres humanos possam ingerir (US 2008/0286408 A1).

Alguns trabalhos estudaram o encapsulamento de licopeno, β -caroteno, luteína e fitoesteróis com lipídeos (DONHOWE E FENNEMA, 1993; SCHEIBER E RIEDERER, 1996; MCMILLAN E DARVELL, 2000; LEONEL *et al.*, 2009; ASSIS *et al.*, 2012). O estudo de Triplett e Rathamn (2009) propôs o encapsulamento β -caroteno em nanopartículas de ácido esteárico, utilizando ultra-agitação na velocidade de 15.000 rpm. Nesse experimento, foi conseguida uma eficiência de encapsulamento de 40% e o β -caroteno permaneceu na partícula por um período de um mês.

Em um trabalho realizado por Leonel (2009), foram produzidas partículas lipídicas por *spray cooling* utilizando como matriz encapsulante misturas de ácidos graxos líquidos e sólidos (ácido esteárico e oléico) e gordura vegetal hidrogenada. O núcleo da partícula foi constituído por uma solução de glicose e lecitina de soja foi usada como surfactante. A análise morfológica mostrou que as partículas apresentaram forma esférica e superfície enrugada, com um tamanho médio entre 25 e 32 μm . A eficiência de encapsulamento foi superior a 78% para todas as formulações avaliadas. Os resultados da liberação mostraram que a quantidade de glicose libertada foi influenciada pela concentração da solução de glicose. Quanto maior era a quantidade de glicose, maior era também a taxa de liberação, chegando a 60 % de liberação após 120 minutos.

3.4. PARAFINA

As parafinas são compostas por hidrocarbonetos saturados de alto massa molar contendo entre 15 e 75 carbonos, apresentando átomos de carbono organizados em cadeias lineares (n-parafinas ou n-alcanos), ramificadas (iso-parafinas) ou ciclícas (ciclo alcanos ou hidrocarbonetos naftênicos), ligados por meio de ligações covalentes saturadas. As parafinas são normalmente derivadas do petróleo e o alto grau de refino a que são submetidas faz com que apresentem cor branca e excelente estabilidade química (ZHOU *et al.*, 1998; ALCAZAR-VARA *et al.*, 2011; HAMMAMI e RAINES, 1999). A **Figura 10** apresenta alguns exemplos das disposições dos átomos de carbono em moléculas de parafina.

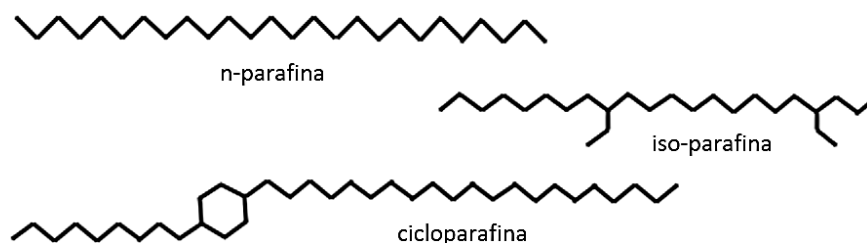


Figura 10: Parafinas lineares (n-parafinas), ramificadas (iso-parafinas) e naftênicas (cicloparafinas).¹⁰

Conhecida por sua alta pureza, excelente brilho e odor reduzido, as parafinas são moléculas apolares que apresentam baixas ou nenhuma afinidade com a água; ou seja, são hidrofóbicas. Como apresentam propriedades termoplásticas, as parafinas são usadas amplamente como revestimentos em embalagens de papelão para a indústria alimentícia. A parafina é também utilizada como matéria-prima principal na fabricação de velas. As parafinas também são comumente usadas em formulações de cosméticos, giz de cera, adesivos termofusíveis, papel carbono, tintas, entre outros (ALCAZAR-VARA *et al.*, 2011; MICHEL *et al.*, 1989).

A forma mais comum da parafina tem a aparência de cera sólida branca, sem odor, sem gosto e com ponto de fusão típico entre 58 °C e 62 °C. É insolúvel em água, porém solúvel em dietil-éter, éter, benzeno e em certos ésteres. A parafina é composta por moléculas quimicamente inertes, embora queime rapidamente. A parafina, dependendo da temperatura, também pode ser encontrada em forma líquida (sendo chamado de parafina líquida, óleo de parafina ou óleo mineral) ou na forma de sólidos pouco cristalinos. Cadeias com até 17 átomos de carbono são líquidos à temperatura ambiente; acima disso, são sólidos (MICHEL *et al.*, 1989; ZHOU *et al.*, 1998).

As parafinas apresentam baixas temperaturas de fusão, apesar do peso molecular elevado, especialmente quando comparadas com as moléculas de ácidos graxos com o mesmo número de carbonos. Essas moléculas possuem baixa condutividade elétrica e baixa constante dielétrica (MICHEL *et al.*, 1989). O ponto de fulgor das parafinas é elevado, pois é composta por hidrocarbonetos saturados com alto ponto de fulgor, tornando seu manuseio seguro. O aumento da entropia durante a fusão é pequeno porque as cadeias são muito rígidas no estado líquido. O fator

¹⁰Disponível em: <<http://paraffindepotionandcontrol.wikispaces.com/2.+Paraffin+Wax>>. Acesso em: ago. 2015.

muito favorável ao uso da parafina é o fato de não ser considerada tóxica e permitir um amplo leque de aplicações (ZHOU *et al.*, 1998; MICHEL *et al.*, 1989).

As parafinas são classificadas de acordo com o seu ponto de fusão, podendo encontrar aplicações diferenciadas. As parafinas que possuem ponto de fusão entre 49-52 °C são mais utilizadas na indústria de fósforos e emulsões, também sendo muito utilizadas na produção de artefatos de borracha, na fabricação de emulsões para indústria têxtil e com aditivo na fabricação de pneumáticos. Já as parafinas com ponto de fusão entre 54-57 °C são muito utilizadas na manufatura de velas, na indústria de papéis, na composição de artefatos de borracha e composição de ceras em geral. As parafinas que possuem ponto de fusão entre 60-63 °C e as de ponto de fusão entre 66-68 °C são também utilizadas na fabricação de velas, como impermeabilizante de papéis, embalagens, lonas, pneumáticos, artefatos de borracha, para a fabricação de ceras em geral e como aditivo na formulação de tintas e vernizes. As parafinas com ponto de fusão entre 77-88 °C são mais utilizadas como materiais isolantes de eletricidade, impermeabilizantes, na fabricação de polidores e ceras domésticas e artefatos de borracha (ALCAZAR-VARA *et al.*, 2011; MICHEL *et al.*, 1989).

3.5. ÁCIDOS GRAXOS

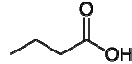






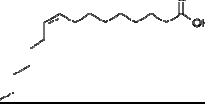

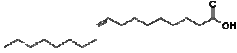
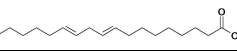
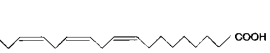

Aproximadamente 98% da gordura dos alimentos se encontra na forma de triglicérides, formados por uma molécula de glicerol esterificada com três moléculas de ácidos graxos. Os ácidos graxos podem ser saturados, monoinsaturados, poli-insaturados e apresentar isomeria *cis-trans*, sendo essenciais ao organismo humano (LOTTENBERG, 2009; LUTZ, 1978). As gorduras também podem ser chamadas de lipídeos, sendo insolúveis em água e solúveis em solventes orgânicos como éter, clorofórmio, acetona e outros. Os lipídeos podem ser classificados como simples (óleos e gorduras), compostos (fosfolipídios, ceras e outros) e derivados (ácidos graxos, esteróis). Os óleos e gorduras diferem entre si apenas na aparência física, sendo que na temperatura ambiente os óleos apresentam aspecto líquido, enquanto as gorduras apresentam aspecto pastoso ou sólido (LUTZ, 1978; SIMÕES *et al.*, 2004).

Os ácidos graxos são moléculas monocarboxiladas lineares ou ramificadas, compostas por uma cauda apolar e uma parte polar, que contém uma carboxila na

extremidade, favorecendo a afinidade com a água (YIANNOS, 1961; SIMÔES *et al.*, 2004). Os ácidos graxos, quando fundidos e colocados em contato com a água, tendem a apresentar uma forma particulada e arredondada, pois as moléculas se enovelam para que a parte polar fique em contato com a água e a parte apolar fique direcionada para o interior da estrutura (YIANNOS 1961; SIMÔES *et al.*, 2004).

A classificação dos ácidos graxos é fundamentada em quatro aspectos: número de duplas ligações, comprimento da cadeia de carbono, configuração das duplas ligações e posição do ácido graxo na molécula de glicerol, quando formam gorduras (LOTTENBERG, 2009; SIMÔES *et al.*, 2004). A **Tabela 1** apresenta a nomenclatura, símbolo, estrutura química e ponto de fusão dos principais ácidos graxos encontrados na natureza (LOTTENBERG, 2009; SIMÔES *et al.*, 2004; BIGELOW, 1956).

Tabela 1: Ponto de fusão, nomenclatura e estrutura de alguns ácidos graxos.

Nome IUPAC	Nome usual	Símbolo	Estrutura química	Ponto de Fusão (°C)
Ácido Butanóico	Ácido Butírico	C4:0		-5 a -8
Ácido Hexanóico	Ácido Capróico	C6:0		-3,0
Ácido Octanóico	Ácido Caprílico	C8:0		16-17
Ácido Decanóico	Ácido Cáprico	C10:0		31,0
Ácido Dodecanóico	Ácido Láurico	C12:0		43-46
Ácido Tetradecanóico	Ácido Mirístico	C14:0		54-59
Ácido Hexadecanóico	Ácido Palmítico	C16:0		63-64
Ácido Cis-Hexadec-9-enóico	Ácido Palmitoleico	C16:1 (9)		0,0
Ácido Octadecanóico	Ácido Esteárico	C18:0		69-70
Ácido Cis-octadec-9-enóico	Ácido Oléico	C18:1 (9)		13-14
Ácido Cis,cis-octadec-9,12-dienóico	Ácido Linoleico	C18:2 (9,12)		-5,0
Ácido Cis,cis,cis-octadec-9,12,15-trienóico	Ácido Linolênico	C18:3 (9,12,15)		-11,0
Ácido Eicosanóico	Ácido Araquídico	C20:0		75-76

Os ácidos graxos podem ser encontrados nas gorduras animais (carnes, leite e derivados) e gorduras vegetais (como coco e cacau). Esses ácidos graxos apresentam como característica física principal a forma sólida na temperatura ambiente (LOTTENBERG, 2009; SIMÕES *et al.*, 2004). Os ácidos graxos se classificam basicamente como ácidos graxos de cadeia média (C8 e C10) e de cadeia longa (C10 em diante). Os primeiros são normalmente absorvidos na forma não esterificada, ligando-se à albumina e sendo transportados ao fígado, onde são rapidamente metabolizados, para que não ocorra elevação dos níveis de lipídeos no plasma sanguíneo. Dessa forma, indivíduos com colesterol elevado no sangue podem utilizá-los na dieta em substituição aos ácidos graxos de cadeia longa (LOTTENBERG, 2009). Os ácidos graxos de cadeia longa mais comumente encontrados na natureza são o ácido láurico (C12:0), encontrado no óleo de coco, o ácido mirístico (C14:0), encontrado no leite e derivados, o ácido palmítico (C16:0), cuja principal fonte é o óleo de palma, e o ácido esteárico (C18:0), presente na gordura do cacau. Entre os ácidos graxos da dieta, o ácido palmítico é o mais abundante (LOTTENBERG, 2009; SIMÕES *et al.*, 2004).

As gorduras sólidas saturadas, ricas em ácido láurico (C12:0), tais como gorduras vegetais de origem tropical, resultam em um perfil lipídico sanguíneo mais favorável do que uma gordura sólida rica em ácidos graxos *trans* ou rica em ácido mirístico (C14:0), ou rica em ácido palmítico (C16:0), já que esses ácidos graxos promovem aumento do colesterol HDL de forma diferenciada (PARK *et al.*, 1996; TEMME *et al.*, 1996; FARIA *et al.*, 2008).

Pesquisas recentes também indicam que, nos produtos onde a presença da gordura sólida é indispensável para a manutenção da textura e da consistência, a substituição da gordura vegetal hidrogenada, com elevados teores de ácidos graxos *trans*, pela gordura saturada, com elevados teores de ácido láurico (C12:0), parece ser uma alternativa interessante (PARK *et al.*, 1996; TEMME *et al.*, 1996; ROOS *et al.*, 2001; FARIA *et al.*, 2008).

Estudos recentes mostram que alguns óleos ricos em ácido láurico apresentam atividade bactericida, inibem protozoários, reduzem a produção de metano e a concentração de amônia, e aumentam o teor de propionatos no rumen animal, sendo assim, empregados com sucesso no enriquecimento de rações ricas em grãos de milho (FARIA *et al.*, 2008).

3.6. COMENTÁRIOS FINAIS

Foi possível verificar, por intermédio da revisão bibliográfica, que existem poucos trabalhos envolvendo o tratamento da acloridria, a maioria dos trabalhos encontrados foram referentes ao tratamento de outras doenças, como a gastrite crônica, câncer de estômago e demais doenças e disfunções que o estômago pode apresentar. Sendo o tratamento da acloridria de extrema importância, pois leva a uma perda parcial ou total da função digestiva do estômago, causando diversas doenças ao estômago e mal-estar ao indivíduo que possua acloridria.

Especialmente, a liberação controlada e direcionada a um alvo específico tem demonstrado aprimorar sistemas de administração de medicamentos, tornando-os mais “inteligentes” e eficientes. Entretanto, não foram encontrados trabalhos que estudam o encapsulamento de ácidos fortes, em especial o encapsulamento do ácido clorídrico. Já o estudo de encapsulamento de substâncias hidrofílicas por ceras, em especial parafinas e ácidos graxos tem sido bastante desenvolvido. O presente trabalho tem como objetivo encapsular o ácido clorídrico com ceras (parafina e ácido láurico), para auxiliar o tratamento da acloridria, utilizando como base, as técnicas de método sólido e método líquido descrito por (MELLEMA *et al.*, 2006; MILANOVIC *et al.*, 2011).

A escolha da parafina da parafina como material encapsulante foi devido as suas características de material hidrofóbico, por ser uma molécula atóxica e inerte, diminuindo a intolerância a ele. Já a escolha do ácido láurico como material encapsulante, foi devido a ser um ácido graxo presente em diversos alimentos, comumente ingeridos pelos seres humanos, também diminuindo a intolerância a ele, por ter ponto de fusão (43 – 45 °C) próximo à temperatura do organismo humano (37 °C), fazendo com que a liberação do ácido clorídrico ocorra devido a fusão do material encapsulante e, apesar de ser um ácido graxo saturado, que normalmente favorece o aumento do colesterol no sangue, o ácido láurico, diferentemente dos demais ácidos graxos, permite apenas o aumento das gorduras favoráveis ao sangue, não causando um aumento de colesterol no sangue (PARK *et al.*, 1996; TEMME *et al.*, 1996; FARIA *et al.*, 2008).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O ácido clorídrico P.A., que apresenta fórmula molecular HCl e massa molar de 36,46 g/mol, utilizado para o preparo das emulsões, foi adquirido da empresa Vetec Química Fina e foi utilizado na forma concentrada (37% w/w) e diluída com água deionizada.

A parafina (alcano de cadeia longa) utilizada para encapsular o ácido clorídrico foi adquirida da empresa Vetec Química Fina, constituído por uma parafina comercial com ponto de fusão entre 56 e 58 °C, com aspecto sólido branco na temperatura ambiente. A parafina foi caracterizada na forma apresentada na **Seção 5.1**.

O ácido láurico (Fórmula molecular: C₁₂H₂₄O₂), com nome IUPAC de ácido dodecanóico, foi utilizado para encapsular o ácido clorídrico e foi adquirido da empresa Vetec Química Fina, contendo ácido graxo com pureza mínima de 99% e ponto de fusão entre 43 e 45°C, com massa molar de 200.32 g/mol e estrutura molecular mostrada na **Figura 11**. O produto tem aspecto de sólido branco a temperatura ambiente.



Figura 11: Estrutura molecular do ácido láurico.¹¹

O SPAN80 (fórmula molecular: C₂₄H₄₄O₆), também é chamado de monooleato de soritol e foi utilizado como surfactante para a produção da emulsão de parafina ou ácido láurico com ácido clorídrico. O SPAN80 é um surfactante não-iônico com HLB de 4,3 e, portanto, pode ser utilizado para formar emulsões estáveis de água em óleo (TADROS, 2005). O SPAN 80 é um éster de ácido graxo de sorbitan obtido da reação de sorbitol com um ácido graxo a temperaturas maiores que 200 °C. A massa molar do SPAN80 é de 428,62 g/mol, apresentando-se como um líquido na temperatura ambiente e possuindo coloração amarelo âmbar. Foi fornecido pela empresa TCI. A estrutura molecular do SPAN80 é apresentada na **Figura 12**.

¹¹Disponível em: <<http://www.oleosessenciais.org/oleos-de-coco-e-o-acido-laurico/>>. Acesso em: ago. 2015.

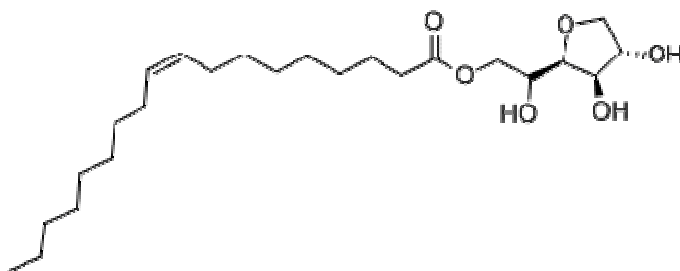


Figura 12: Estrutura molecular do SPAN 80.¹²

O SPAN85 (fórmula molecular: $C_{60}H_{108}O_8$), também é chamado de trioleato de sorbitol e foi utilizado como surfactante para a produção da emulsão de parafina ou ácido láurico com ácido clorídrico. O SPAN85 é um surfactante não-iônico com o HLB de 1,8 (TADROS, 2005). O SPAN 85 é um éster de ácido graxo de sorbitan, com massa molar de 957.49 g/mol, apresentando-se como um líquido na temperatura ambiente. O SPAN85 foi fornecido pela empresa TCI. Sua estrutura molecular é apresentada na **Figura 13**.

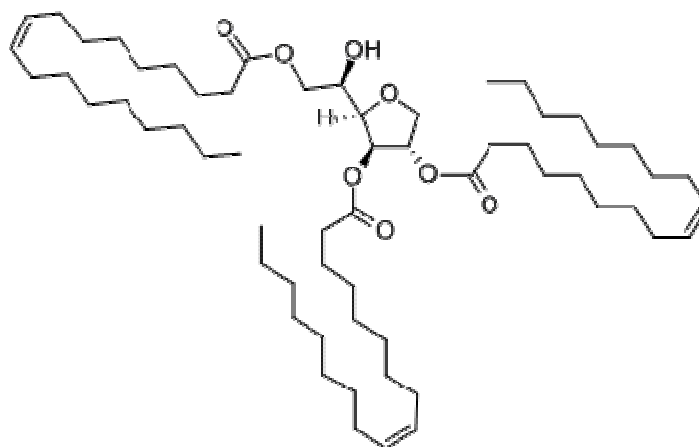


Figura 13: Estrutura molecular do SPAN 85.¹³

O dodecilsulfato de sódio (fórmula molecular: $C_{12}H_{25}SO_4Na$) também é chamado de lauril sulfato de sódio (SDS) e foi utilizado como dispersante para a produção das partículas de parafina ou ácido láurico dopadas com ácido clorídrico, na qual foi preparada uma solução para gotejamento da emulsão, O SDS é um surfactante aniônico com o HLB de 40 (TADROS, 2005).

¹²Disponível em: <http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0419567.htm>. Acesso em: ago. 2015.

¹³Disponível em: <http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB4677178_EN.htm>. Acesso em: ago. 2015.

O SDS é um surfatante sintético, obtido pela reação de um álcool com ácido sulfúrico, sendo classificado como um éster de ácido sulfúrico. Possui massa molar de 288.38 g/mol e concentração micelar crítica (CMC) de $8,10^{-3}$ mol/dm⁻³ (0,24%), apresentando-se como um pó branco na temperatura ambiente. O SDS foi fornecido pela empresa Vetec Química Fina com pureza mínima de 90%. A estrutura molecular do SDS é apresentada na **Figura 14**.



Figura 14: Estrutura molecular do SDS.¹⁴

A **Tabela 2** apresenta a relação dos equipamentos específicos utilizados neste trabalho. Esses equipamentos serão descritos posteriormente, à medida que se descreverem os procedimentos que foram utilizados no trabalho experimental.

Tabela 2: Relação dos equipamentos de uso específico empregados nos procedimentos experimentais.

Equipamento	Marca	Modelo
Agitador mecânico	IKA	RW20 Digital
Balança analítica	Precisa	XT 220A
Banho de circulação	ThermoScientific	Haake Phoenix II – C25P
Refrigerador	Consul	Compacto 120
Placa de aquecimento e agitação	IKA	C-MAG HS7
Titulador potenciométrico	Metrohm	Titrande 836

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA PARAFINA E DO ÁCIDO LÁURICO

4.1.1. Distribuição por átomos de carbono

A distribuição por átomos de carbono foi realizada para verificar a fração em massa e a distribuição de comprimento das cadeias parafínicas, proporcionando uma separação e caracterização das mesmas. Esta análise foi realizada por cromatografia gasosa de alta resolução e a alta temperatura (HTGC – *High*

¹⁴Disponível em: <http://www.thecollapsedwavefunction.com/2013_05_01_archive.html>. Acesso em: ago. 2015.

Temperature Gas Chromatography), utilizando uma amostra de parafina comercial de ponto de fusão entre 56 °C e 58 °C. As análises foram conduzidas nos laboratórios do CENPES.

4.1.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)

A caracterização da estrutura da parafina comercial foi realizada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{13}C , utilizando o equipamento Mercury 300 da Varian. Os espectros foram obtidos com frequência de 75 MHz, em tubos de 10 mm, utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl_3). A análise foi executada a 40 °C no Instituto de Química (IQ) da UFRJ.

4.1.3. Infravermelho médio com transformação de Fourier (FTIR)

Para verificar a presença de grupos funcionais na parafina e no ácido láurico, foi utilizada a técnica de espectroscopia na região do infravermelho médio com transformação de Fourier (FTIR). As análises com a parafina e ácido láurico foram realizadas no equipamento Nicolet 6700-FTIR, utilizando o acessório ATR (reflectância atenuada), com resolução 4 cm^{-1} , sem utilização de solvente e na temperatura ambiente. As análises foram conduzidas no laboratório EngePol (PEQ/COPPE/UFRJ).

4.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizada para verificar o ponto de fusão da parafina e do ácido láurico. A análise foi realizada com uma taxa de 10 °C/min tanto para o aquecimento quanto para o resfriamento, em um intervalo de 0 °C a 80 °C, utilizando nitrogênio como gás de arraste. O equipamento utilizado na análise foi o DSC 8500 da PerkinElmer, que fica localizado no laboratório EngePol (PEQ/COPPE/UFRJ).

4.2. PREPARO DE PARTÍCULAS COM HCl

Primeiramente, os testes foram realizados com parafina e soluções de ácido clorídrico 1 M e 3 M. Após os testes conduzidos com a parafina, foram realizados testes com um ácido graxo saturado, o ácido dodecanóico. O ácido láurico foi escolhido por ser um ácido graxo encontrado em alimentos ingeridos pelos seres humanos, diminuindo assim a intolerância a esse composto. Além disso, o ácido láurico apresenta maior afinidade com a água do que a parafina e possui um ponto de fusão entre 43 e 45°C, que é próximo da temperatura do corpo humano (37°C). Isso pode facilitar a sua dissolução no interior do estômago e a liberação do ácido clorídrico mais rapidamente, quando comparado com a parafina que apresenta ponto de fusão na faixa de 56-58 °C.

Os métodos de preparo das partículas dopadas com ácido clorídrico foram semelhantes aos usados para o preparo das partículas com parafina e com ácido graxo. Foram modificados apenas a concentração de ácido clorídrico e a forma de gotejamento da emulsão para a formação da partícula.

As emulsões foram preparadas com 43 g de ácido láurico ou parafina, 17 g de solução aquosa de ácido clorídrico e 0,5 g de surfactante. O ácido láurico ou parafina foram inicialmente fundidos em copo encamisado de 150 mL a uma temperatura de 70 °C para a parafina e de 60 °C para o ácido láurico, devido às diferenças nos pontos de fusão. A solução aquosa de ácido clorídrico foi aquecida em placa de aquecimento até a mesma temperatura. Quando ambas as fases estavam na mesma temperatura, a solução aquosa de ácido clorídrico foi adicionada ao ácido láurico ou parafina no copo encamisado. Um agitador mecânico (IKA, RW 20 digital) foi utilizado para promover a agitação (700 rpm) no meio. Então, o surfactante (SPAN 80 ou SPAN 85) foi adicionado e a agitação foi mantida por 5 minutos a uma rotação de 700 rpm para formar a emulsão. A **Figura 15** apresenta o fluxograma do preparo das emulsões de parafina e diferentes concentrações de solução de ácido clorídrico e a **Figura 16** apresenta o fluxograma do preparo das emulsões de ácido láurico com diferentes concentrações de solução de ácido clorídrico e diferentes surfactantes.

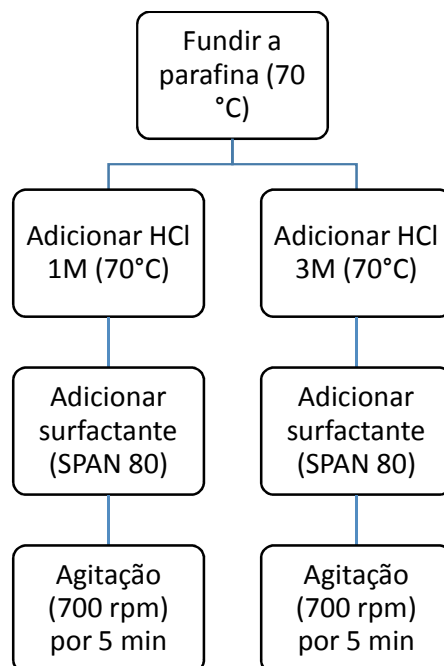


Figura 15: fluxograma do preparado da emulsão de parafina com soluções de HCl.

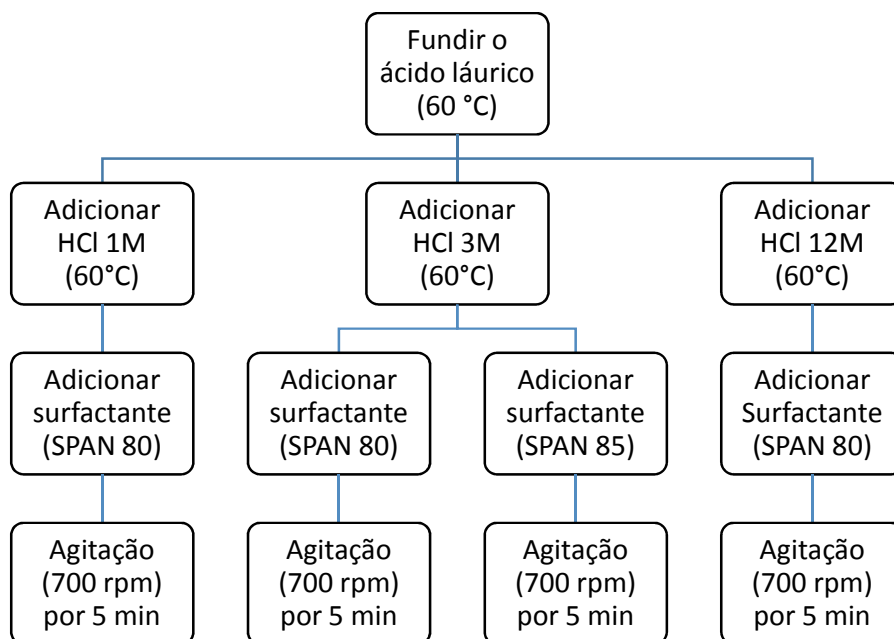


Figura 16: fluxograma do preparado da emulsão de ácido láurico com soluções de HCl.

As emulsões de água em óleo foram preparadas com soluções aquosas de HCl nas concentrações de 1 M, 3M e 12 M (ácido clorídrico fumegante). Depois que a emulsão já estava formada, foi gotejada rapidamente de formas diferentes e em soluções diferentes, para obter as partículas dopadas com ácido clorídrico.

A **Figura 17** apresenta um esquema de preparo das partículas produzidas com parafina e dopadas com HCl. Para a emulsão formada com parafina e ácido clorídrico, o surfactante utilizado para o preparo da emulsão foi o SPAN 80, pois possui um HLB de 4,3, sendo indicado para emulsões de água em óleo (TADROS, 2005). Pipeta pasteur de plástico de 3 mL, com o diâmetro interno de 2,8 mm e seringa descartável de 10 mL, com diâmetro interno na ponta da seringa de 1,54 mm, sem agulha, foram utilizados para gotejar a emulsão em becher de 600 mL com aproximadamente 300 mL de água deionizada ou solução de SDS 3,0 g/L. O SDS foi utilizado em uma concentração maior do que a concentração micelar crítica (CMC), para diminuir a tensão superficial da água, melhorando a afinidade da parafina com água para formar partículas esféricas. O gotejamento foi realizado na temperatura ambiente para todas as condições, sem agitação e com agitação de 150 rpm em agitador mecânico com haste de teflon de 2 pás. Após o gotejamento da emulsão, as partículas formadas foram filtradas a vácuo e acondicionadas em geladeira.

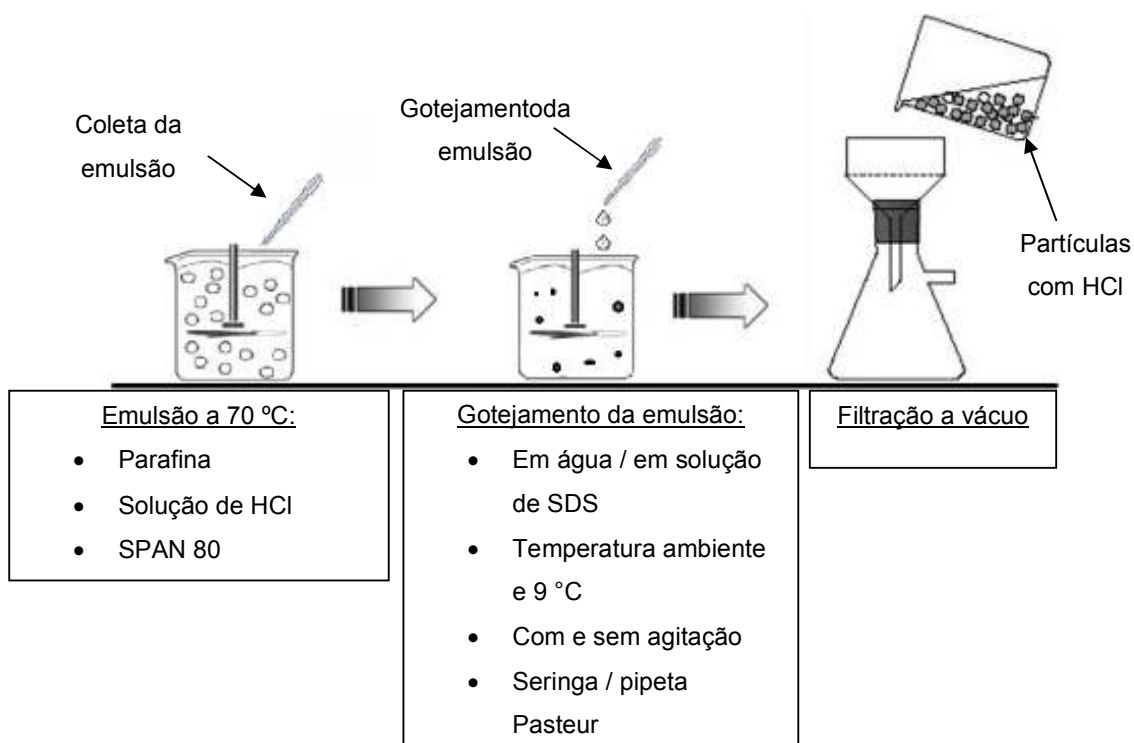


Figura 17: Esquema de preparo das partículas de parafina dopadas com HCl.

A **Figura 18** apresenta um esquema de preparo das partículas de ácido láurico com HCl. Para formar a emulsão com ácido láurico e ácido clorídrico, foram utilizados 3 surfactantes diferentes para melhorar a estabilidade da emulsão. Os surfactantes utilizados foram o SPAN 80 (HLB 4,3) e SPAN 85 (HLB 1,8). Para a formação das partículas foi utilizado pipeta Pasteur de plástico de 3 mL, com o diâmetro interno de 2,8 mm e seringa descartável de 10 mL e seringa descartável de 10 mL, com diâmetro interno na ponta da serinda de 1,54 mm, sem agulha. A emulsão foi gtejada em becher de 600 mL com aproximadamente 300 mL de água deionizada ou solução de SDS 3,0 g/L, na temperatura ambiente e a 9 °C, com e sem agitação de 500 rpm, com agitador mecânico e haste de teflon de 2 pás e sem agitação.

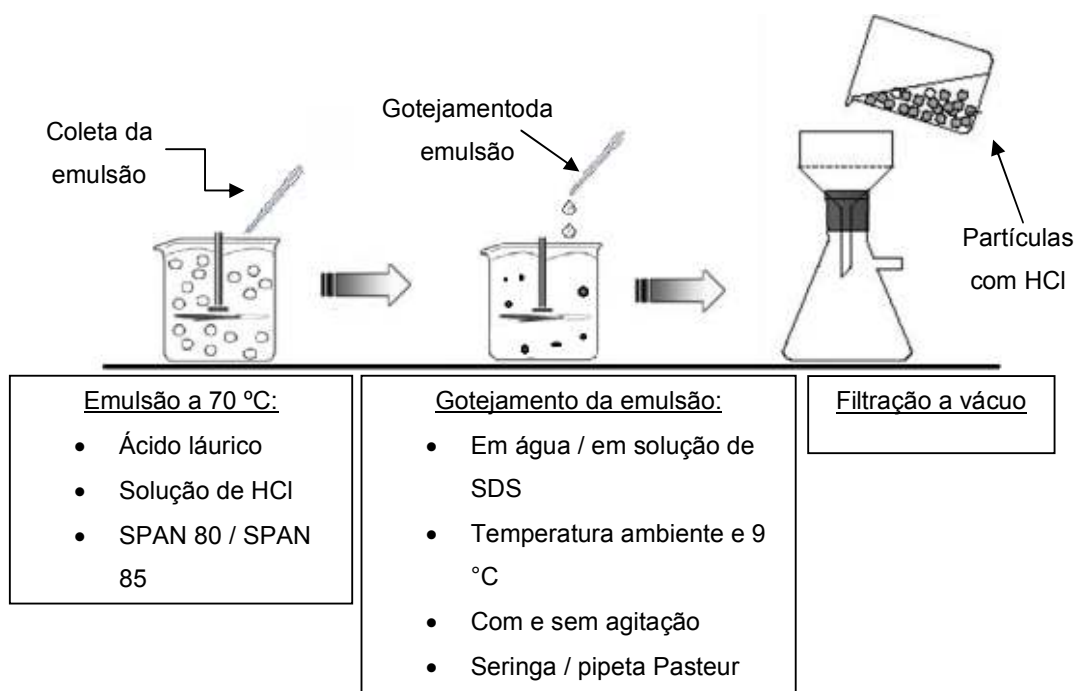


Figura 18: Esquema de preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl por gotejamento de emulsão.

A **Figura 19** apresenta um esquema de preparo das partículas de ácido láurico com HCl. A emulsão de ácido láurico e ácido clorídrico foi formada utilizando apenas SPAN 80 como surfactante. Para a formação das partículas, a emulsão foi vertida em becher de 600 mL com aproximadamente 300 mL de água deionizada na temperatura ambiente, com e sem agitação de 500 rpm, com agitador mecânico e haste de teflon de 2 pás e sem agitação.

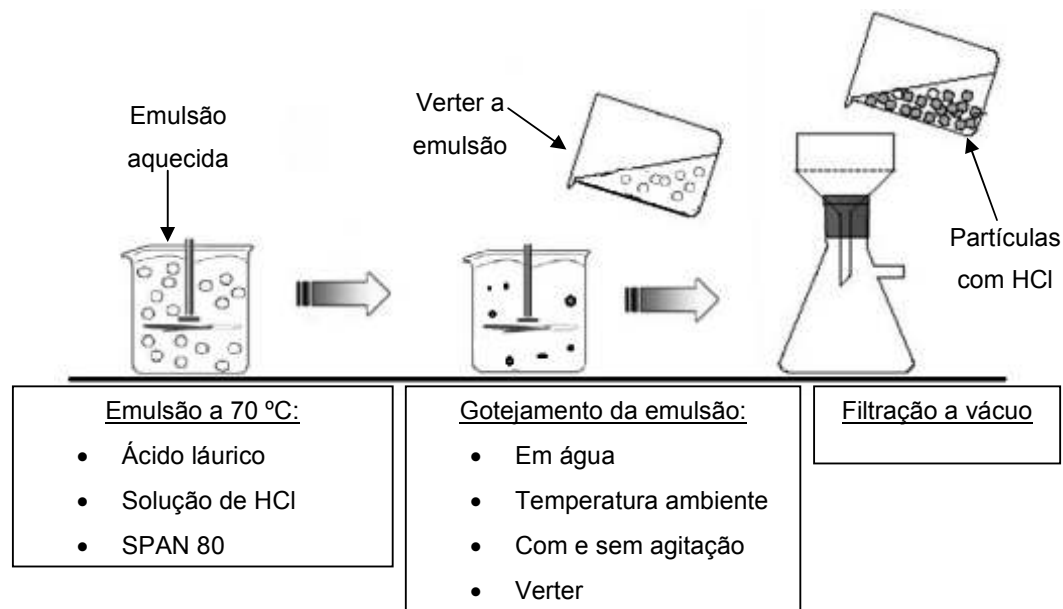


Figura 19: Esquema de preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl por derramamento da emulsão.

A **Figura 20** apresenta um esquema de preparo das partículas de ácido láurico com HCl. A emulsão de ácido láurico e ácido clorídrico foi formada utilizando apenas SPAN 80 como surfactante. Para a formação das partículas, a emulsão foi borrifada em becher de 600 mL vazio (gelado) ou com aproximadamente 300 mL de água deionizada na temperatura ambiente e a 9 °C, sem agitação.

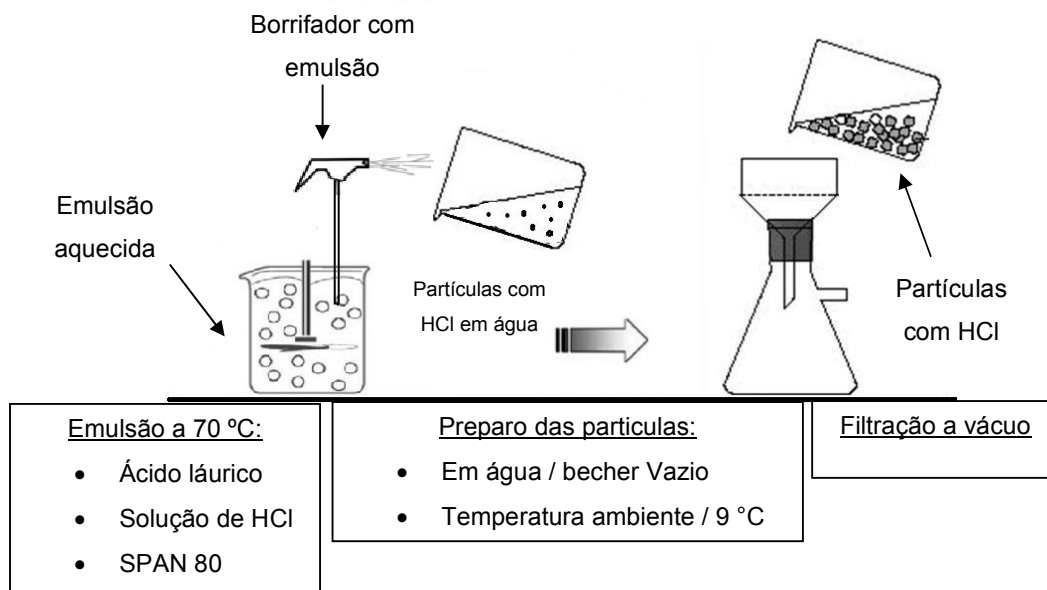


Figura 20: Esquema de preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl por borrifação de emulsão.

Após a filtração das partículas, elas foram diretamente acondicionadas em geladeira. Após alguns testes, foi observada a necessidade de secagem das partículas. Nesse caso, após a filtração as partículas ficaram 24 horas no dessecador, com a temperatura do laboratório controlada a 25 °C. Em seguida, as partículas foram acondicionadas novamente em geladeira.

4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS DE HCl

4.3.1. Análise da morfologia das partículas de HCl

As partículas produzidas foram observadas em microscópio óptico invertido Axiovert 40 MAT, equipado com uma câmera de 1,4 megapixels, modelo AxioCam MRc, ambos do fabricante Carl Zeiss. Foi utilizada a técnica de campo claro para verificar sua morfologia e diâmetro de partícula. O microscópio está associado a um computador que possui o *software* Axiovision, versão 4.8.1, do mesmo fabricante. Este *software* possibilita a aquisição das imagens, fornece escalas e possibilitando avaliar a distribuição de tamanho de partículas. As partículas maiores, que não puderam ser observadas no microscópio, foram medidas com a régua. A **Figura 21** mostra a foto do microscópio utilizado neste trabalho.



Figura 21: Microscópio utilizado para as análises de morfologia e diâmetro de partícula.

4.3.2. Teste de liberação de HCl

Inicialmente o conteúdo ácido da partícula foi medido. 0,1 g de partículas foi pesada em balança analítica e macerada em um becher de 25 mL com bastão de vidro. Em seguida foram, adicionados 20 mL de água deionizada. Então a mistura

ficou sob agitação em placa de agitação por 5 minutos, para ter o pH aferido em titulador potenciométrico (Titrande 836 Metrohm). Este teste foi realizado para verificar a quantidade de ácido clorídrico encapsulado e posteriormente verificar se ocorreu 100% da liberação do HCl das partículas produzidas com parafina e ácido láurico.

Como recomendado por SUZUKI (1987) e ROBERTSON (2005), com algumas pequenas alterações, o teste de liberação de ácido clorídrico foi realizado em um becher de 150 mL com 100 mL de água deionizada, simulando a quantidade de líquido que existe no estômago, sem adição de enzimas e demais substâncias que normalmente não estariam presentes em um estômago de uma pessoa com acloridria, aquecida a 37 °C em banho maria, para simular a temperatura do organismo, utilizando placa de aquecimento e barra magnética para promover uma pequena agitação no meio, representando a movimentação que ocorre no estômago. Um eletrodo de pH, conectado ao titulador potenciométrico, ficou imerso na água deionizada para medir o pH. Inicialmente o pH foi medido na água sem as partículas. Após 5 minutos, 0,5 g de partículas contendo HCl foi pesada em balança analítica e adicionada aos 100 mL de água. Então, a cada 30 minutos durante 3 horas de análise o pH foi novamente medido. As condições do teste de liberação foram realizadas simulando as condições encontradas no estômago que possui acloridria. Todos os testes foram realizados em triplicata. A **Figura 22** apresenta a aparelhagem que foi utilizada para realização da curva de pH e verificação da liberação de ácido clorídrico das partículas.



Figura 22: Aparelhagem utilizada para verificar a liberação de ácido clorídrico das partículas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. CARACTERIZAÇÃO DA PARAFINA E DO ÁCIDO LÁURICO

5.1.1. Distribuição de átomos de carbono

A **Figura 23** apresenta o gráfico da distribuição de átomos de carbono da parafina utilizada para o preparo das partículas dopadas com HCl. O cromatograma apresenta uma faixa de comprimento de cadeias relativamente estreita, sendo principalmente composta por moléculas com comprimento que varia de C₂₀ a C₄₀. Os principais componentes são cadeias com 28 e 29 carbonos (10,1% e 10,5%, em massa, respectivamente). A análise completa com as frações de cada componente pode ser encontrada no **Apêndice A**.

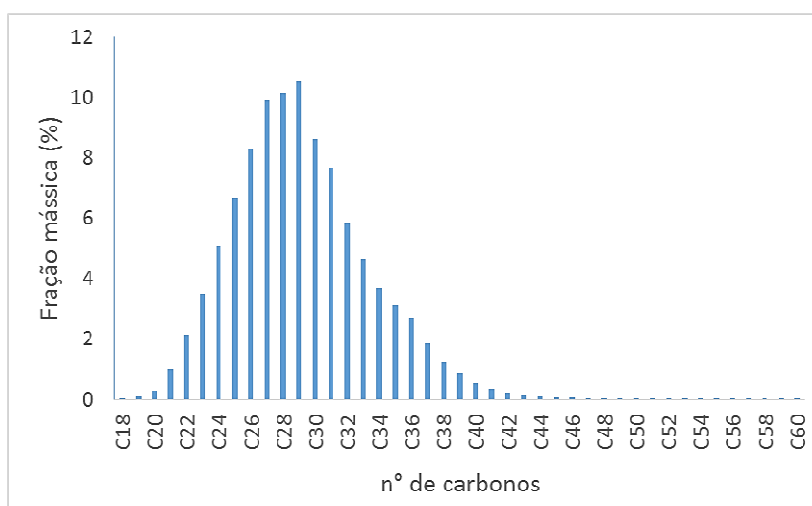


Figura 23: Distribuição de átomos de carbono da parafina comercial.

5.1.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)

A análise de RMN de ¹³C mostra o “esqueleto” da molécula”; ou seja, apresenta dados relativos aos diferentes tipos de carbono que a molécula possui, diferentemente da análise de FTIR, que apresenta dados sobre os grupos funcionais presentes nas moléculas. Na análise de RMN, cada tipo de carbono resulta em um pico particular no espectro. Cada um destes picos está relacionado a um valor específico de deslocamento químico. Os alcanos apresentam picos na faixa de até

aproximadamente 60 ppm (Pavia *et al.*, 2001; BRUICE, 2006). O espectro de RMN do ^{13}C obtido para a parafina utilizada neste trabalho, é mostrado na **Figura 24**.

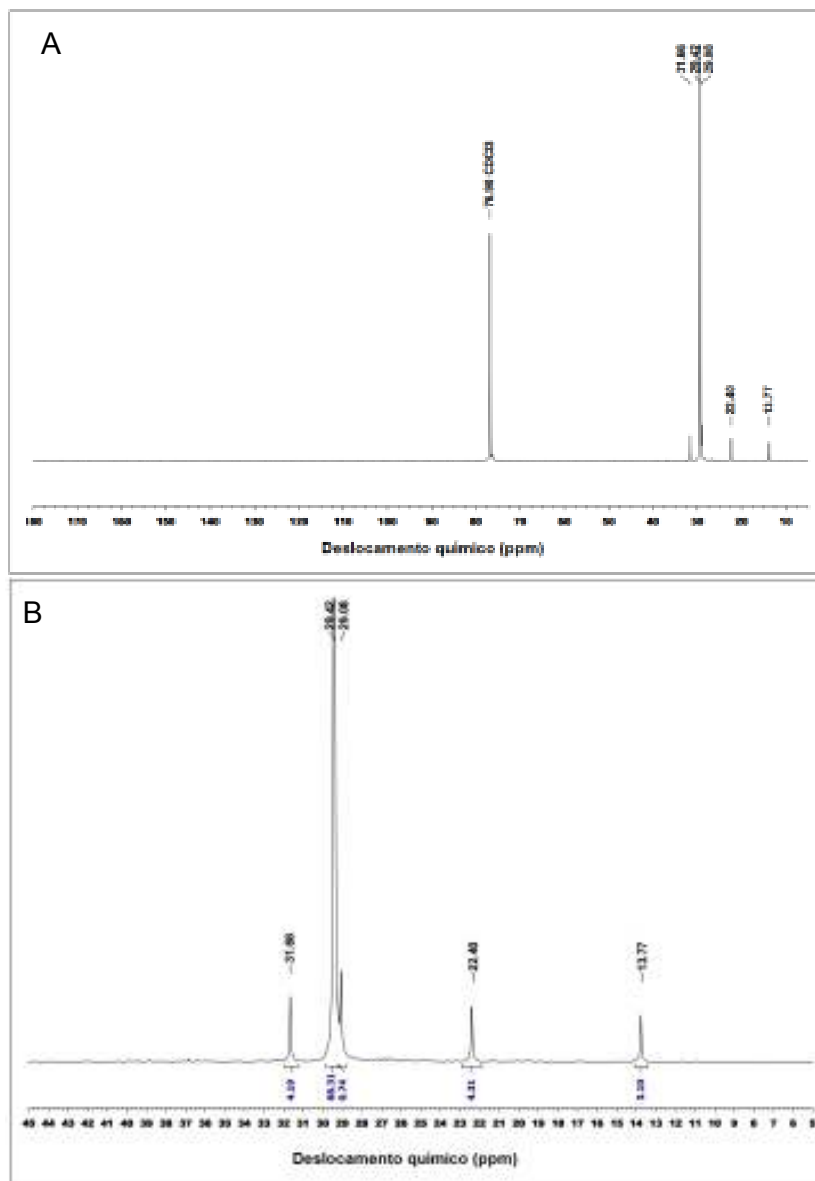


Figura 24: Espectro de RMN de ^{13}C da parafina comercial. (A) Espectro completo (B) Valores das áreas dos picos referentes à parafina.

A parafina analisada possui cinco diferentes tipos de carbono. De acordo com Pavia *et al.* (2001), o pico posicionado em 76,9 ppm (**Figura 24 A**) é referente ao solvente (clorofórmio deuterado). O número de sinais em um espectro de RMN de ^{13}C diz quantos tipos diferentes de carbonos existem na molécula (BRUICE, 2006). Com base nos estudos de Cookson e Smith (1985), o pico posicionado em cerca de

14 ppm refere-se ao carbono α (R-CH₃) terminal da cadeia. O pico seguinte está relacionado com o carbono β (R-CH₂-R) e está posicionado em cerca de 23 ppm. Os outros três picos posicionados entre 29-32 ppm correspondem à faixa dos grupos de carbonos R-CH₂-R. O pico base (mais abundante) do espectro encontra-se em 29,4 ppm. Este pico é referente à fração mais abundante da cadeia.

A razão entre a soma das áreas relativas aos picos de CH₂ e a área do pico relativo ao grupo metila (14 ppm); ou seja, a razão entre CH₂/CH₃ sugere o comprimento médio das cadeias carbônicas lineares terminadas por um grupo metila. Para a parafina comercial utilizada (**Figura 24 B**) a razão entre a áreas destes picos é de cerca de 26; ou seja, as cadeias da parafina têm aproximadamente 26 carbonos, apresentando coerência com os resultados obtidos por cromatografia gasosa e mostrados anteriormente. Com base no que foi observado, é possível afirmar que a parafina comercial usada é predominantemente linear, com comprimento médio de cadeia ao redor de 28 átomos de carbono.

5.1.3. Infravermelho médio com transformação de Fourier (FTIR)

A **Figura 25** apresenta o espectro de infravermelho da amostra de parafina. Os picos intensos situados abaixo de 3000 cm⁻¹ (2956 cm⁻¹, 2916 cm⁻¹ e 2848 cm⁻¹) e os picos posicionados em 1462 cm⁻¹, 1377 cm⁻¹ e em torno de 720 cm⁻¹ (729 cm⁻¹ e 719 cm⁻¹) são característicos de hidrocarbonetos alifáticos, mostrando que a parafina é uma parafina de cadeia predominantemente linear (PAVIA *et al.*, 2001; LOPES *et al.*, 2004).

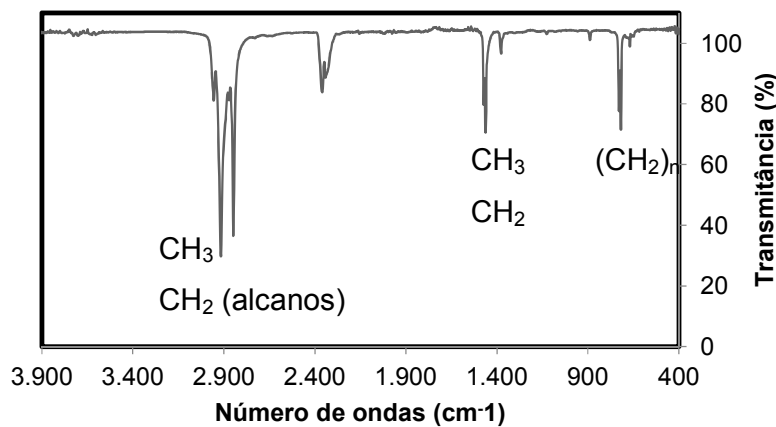


Figura 25: Espectro de infravermelho da parafina comercial.

O espectro de infravermelho mostrado na **Figura 26** é característico de parafinas lineares, podendo ser comparado ao espectro de infravermelho obtido para a parafina utilizada nesse trabalho, sendo encontrados picos semelhantes em ambos os espectros.

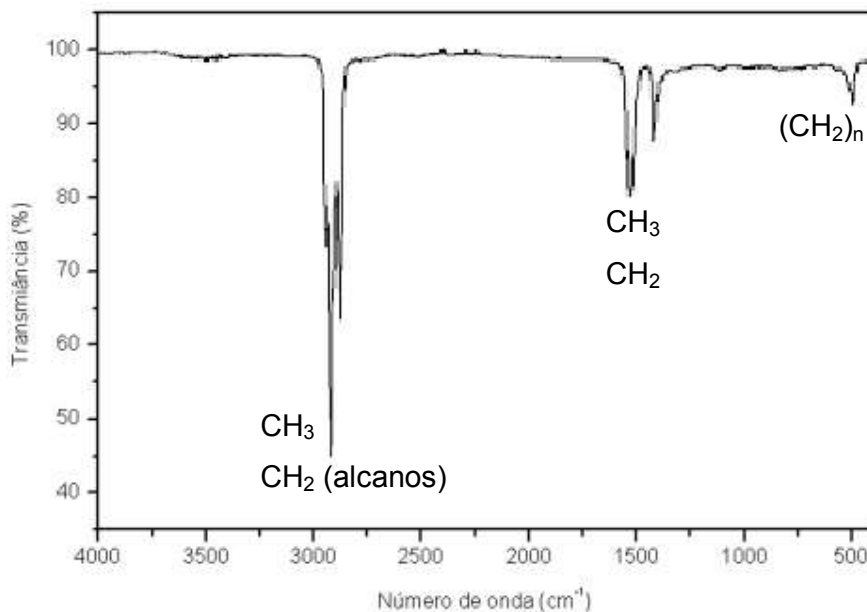


Figura 26: Espectro de infravermelho característico de parafina linear.¹⁵

A **Figura 27** apresenta o espectro de infravermelho para a amostra de ácido láurico. Por ser uma molécula longa com uma porção alifática, o espectro apresenta picos intensos logo abaixo de 3000 cm^{-1} , sendo que os picos posicionados em 2953 cm^{-1} , 2914 cm^{-1} , 2870 cm^{-1} , 2848 cm^{-1} , 1470 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} e 720 cm^{-1} são característicos de deformação de CH_3 e CH_2 , caracterizando assim um hidrocarboneto alifático (PAVIA *et al.*, 2001; LOPES *et al.*, 2004). O pico situado em 1694 cm^{-1} , que é típico de estiramento de ligação $\text{C}=\text{O}$, e o pico localizado em 1277 cm^{-1} típico de deformação axial de $\text{C}-\text{O}$, são característicos de ácidos carboxílicos, confirmando a presença do grupo funcional de ácido carboxílico na molécula (LOPES *et al.*, 2004, VAREJÃO *et al.*, 2013).

¹⁵ Adaptado de TORRES *et al.* (2011).

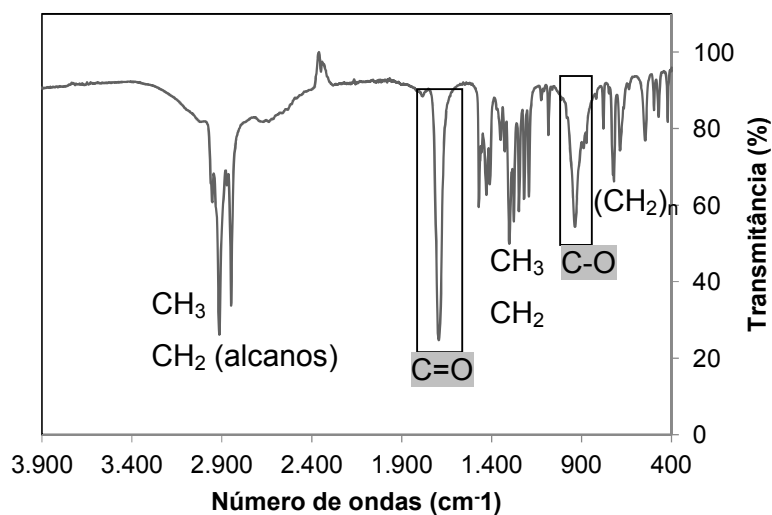


Figura 27: Espectro de infravermelho do ácido láurico.

Comparado o espectro de infravermelho obtido da amostra de ácido láurico (**Figura 27**) com um espectro de infravermelho característico de ácido graxo (**Figura 28**), verifica-se os picos situado em 1707 cm⁻¹, que é típico de estiramento de ligação C=O, e o pico localizado em 1264 cm⁻¹ típico de deformação axial de C-O, que são característicos de ácidos carboxilícos, semelhantes quem abos os espectros (LOPES *et al.*, 2004, VAREJÃO *et al.*, 2013).

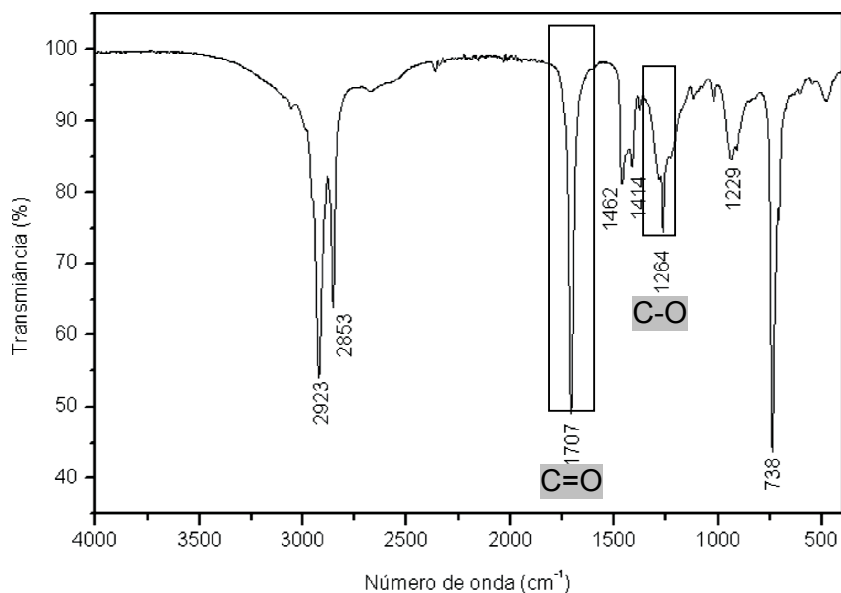


Figura 28: Espectro de infravermelho característico de um ácido graxo.¹⁶

¹⁶ Adaptado de VAREJÃO *et al.* (2013).

5.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC foram realizadas para obtenção da curva de fusão da parafina e do ácido láurico utilizados neste trabalho. A **Figura 29** apresenta a curva de DSC para a parafina comercial, sendo encontrado um pico em 53,7 °C na curva de aquecimento, mostrando o ponto de fusão, e um pico em 61,7 °C na curva de resfriamento, mostrando a cristalização da parafina. O valor encontrado para o ponto de fusão da parafina foi próximo ao ponto de fusão descrito pelo fornecedor da parafina (56 – 58 °C).

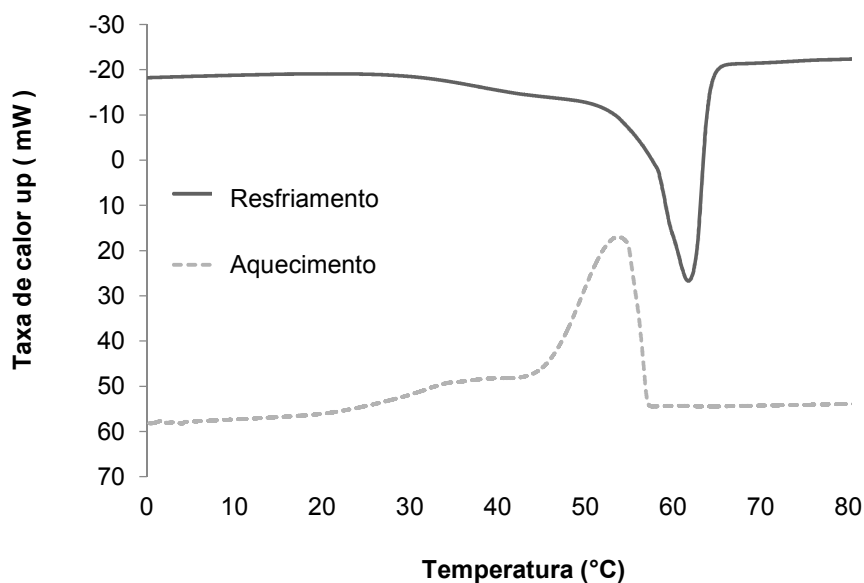


Figura 29: Curva de DSC da parafina utilizada.

A **Figura 30** mostra a curva de DSC para o ácido láurico utilizado neste trabalho. Foi encontrado um pico em 46,6 °C na curva de aquecimento, caracterizando a taxa máxima de fusão, e um pico em 49,84 °C na curva de resfriamento, mostrando a cristalização do ácido láurico. O resultado obtido para o ácido láurico próximo ao ponto de fusão (43-45°C) descrito pelo fornecedor. Deve ser observado que o ensaio de DSC é dinâmico e que não mede o ponto de fusão com precisão, de maneira que o resultado pode ser considerado satisfatório.

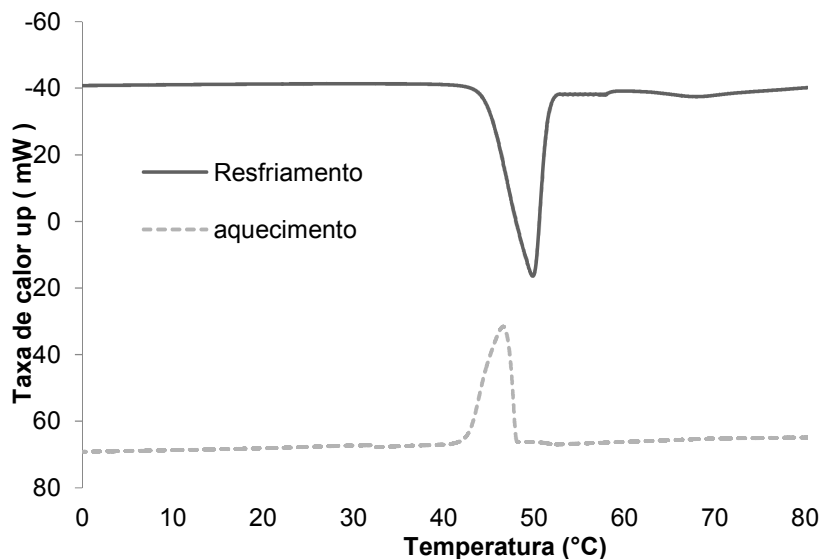


Figura 30: Curva de DSC para uma amostra de ácido láurico.

De acordo com Santos et al. (2006), as temperaturas de transição térmica determinadas por DSC, quando comparadas a dados obtidos com outros métodos, pode varia de 1 a 5 %, dependendo do tipo de calorímetro, método experimental e da manipulação dos dados. Por isso, pode-se dizer que o resultado encontrado para o ponto de fusão da parafina e do ácido láurico são semelhantes aos pontos de fusão descritos pelos fornecedores.

A determinação do ponto de fusão da parafina e do ácido láurico podem ser importantes, pois a liberação do ácido clorídrico deve ocorrer no estômago, sendo adequado que as partículas se fundam na temperatura do organismo humano, que normalmente flutua pouco ao redor de 37°C (SILVA *et al.*, 2009; SUZUKI, 1987; ROBERTSON, 2005).

5.2. PARTÍCULAS DE PARAFINA

5.2.1. Partículas dopadas com HCl 1M

Os métodos utilizados para o preparo das partículas de parafina dopadas com HCl 1M, de acordo com o esquema citado na seção 4.2, são mostrados na **Tabela 3**. A adição de SDS à água deionizada foi realizada para promover a redução da tensão superficial, melhorando a interação da parafina com a água, com a finalidade de produzir partículas esféricas pequenas.

Tabela 3: Métodos utilizados para o preparo das partículas de parafina dopadas com HCl 1M.

Método de preparo	Tipo de gotejamento	Solução para gotejamento	Temperatura da solução	Agitação
A	Pipeta Pasteur (3mL)	Água deionizada	ambiente	150 rpm
B	Pipeta Pasteur (3mL)	SDS 3,0 g/L	ambiente	150 rpm
C	Pipeta Pasteur (3mL)	SDS 3,0 g/L	ambiente	-

A **Figura 31** apresenta as fotografias das partículas de parafina dopadas com HCl 1 M e preparadas pelos métodos A, B e C. O método A gotejou a emulsão em água com agitação, o método B gotejou a emulsão em solução de SDS com agitação e o método C gotejou a emulsão em solução de SDS sem agitação. Na **Figura 31**, pode ser observado que as partículas feitas pelo método B ficaram um pouco mais arredondadas do que as partículas feitas pelos demais métodos. Isso ocorreu porque o SDS diminui a tensão interfacial da água e a agitação realizada por meio de agitador mecânico melhora o contato da parafina com a água, tornando as partículas mais arredondadas. Os três métodos de preparo formaram partículas com tamanho médio de aproximadamente com 0,5 cm, muito grandes para serem observadas em microscópio.

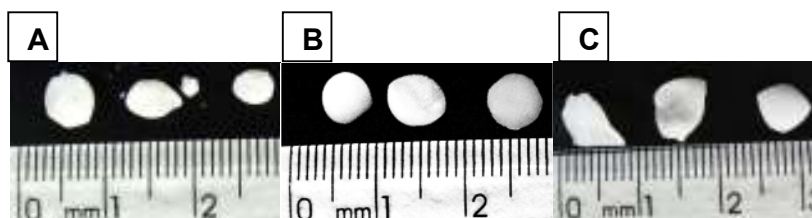


Figura 31: Fotografias das partículas preparadas pelos métodos A (pipeta Pasteur em água deionizada com agitação), B (pipeta Pasteur em solução de SDS com agitação) e C (pipeta Pasteur em solução de SDS sem agitação).

Os resultados de pH encontrados nos testes, após as partículas terem sido maceradas, e da curva de pH são mostrados na **Tabela 4**. Pode ser observado que após a maceração das partículas o pH encontrado foi próximo do valor teórico calculado ($\text{pH} = 2,8$). De acordo com o pH encontrado, foi possível calcular a massa de ácido clorídrico encapsulada e, assim, verificar a eficiência de encapsulamento das partículas. Para calcular a quantidade de ácido clorídrico que foi liberado no

teste de liberação, foi utilizada a massa de HCl encontrada no teste de liberação como referência e esta foi comparada com a massa de HCl encontrada nas partículas maceradas.

De acordo com os resultados mostrados na **Tabela 4**, pode-se observar que em nenhum dos métodos ocorreu 100% de encapsulamento. De acordo com QUAGLIA *et al.* (2001), a perda inicial de ácido pode ser causada pela substância ativa que fica localizada nas proximidades/superfície das partículas. Também pode ser observado que após 3 horas de liberação de ácido clorídrico, os valores de pH final das curvas mostraram que não ocorreu 100% de liberação do ácido clorídrico encapsulado, pois o pH ficou acima do valor encontrado após a maceração das partículas. Como mostrado na **Tabela 4**, após 1 mês e 8 meses as partículas foram analisadas novamente e verificou-se que em 1 mês houve perda de aproximadamente 2% de HCl da partícula. Essa perda não foi significativa, pois o pH encontrado após a maceração das partículas foi de 2,9. Após 8 meses, houve uma perda de aproximadamente 15% de HCl, fazendo com que o pH encontrado no teste de maceração subisse de 2,9 para 3,0.

Tabela 4: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de parafina dopadas com HCl 1M.

Método de preparo	pH encontrado após maceração	Massa HCl (g)	Eficiência de encapsulamento (%)	Curva de pH (após 3 h)	Massa HCl (g)	Liberação (%)
A	3,0	3,65E-03	70,8	3,9	4,59E-04	12,6
B	2,9	4,46E-03	86,8	3,7	7,27E-04	16,3
	2,9*	4,28E-03	83,2	4,0*	3,65E-04	8,5
	3,0**	3,63E-03	70,5	4,2**	2,30E-04	6,34
C	3,1	2,88E-03	56,0	4,0	3,39E-04	11,8

*1 mês após o preparo das partículas

**8 meses após o preparo das partículas

Com os resultados obtidos, pode-se perceber que houve algum vazamento modesto de HCl ao longo dos meses. De acordo com Mellema (2007), o vazamento pode estar ocorrendo por causa do coeficiente de difusão do HCl na parede da cápsula (a espessura da parede da cápsula pode não ser suficiente para reter o ácido) ou por reorganização dos cristais de parafina (que pode gerar poros por onde o HCl é liberado mais facilmente).

A **Figura 32** apresenta a curva do teste de liberação de ácido pelas partículas produzidas pelos métodos A, B e C, citados na **Tabela 3**. Pode ser observado que as curvas para os 3 métodos utilizados para o preparo da parafina com HCl 1M foram semelhantes, não sendo possível observar uma grande diferença em relação ao valor de pH encontrado desde o tempo zero até o final das 3 horas de análise. Também pode ser verificado que, após aproximadamente 20 minutos de análise, não se observou grande diferença na liberação do ácido. Isso pode ter ocorrido por causa da pressão osmótica que pode ter chegado a um equilíbrio entre o meio externo e o interno da partícula. Pode ser também que o ácido ainda presente na partícula, requeira um tempo maior que 3 horas para ser liberado.

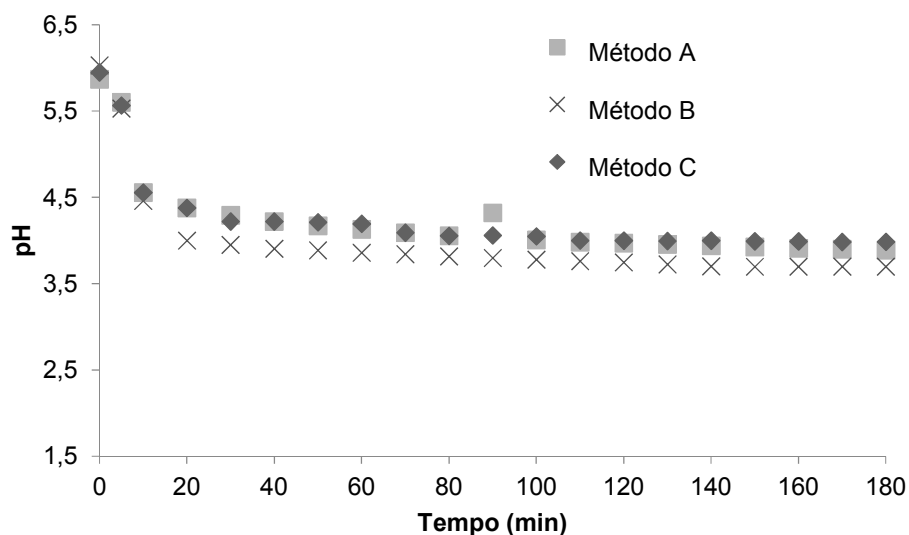


Figura 32: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos A, B e C.

Para verificar a estabilidade das partículas, foram realizadas análises de liberação de ácido após armazenamento das partículas em geladeira por 1 mês e 8 meses. As partículas preparadas pelo método B foram utilizadas nestes testes, pois

foram as partículas que apresentaram a melhor eficiência de encapsulamento, igual a 86,8 %. Esses resultados são mostrados na **Figura 33**, onde pode ser observado que houve uma pequena diferença entre as curvas de pH obtidas, verificando-se que houve um aumento de pH ao longo dos meses, mostrando que ocorreu vazamento de ácido clorídrico das partículas ao longo dos meses.

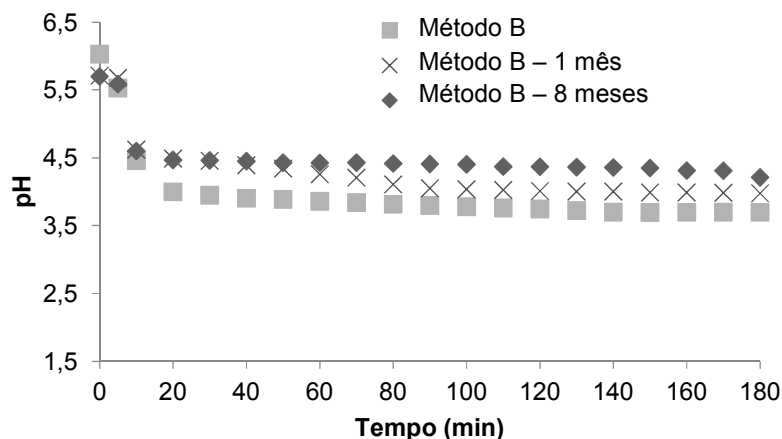


Figura 33: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos método B, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.

5.2.2. Partículas dopadas com HCl 3M

As partículas de parafina dopadas com ácido clorídrico 3M foram preparadas pelos métodos B e D citados na **Tabela 5**. O método B foi o que permitiu obter os melhores resultados para as partículas de parafina dopadas com HCl 1M. Por isso, o método B foi escolhido para dar seguimento aos demais experimentos. O método D foi realizado para tentar obter partículas menores do que as partículas obtidas pelo método B.

Tabela 5: Métodos utilizados para o preparo das partículas de parafina dopadas com HCl 3M.

Método de preparo	Tipo de gotejamento	Solução para gotejamento	Temperatura da solução	Agitação
B	Pipeta Pasteur (3mL)	SDS 3,0 g/L	ambiente	150 rpm
D	Seringa (10 mL) – sem agulha	SDS 3,0 g/L	ambiente	150 rpm

A **Figura 34** apresenta as fotos das partículas de parafina dopadas com HCl 3 M e preparadas pelos métodos B e D. O método B utilizou pipeta Pasteur de 3 mL para gotear a emulsão em solução de SDS com agitação e o método D utilizou seringa de 10 mL (1,54 mm de espessura) sem agulha para gotear a emulsão em solução de SDS com agitação. Pode-se observar que as partículas feitas pelo método B ficaram mais arredondadas do que as partículas feitas pelo método D, do que à seringa possui uma espessura muito menor que a pipeta Pasteur, dificultando a passagem da emulsão. Consequentemente, a emulsão começa a solidificar antes de pingar na solução de SDS, ficando com uma forma irregular.

Ambos os métodos de preparo formaram partículas com tamanho médio de aproximadamente 0,5 cm, sendo muito grandes para serem observadas em microscópio.

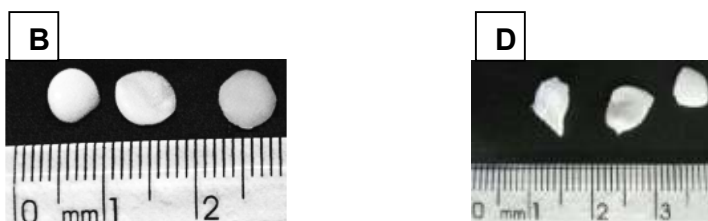


Figura 34: Fotografias das partículas feitas pelo método B (pipeta Pasteur em solução de SDS com agitação) e D (Seringa em solução de SDS com agitação).

Os resultados de pH obtidos a partir dos testes para verificar o conteúdo de ácido e teste de liberação de ácido das partículas de parafina dopadas com HCl 3M são mostrados na **Tabela 6**. Pode-se observar que após a maceração das partículas, o pH encontrado ficou próximo do valor teórico calculado ($\text{pH} = 2,4$), mas que nenhum dos métodos resultou em 100% de encapsulamento. De acordo com o pH encontrado, foi possível calcular a massa de ácido clorídrico encapsulada e assim verificar a eficiência de encapsulamento das partículas. Para calcular a quantidade de ácido clorídrico liberado no teste de liberação, foi utilizado o pH encontrado no teste de liberação e este foi comparado com o pH encontrado nas partículas maceradas, que é o pH de referência das partículas. **Tabela 6**, após 3 horas de liberação de ácido das partículas, não ocorreu 100% de liberação do ácido clorídrico encapsulado.

Tabela 6: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de parafina dopadas com HCl 3M.

Método de preparo	pH encontrado após maceração	Massa HCl (g)	Eficiência de encapsulamento (%)	Curva de pH (após 3 h)	Massa HCl (g)	Liberação %
(B)	2.5	2,25E-03	73,2	3.3	1,83E-03	81,09
	2.6*	9,10E-03	59.1	3.5*	1,15E-03	12,68
	2.6**	8,69E-03	56,4	3.8**	5,78E-04	6,65
(D)	2.5	1,10E-02	71,6	3.4	1,45E-03	13,2

*1 mês após o preparo das partículas

**8 meses após o preparo das partículas

Comparando os resultados de pH obtidos nos testes realizados com as partículas de parafina dopadas com 1M de HCl e nas partículas dopadas com 3 M de HCl, verifica-se que as partículas dopadas com HCl 3 M resultaram em eficiência de encapsulamento menor do que nas partículas dopadas com HCl 1 M. Um dos fatores que podem colaborar para o vazamento de HCl durante a preparação da partícula, e conseqüentemente, menor eficiência de encapsulamento, é o aumento da pressão osmótica, que aumentam as possibilidades de formação de fissuras.

Também pode ser observado que a liberação do ácido foi maior quando houve melhor eficiência de encapsulamento. Um dos fatores que colaborou para melhor liberação do ácido foi à osmose, quando uma solução muito concentrada tende a promover soluto (a absorver solvente) de uma solução menos concentrada, levando ao equilíbrio. Mellema *et al.* (2006) também observou este fenômeno em suas análises, verificando que houve maior vazamento de ácido cítrico de suas partículas conforme a concentração do ácido aumentava.

A **Figura 35** apresenta a curva de pH para as partículas preparadas pelos métodos B e D. Pode-se observar que não houve uma diferença significativa entre os valores de pH encontrados após 3 horas de análise.

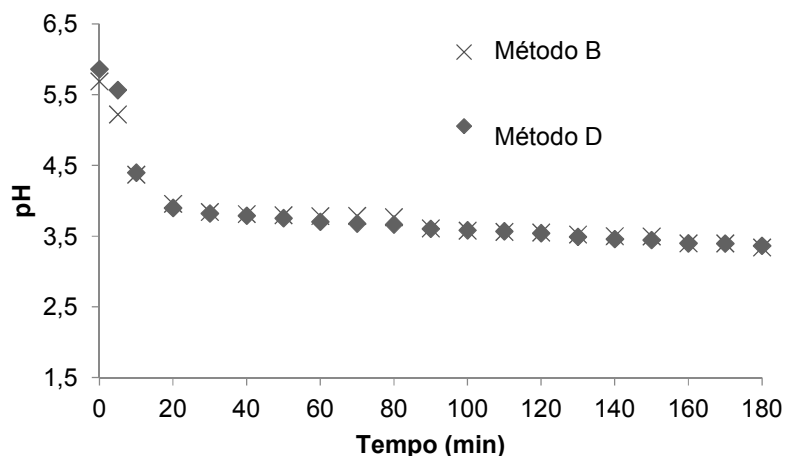


Figura 35: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos B e D.

Analisando a **Figura 36**, pode-se observar que ocorreu uma pequena variação no valor de pH encontrado ao final das 3 horas de análise, verificando-se que ao longo dos meses ocorreu uma perda de ácido clorídrico da partícula.

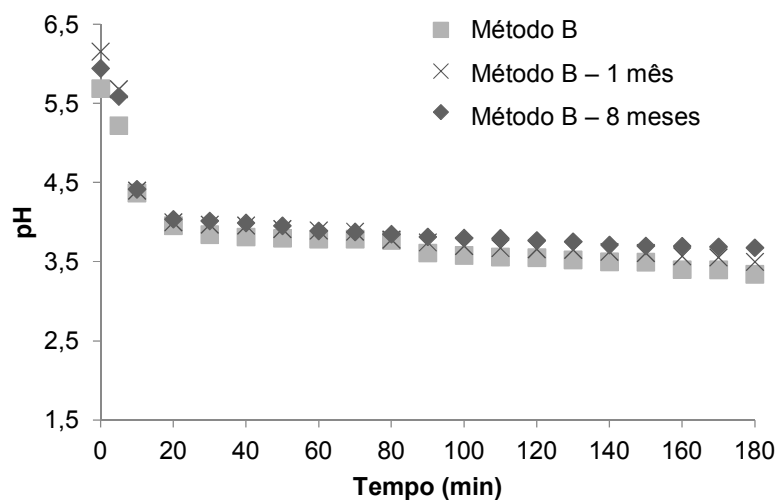


Figura 36: Curva de pH obtidas com partículas preparadas pelo método B, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.

Com os resultados obtidos, pode-se perceber que ocorreu um pequeno vazamento de HCl ao longo dos meses. De acordo com Mellema (2007), o vazamento pode ocorrer por causa da difusão do HCl através da parede da cápsula (se a espessura da parede da cápsula não for suficientemente grande para evitar que o ácido saia) ou por causa da reorganização dos cristais quando a parafina se

solidifica (que pode acabar formando poros por onde o HCl permeia). Também pode ser verificado que após 20 minutos de análise, não ocorreu mais queda significativa de pH. Isso pode ter ocorrido pelo fato dos meios externo e interno da partícula terem atingido um equilíbrio osmótico, fazendo com que o ácido não seja mais liberado, ou seja liberado em uma taxa muito mais lenta.

5.3. PARTÍCULAS DE ÁCIDO LÁURICO

5.3.1. Partículas dopadas com HCl 1M

A **Tabela 7** apresenta os diferentes métodos usados para o preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl, de acordo com os esquemas descritos na **Seção 4.2**. O método de preparo B foi o método utilizado para o preparo das partículas de parafina dopadas com HCl, que permitiu obter partículas mais arredondadas e com melhor eficiência de encapsulamento. Os demais métodos foram realizados para procurar melhorar a eficiência de encapsulamento das partículas de ácido láurico com HCl. A parafina foi trocada pelo ácido láurico porque o ácido láurico possui ponto de fusão mais próximo da temperatura do corpo humano, sendo possível liberar o ácido no estômago a partir do efeito da temperatura, já que a partícula pode começar a fundir e liberar o HCl.

Tabela 7: Métodos utilizados para o preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M.

Método de preparo	Tipo de gotejamento	Solução para gotejamento	Temperatura da solução	Agitação
B	Pipeta Pasteur (3mL)	SDS 3,0 g/L	Ambiente	150 rpm
D	Seringa (10 mL) – sem agulha	SDS 3,0 g/L	Ambiente	150 rpm
E	Seringa (10 mL) – sem agulha	SDS 3,0 g/L	Ambiente	-
F	Seringa (10 mL) – sem agulha	Água deionizada	Ambiente	150 rpm
G	Seringa (10 mL) – sem agulha	Água deionizada	ambiente	-
H	Verter	Água deionizada	ambiente	150 rpm
I	Verter	Água deionizada	ambiente	-

A **Figura 37** apresenta as fotografias e micrografias das partículas produzidas pelos métodos citados na **Tabela 7**. As fotografias foram tiradas por câmera digital e no microscópio óptico, permitindo que a morfologia e tamanho fossem analisados.

A **Figura 37** mostra que as partículas formadas pelos métodos que não utilizaram agitação (métodos G, I e E) tiveram tendência de formar partículas esféricas, por conta da tendência natural do ácido graxo em formar partículas esféricas (a porção hidrofílica fica na parte externa da partícula e a porção hidrofóbica fica voltada para o interior da partícula). Observando as micrografias e fotografias, foi possível verificar que a agitação deixou as partículas deformadas (métodos D, F e H). Provavelmente a agitação fez com que o ácido láurico sofra uma cristalização mais desorganizada, resultando em partículas deformadas.

A **Figura 37** mostra que as partículas produzidas pelo método F, apresentam cavidades, provavelmente repletas de ácido clorídrico, caracterizando o encapsulamento do ácido clorídrico.

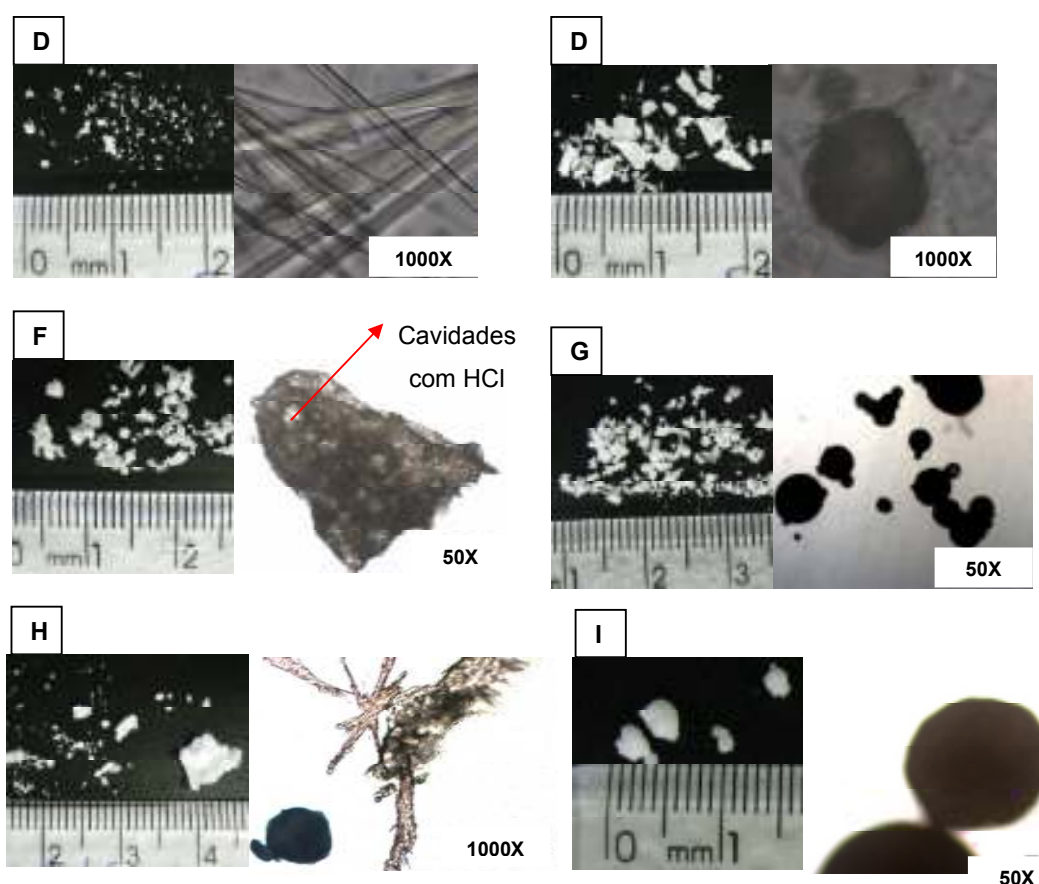


Figura 37: Fotografias das partículas preparadas pelos métodos D (seriga em solução de SDS com agitação), E (seriga em solução de SDS sem agitação), F (seriga em água deionizada com agitação), G (seriga em água deionizada sem agitação), H (vertendo a emulsão em água deionizada com agitação) e I (vertendo a emulsão em água deionizada sem agitação).

O processo de verter a emulsão diretamente na água deionizada também permitiu formar partículas esféricas, mas formou muitos grumos, resultando em perda muito grande de material. As partículas formadas pelos métodos D e E, foram muito pequenas, de maneira que não foi possível medir o tamanho no microscópio óptico utilizado neste trabalho. Isto ocorreu devido ao uso do SDS na água para a formação das partículas. O SDS diminui a tensão superficial da água, fazendo com que o ácido láurico interaja melhor com a água e forme partículas menores.

A **Tabela 8** apresenta os diâmetros médios calculados a partir das micrografias obtidas pelo microscópio óptico. Foram utilizadas 30 partículas para calcular o diâmetro médio das partículas obtidas pelos métodos F (seringa, agitação em água), H (vertida, agitação em água), G (seringa, sem agitação em água) e I (vertida, sem agitação em água). Pode ser observado que a agitação, diferentemente dos trabalhos de MILANOVIC *et al.* (2011) e MELLEMA *et al.* (2006), fez com que as partículas ficassem com um tamanho maior. Isso pode ter ocorrido porque a velocidade de agitação utilizada não foi suficientemente alta para conseguir quebrar as partículas em partículas menores.

Tabela 8: Diâmetro médio das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M.

Método de preparo	Diâmetro de partícula (mm)
F	0,1 a 1,6
H	0,1 a 5,0
G	0,02 a 0,8
I	0,1 a 3,3

Os resultados de pH obtidos com auxílio dos testes para verificar o conteúdo de ácido clorídrico e para verificar a liberação do ácido para as partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M são mostrados na **Tabela 9**. Pode-se observar que, após a maceração, as partículas preparadas pelo método B não continham HCl, pois o pH obtido foi semelhante ao da água deionizada pura, que fica em torno de pH = 6.

As partículas preparadas pelos métodos D, E e I não foram muito eficientes, pois os valores de pH encontrados nos testes ficaram em torno de 4,5, muito acima do valor teórico calculado (pH = 2,8). Diferentemente da parafina, os ácidos graxos em geral, apresentam pequena afinidade com a água, fazendo com que se agrupem em estruturas esféricas, nas quais os grupamentos de ácido carboxílico se situa na parte externa da partícula (parte hidrofílica), enquanto que a parte composta por hidrocarbonetos (parte hidrofóbica) apontam para o interior da partícula, evitando o contato com meio polar.

As partículas preparadas com os métodos F e H continham ácido em seu interior, como pode ser observado na **Tabela 9**, mas resultam em valor de pH um pouco acima do esperado (pH = 3,3), sendo o valor esperado pH = 2,8, observando-se assim que apenas aproximadamente 30% do HCl foram encapsulados. A perda de HCl pode ter sido causada pela agitação da água durante o preparo das partículas, deixando as partículas deformadas e provavelmente atrapalhando a cristalização das mesmas, fazendo com que o ácido saísse da partícula antes do ácido láurico solidificar.

O método de preparo G foi o que permitiu obter os melhores resultados, como pode ser observado na **Tabela 9**, pois os valores de pH encontrados nos testes ficaram muito próximos do valor teórico (pH = 2,8), resultando em 87,8% de eficiência de encapsulamento. No teste de liberação de HCl, pode-se observar que houve praticamente 100% da liberação do ácido clorídrico. Para essas partículas, o pH também foi medido 1 mês e 8 meses após o preparo das mesmas, sendo que o teste de liberação de ácido clorídrico foi realizado após os mesmos períodos para verificação da variação da eficiência de encapsulamento ao longo dos meses.

Os resultados dos testes conduzidos para verificar a liberação de ácido clorídrico após 3 horas e para comparação dos métodos citados na **Tabela 9** são mostrados na **Figura 38**. Pode ser observado que as partículas produzidas pelo método G, ou seja o método que utilizou seringa de 10 mL, em água deionizada na temperatura ambiente e sem agitação, resultou nos menores valores de pH.

Tabela 9: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M.

Método de preparo	pH encontrado após maceração	Massa HCl (g)	Eficiência de encapsulamento (%)	Curva de pH (após 3 h)	Massa HCl (g)	Liberação %
B	5.6	1,83E-06	0.2	-	-	-
D	4.5	1,77E-03	2,1	4.7	1,42E-03	67,1
E	4.5	1,66E-03	2,2	4.6	9,14E-04	71,8
F	3.3	4,52E-03	34,5	3.4	4,50E-03	80,0
H	3.3	4,50E-03	32,7	3.6	4,58E-03	55,0
G	2.9	2,31E-03	87,8	2.9	1,60E-03	99,5
	2.9*	1,15E-04	87,4	2.9*	7,31E-05	99,9
	3.2**	1,16E-04	44,8	3.4**	8,30E-05	69,2
I	4.5	1,11E-04	2.3	4.7	7,46E-05	63,5

*1 mês após o preparo das partículas

**8 meses após o preparo das partículas

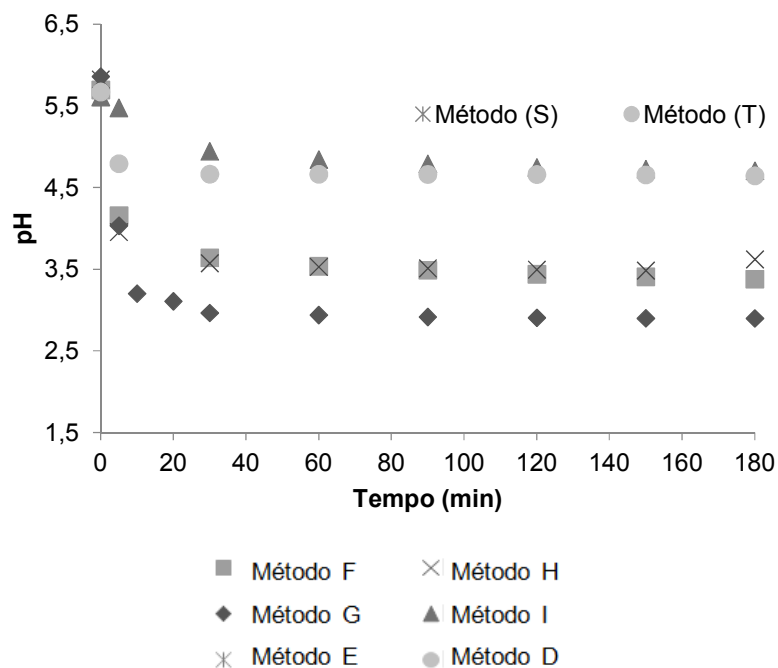


Figura 38: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos D, E, F, G, H e I.

Foram realizados testes de liberação com as partículas preparadas pelo método G, que foram consideradas as melhores partículas obtidas com o ácido láurico, porque resultaram em valor de pH (2,9) muito semelhante ao pH teórico (2,8), equivalente a 87,8% de encapsulamento, para verificar a estabilidade das partículas após 1 mês e 8 meses armazenadas em geladeira. Esses resultados podem ser observados na **Figura 39**. Observa-se que após um mês não ocorreu perda de ácido clorídrico. Após 8 meses, ocorreu perda de aproximadamente 40% do ácido clorídrico, causando o aumento do pH nos testes das partículas maceradas e no teste de liberação de HCl, mostrando que pode ter ocorrido perda de HCl ao longo dos meses. O vazamento das partículas pode ter ocorrido devido a um desbalanceamento da pressão osmótica (que aumenta as possibilidades de formação de fissuras nas partículas), e a alta difusibilidade do ácido clorídrico através das paredes da partícula.

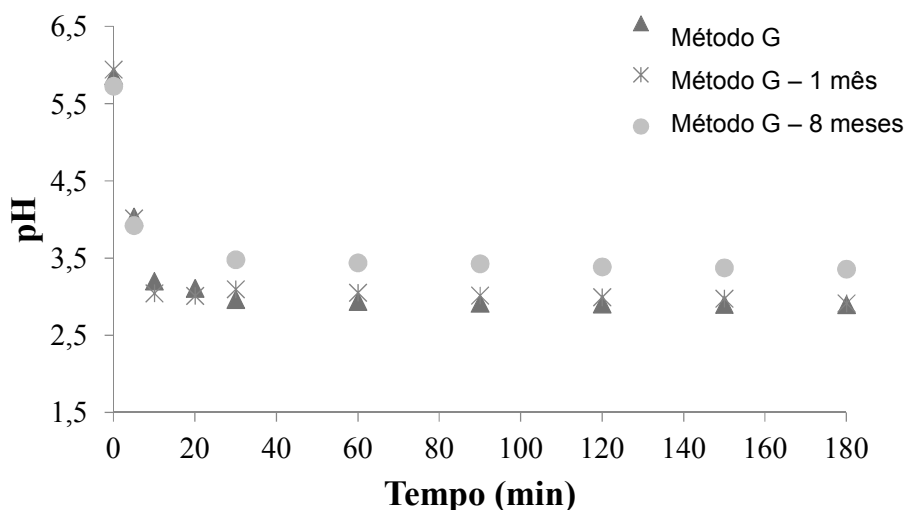


Figura 39: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos método G, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.

5.3.2. Partículas dopadas com HCl 3M

De acordo com os resultados obtidos anteriormente, verificou-se que o melhor método para o preparo das partículas, utilizando o ácido láurico, foi o método G (**Tabela 10**), pois apresentou maior eficiência de encapsulamento do ácido clorídrico e formou partículas pequenas e esféricas. Por isso, foram realizados testes de

encapsulamento de uma solução de ácido clorídrico 3 M, utilizando o mesmo método, modificando apenas o surfactante utilizado para o preparo da emulsão. Inicialmente foi utilizado o surfactante SPAN 80 (0,5 ml) e depois utilizou-se o surfactante SPAN 85 (0,5 mL). Com o propósito de fazer uma emulsão mais estável.

Tabela 10: Métodos utilizados para o preparo das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 3M.

Método de preparo	Tipo de gotejamento	Solução para gotejamento	Temperatura da solução	Agitação
G	Seringa (10 mL) – sem agulha	Água deionizada	ambiente	-

Na **Figura 40** pode-se observar que as partículas obtidas pelos diferentes métodos ficaram esféricas e com diâmetros na faixa de (**Tabela 11**), 0,2 a 1,2 mm. Isso mostra que a morfologia da partícula não foi muito afetada pelo surfactante, pois o ácido láurico já apresenta partes polar e apolar que favorecem a produção de partículas esféricas e de tamanho uniforme.

A **Tabela 11** apresenta os diâmetros médios calculados a partir das fotografias obtidas no microscópio óptico. Para realizar o cálculo do diâmetro médio de partículas, foram utilizadas 30 partículas.

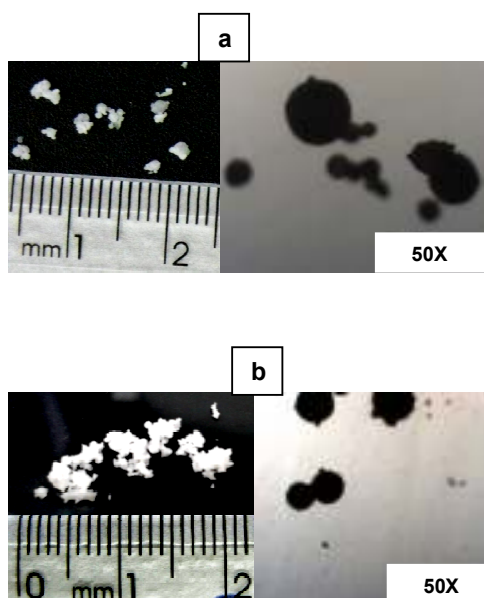


Figura 40: Fotografias das partículas de ácido láurico dopadas com HCL 3M e preparadas com o surfactante SPAN80 (a) e SPAN85 (b) pelo método G (seringa em água deionizada sem agitação).

Tabela 11: Diâmetros médios das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 3 M e preparadas com diferentes surfactantes.

Método de preparo	Diâmetro de partícula (mm)
G) SPAN 80	0,2 a 1,2
G) SPAN 85	0,2 a 1,0

Os resultados desses testes podem ser verificados na **Tabela 12**. Pode ser observado que o pH encontrado para os testes conduzidos com SPAN 80 e SPAN 85 foram semelhantes e também foram semelhantes ao valor teórico (pH = 2,4), resultando em eficiência de encapsulamento de 94% com o SPAN 80 e de 88% com SPAN 85. Ambos os testes permitiram chegar a um pH de 2,4 no teste de liberação de HCl após 3 horas. Também pode ser observado que não foram observadas grandes diferenças dos resultados após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento em geladeira após o preparo das partículas dopadas com HCl 3M e utilizando SPAN 80.

Tabela 12: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 3M.

Método de preparo	pH encontrado após maceração	Massa HCl (g)	Eficiência de encapsulamento (%)	Curva de pH (após 3 h)	Massa HCl (g)	Liberação %
G) SPAN 80	2.4	2,90E-03	94,1	2.4	1,35E-02	97,9
	2.4*	1,35E-02	87,8	2.4*	1,32E-02	97,5
	2.5**	1,15E-02	74,8	2.5**	1,15E-02	99,5
G) SPAN 85	2.4	1,35E-02	88,0	2.4	1,32E-02	97,5

*1 mês após o preparo das partículas

**8 meses após o preparo das partículas

Os resultados das curvas de pH realizadas para verificar a eficiência de liberação de HCl das partículas preparadas pelo método G e utilizando surfactantes diferentes podem ser observados na **Figura 41**, na qual mostra que os resultados obtidos no teste de liberação das partículas utilizando o SPAN 80 e o SPAN 85 como surfactantes no preparo da emulsão, foram semelhantes.

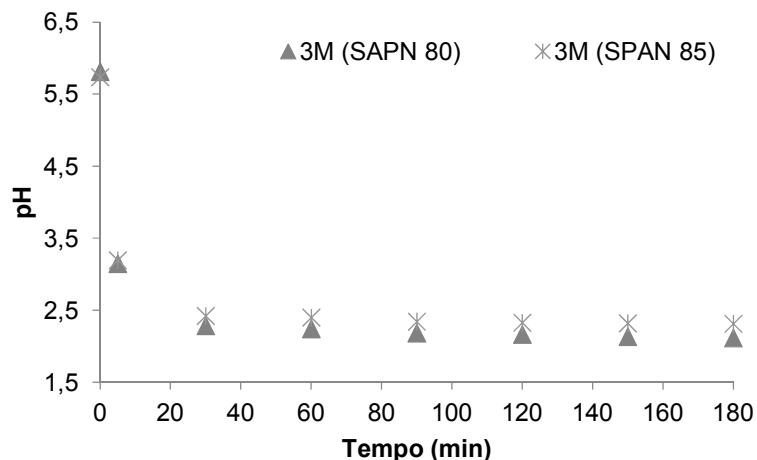


Figura 41: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelo método G utilizando diferentes surfactantes.

A **Figura 42** mostra as curvas de pH obtidas para as partículas preparadas com SPAN 80 após 1 dias, 1 mês e 8 meses de armazenamento em geladeira. Pode ser observado que não houve grandes diferenças ao longo dos meses na liberação de ácido clorídrico, mostrando que não houve grandes vazamentos de ácido da partícula. Também pode ser verificado que após aproximadamente 30 minutos de análise o ácido já tinha sido praticamente todo liberado. Isto ocorre porque ácido láurico começa a fundir a 37 °C, que é a temperatura do teste de liberação, causando rachaduras e permitindo que o ácido clorídrico seja liberado mais rapidamente para o meio.

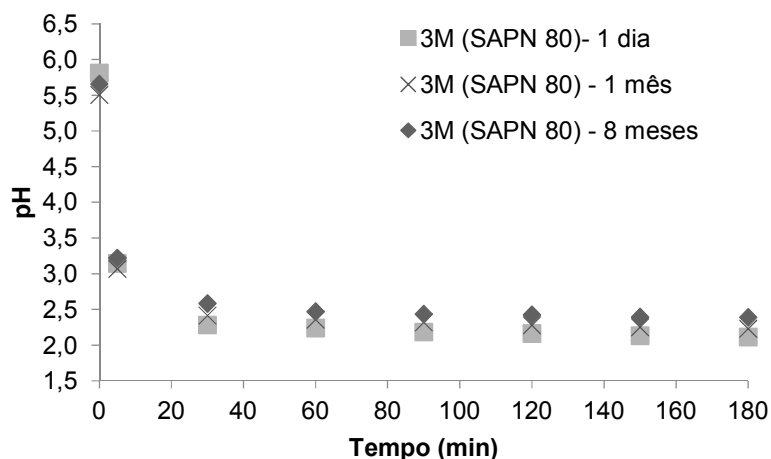


Figura 42: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos método G, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.

5.3.3. Partículas dopadas com HCl 12M

Os testes iniciais que utilizaram o HCl fumegante (12M) foram realizados com o método G (utilizando seringa, em água deionizada sem agitação) (**Tabela 13**), que foi o método que permitiu obter melhores resultados para as demais partículas produzidas com o ácido láurico. Inicialmente foi realizado um teste para verificar a eficiência na secagem das partículas após terem sido filtradas. Após a filtração, pode ser observado que as partículas ainda estavam úmidas.

As partículas foram produzidas e depois uma parte foi acondicionada diretamente em geladeira. Outra parte foi seca em dessecador com o ar condicionado ligado em 25 °C. Uma terceira porção ficou secando sobre a bancada com o ar condicionado desligado, sem nenhum controle de temperatura. Após 24 horas, 0,1 g de cada porção foram maceradas em becher com bastão de vidro e 20 mL de água deionizada foram adicionados ao becher, para a medição do pH. Este procedimento foi realizado em triplicata.

Tabela 13: Métodos utilizados para o preparo das partículas ácido láurico dopadas com HCl 12M.

Método de preparo	Tipo de gotejamento	Solução para gotejamento	Temperatura da solução	Agitação
G	Seringa (10 mL) – sem agulha	Água deionizada	ambiente	-
J	Seringa (10 mL) – sem agulha	Água deionizada	9°C	-
K	Borrifador	Água deionizada	ambiente	-
L	Borrifador	Água deionizada	9°C	-
M	Borrifador	-	9°C	-

A **Figura 43** mostra as fotografias e microscopia das partículas preparadas com o ácido clorídrico 12M pelo método G (seringa de 10 mL, sem agulha, água deionizada a temperatura ambiente, sem agitação) e usando diferentes métodos de secagem. As partículas que ficaram sobre a bancada são mostradas na **Figura 43 a**. Pode ser observado que as partículas ficaram com uma cor mais amarelada e com uma aparência mais ressecada. A água pode ter evaporado porque as partículas ficaram em cima da bancada, podem ter havido alguma degradação por causa do calor e luz. Já as partículas que ficaram no dessecador são mostradas na **Figura 43 b**. Pode ser verificado que as partículas apresentaram cor um pouco menos amarelada do que as partículas que foram acondicionadas na bancada e apresentaram aparência menos úmida. As partículas que foram diretamente para a geladeira são mostradas na **Figura 43 c**. Pode ser visto que as partículas são mais brancas e parecem mais úmidas e aglomeradas, mostrando que a operação de secagem das partículas é de fato necessária.

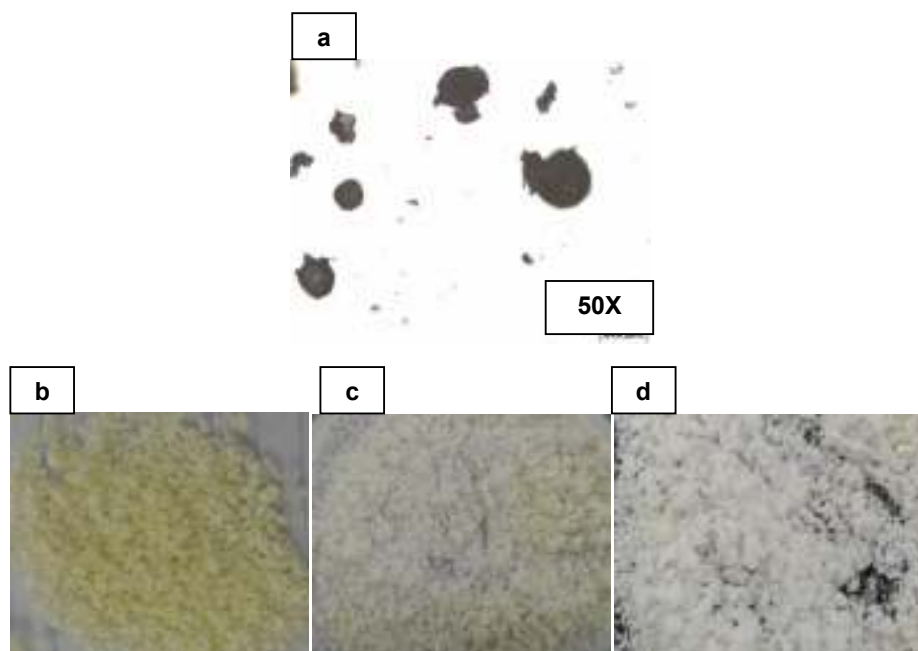


Figura 43: Partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M preparadas pelo método G (seringa em água deionizada sem agitação). (a) Microscopia das partículas preparadas pelo método G. (b) Fotografia das partículas deixadas sobre a bancada para secar. (c) Partículas secas em dessecador. (d) Partículas guardadas em geladeira após o seu preparo.

Na **Figura 44**, pode-se observar que as partículas produzidas pelo método J também apresentaram forma esférica, semelhantes às partículas produzidas pelo método G. Já as partículas produzidas pelos demais métodos (K, L e M), que utilizaram o borrifador para gerar as partículas, formaram uma grande placa e ficaram presas ao becher, sendo difícil a remoção e ocorrendo muita perda no preparo, diferentemente dos demais métodos, que formaram partículas esféricas, fáceis de serem removidas do vaso de preparo.

A **Tabela 14** apresenta os diâmetros médios calculados a partir das micrografias obtidos com auxílio do microscópio óptico. Foram utilizadas 30 partículas para realização das contagens. Apenas as partículas produzidas pelos métodos G e J foram analisadas, pois os demais métodos formaram placas que ficaram presas ao becher, como pode ser observado na **Figura 44**.

O diâmetro médio de partícula encontrada para as partículas G e J foram semelhantes, pois o método de preparo foi parecido. Ambos os métodos usaram seringa de 10 mL sem agulha, água deionizada e sem agitação. A única diferença é que o método G utilizou água na temperatura ambiente enquanto o método J utilizou

água gelada (9 °C), mostrando que a temperatura da água do meio de recepção não influenciou o tamanho médio das partículas.

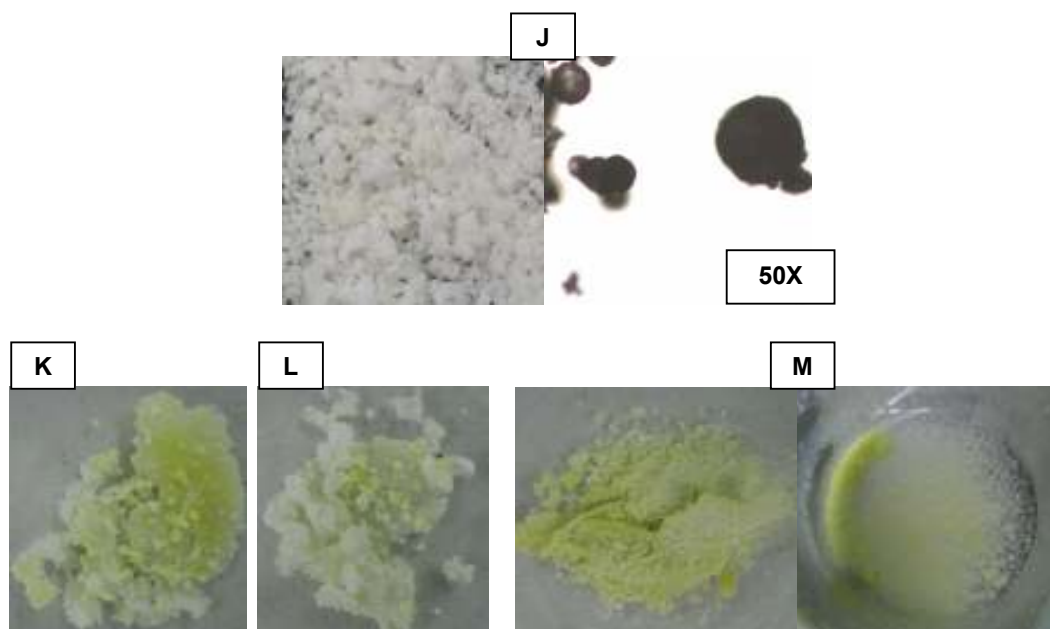


Figura 44: Fotografias das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M preparadas pelos métodos J (seringa em água deionizada a 9 °C sem agitação), K (borrifador em água deionizada sem agitação), L (borrifador em água deionizada a 9 °C sem agitação) e M (borrifador em becher vazio a gelado).

Tabela 14: Diâmetro médio das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12 M.

Método de preparo	Diâmetro de partícula (mm)
G	0,03 a 0,7
J	0,08 a 0,9

Os resultados obtidos nos testes realizados podem ser verificados na **Tabela 15**. Pode ser observado que as partículas que ficaram sobre a bancada resultaram em pH elevado. Como o ácido láurico apresenta ponto de fusão de 44 °C, para o caso das partículas secas sobre a bancada, sem ar condicionado, a temperatura pode ter se elevado e causando o amolecimento do ácido láurico, permitindo que o ácido clorídrico fosse liberado. As partículas que foram acondicionadas diretamente em geladeira, foram maceradas e resultaram em pH maior do que o pH esperado (1,8). Isso pode ocorrer porque às partículas absorverem água na superfície,

proveniente do meio em que foram preparadas. Após a secagem em dessecador e acondicionamento em geladeira, verificou-se que o pH encontrado (1,9) após a maceração ficou mais próximo do pH esperado (1,8). Isso pode indicar que é necessária a secagem das partículas, pois a quantidade acumulada de água diluiu o ácido e aumentou o pH encontrado após a maceração das partículas.

Tabela 15: Resultados de pH obtidos com partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M e secas de diferentes formas após 24 h do seu preparo.

Método de preparo	pH encontrado na maceração	Eficiência de encapsulamento (%)
Geladeira	2,3 ± 0,1	30,1
Dessecador	1,9 ± 0,1	75,7
Bancada	4,0 ± 0,5	0,60

As diferentes porções foram pesadas em balança analítica antes e após as 24 horas de secagem. Assim, os testes realizados mostraram que as partículas absorveram de 10% a 40% da água em que a emulsão foi gotejada para o preparo das partículas, diluindo assim o ácido clorídrico.

Após os testes para verificar o melhor método de secagem das partículas, foram feitas partículas utilizando os métodos G, J, K, L e M (**Tabela 10**) utilizando ácido láurico e HCl 12M (ácido clorídrico fumegante), com o objetivo de obter partículas menores e pH final de 1,8 no teste de liberação. Os resultados desses testes podem ser verificados na **Tabela 16** e **Figura 45**. Pode-se observar que os melhores resultados foram obtidos para as partículas feitas com os métodos G e o método J, resultando em valores de pH próximos ao valor teórico calculado (pH =1,8), equivalentes a eficiências de encapsulamento de 75,8% e 78,0% respectivamente. A eficiência de encapsulamento foi menor do que a encontrada nas partículas de ácido láurico dopadas com HCl 1M e 3M, isso pode ter ocorrido devido a pressão osmótica, que aumenta as possibilidades de formação de fissuras nas partículas e o consequente vazamento do ácido clorídrico.

O trabalho de Mellema *et al.* (2006) mostra que o desbalanceamento osmótico entre as fases interna e externa é uma das principais causas de

vazamento e que ele ocorre mais rapidamente em concentrações mais elevadas de ácido cítrico na fase interior, o que também foi observado no presente trabalho.

Os demais métodos que utilizaram a borrifação para formar as partículas não permitiram obter bons resultados para a curva de liberação. Houve muita perda de material, pois a emulsão solidificou ao longo da borrifação e ficou presa no borrifador, formando também crostas no becher quando a emulsão solidificou (**Figura 44**). O método M (utilizou borrifador em becher vazio e gelado) foi o método que levou ao pior resultado, pois foi conduzido o preparo pelo método sólido, podendo ocorrer fraturas quando a emulsão sai do borrifador durante o processo de solidificação e encontra o becher, causando imperfeições e fissuras na partícula.

Tabela 16: Resultados de pH encontrados nos testes de maceração e liberação de HCl das partículas de ácido láurico dopadas com HCl 12M.

Método de preparo	pH partículas maceradas (encontrado)	Massa HCl (g)	Eficiência de encapsulamento (%)	Curva de pH (após 3 h) - Encontrado	Massa HCl (g)	Liberação %
G	1.9	4,60E-02	75,8	1.9	4,58E-02	99,5
	2.0*	3,55E-02	58,6	2.0*	3,52E-02	99,1
	2.0**	2,77E-02	45,6	2,0**	2,67E-02	96,4
J	1.9	4,55E-02	78,0	1.9	4,50E-02	99,0
K	1,9	4,56E-02	75,1	2,1	2,89E-02	63,4
L	2.1	1,15E-02	47,1	2,3	9,16E-04	91,3
M	2.5	2,86E-02	19,0	3.6	1,83E-02	7,9

*1 mês após o preparo das partículas

**8 meses após o preparo das partículas

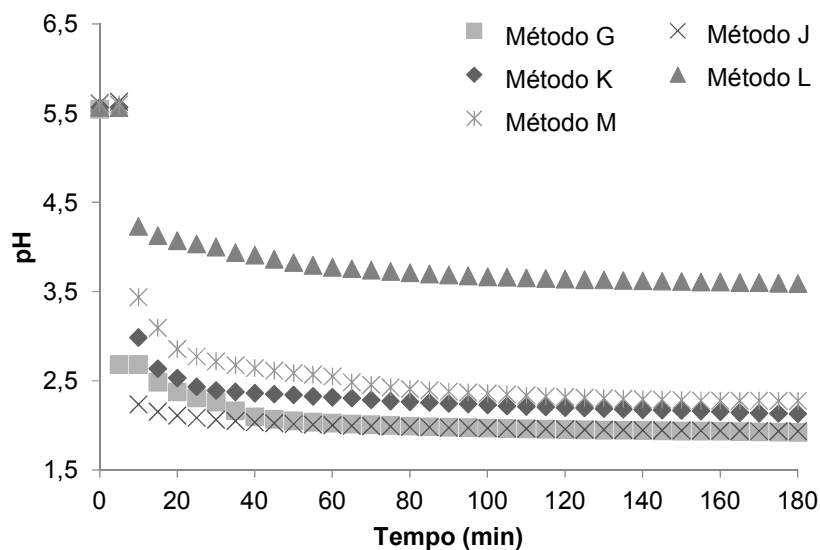


Figura 45: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos G, J, K, L e M.

A **Figura 46** apresenta as curvas de pH obtidas para as partículas produzidas pelo método G (seringa de 10 mL sem agulha, água deionizada, temperatura ambiente, sem agitação) após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento em geladeira. Pode-se observar que não ocorreram grandes diferenças entre 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento em geladeira. Isso mostra que a partícula, quando armazenada em geladeira, é estável ao longo dos meses, não apresentando vazamentos significativos.

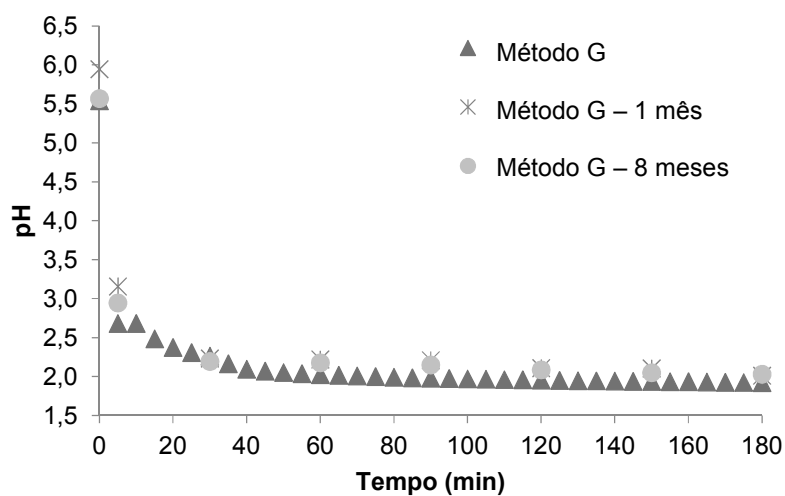


Figura 46: Curvas de pH obtidas com partículas preparadas pelos métodos G, após 1 dia, 1 mês e 8 meses de armazenamento.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, pode-se afirmar que o encapsulamento do ácido clorídrico com parafina é eficiente, resultando em pH próximo ao pH teórico após ensaio para verificar o conteúdo de ácido da partícula. Contudo, as partículas de parafina não liberaram o ácido clorídrico totalmente, levando a um pH elevado no meio. Também pode ser observado que as partículas de parafina permitiram perda de ácido ao longo de 8 meses armazenadas em geladeira, cerca de 15%.

Em relação aos diferentes métodos de preparo, não foi observada uma diferença significativa na liberação do ácido clorídrico das partículas de parafina. Também pode ser observado que a adição de surfactante na água em que as partículas foram curadas favoreceu a formação de partículas mais esféricas, juntamente com uso de agitação e de pipeta Pasteur para gotejamento, sendo este o método que conseguiu formar partículas mais esféricas em escala laboratorial.

Em relação às partículas produzidas com ácido láurico, foi possível observar que a agitação no momento de formação das partículas não foi eficiente, fazendo com que as partículas não ficassem esféricas e resultando em perda de ácido clorídrico durante o preparo. O melhor método para o preparo das partículas com ácido láurico foi o método que utilizou seringa de 10 mL sem agulha para o gotejamento da emulsão em água deionizada, sem agitação. Esse método permitiu encapsular ácido clorídrico em quantidade próxima do valor teórico desejado e permitindo liberar praticamente 100% do ácido encapsulado no teste de liberação.

Também pode ser observado que não houve necessidade de adicionar um surfactante na água para curar as partículas, pois o ácido láurico apresenta carboxilas em sua estrutura, formando a parte polar da molécula, que favorecem a interação com a água, favorecendo a formação de partículas arredondadas, diferentemente das partículas de parafina, que não possuem nenhuma parte polar em sua estrutura.

As partículas preparadas com ácido láurico para encapsular o ácido clorídrico 3M, utilizando como surfactante o SPAN 80 e o SPAN 85, também apresentaram bons resultados no teste de liberação do HCl. Nesses testes foi possível liberar praticamente todo o ácido.

As partículas preparadas com ácido láurico e HCl (12 M) inicialmente não permitiram a liberação de HCl desejada (pH final 2,3). A liberação de HCl superior ao

valor teórico de pH ocorreu porque as partículas não estavam secas o suficiente após o preparo. Após os testes realizados quando se deixa as partículas secarem sobre a bancada sem nenhum controle de temperatura, em dessecador com controle de temperatura e na geladeira, pode-se notar que há a necessidade de secagem das partículas de ácido láurico antes de serem acondicionadas em geladeira. As partículas chegam a absorver 40 % de água do meio onde são preparadas.

Por meio dos testes realizados, pode-se verificar que o melhor método para o preparo das partículas de ácido láurico foi o método G (que utilizou seringa de 10 mL sem agulha, com um diâmetro de 1,54 mm, para gotejar a emulsão em água deionizada a temperatura ambiente, sem agitação), pois formou partículas esféricas, com diâmetro na faixa de 0,03 a 0,7 mm e conseguindo liberar praticamente todo o ácido clorídrico praticamente todo. Mesmo após 1 mês e 8 meses de armazenamento em geladeira, foi possível verificar que as partículas conseguiram encapsular o ácido clorídrico sem grandes perdas, formando uma partícula estável e apenas liberando o ácido clorídrico quando submetida a temperaturas próximas ao ponto de ponto de fusão (44 °C) do ácido láurico. Os resultados encontrados neste trabalho mostram que as partículas produzidas possuem um potencial para serem utilizadas para o tratamento da acloridria, podendo ser armazenadas em geladeira e 0,5 g das partículas podem ser ingeridas antes das refeições por um adulto. Assim o ácido será liberado deixando o pH do estômago próximo de 2, podendo auxiliar no tratamento da acloridria.

6.1. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para trabalhos futuros, sugere-se que sejam feitos testes de liberação do HCl *in vitro* e *in vivo*, com aplicações raras em estômago de pacientes com acloridria, assim como testes para verificar o aumento de colesterol no sangue, pois é utilizado um ácido graxo para encapsular o ácido clorídrico.

Também é recomendado o estudo de misturas de ácidos graxos e modificações no percentual de fase aquosa para fase oleosa no preparo da emulsão, para melhorar a eficiência de encapsulamento e melhor a liberação do ácido clorídrico, ainda assim, favorecendo o tratamento da acloridria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCAZAR-VARA, L. A.; BUENROSTRO-GONZALEZ, E.; Characterization of the wax precipitation in Mexican crude oils. **Fuel Processing Technology**, v. 92, p. 2366-2374, 2011.

ANDERSEN, J.; STROM, M. Pentagastrin Given During Upper Gastrointestinal Endoscopy: A Simple Screening Method For Hypo and Achlorhydria. **Gastrointestinal Endoscopy**. v. 38 n. 01, p. 47-48. 1992.

ASSIS, L. M.; ZAVAREZE, E. R.; PRENTICE-HERNÁNDEZ, C.; SOUZA-SOARES, L. A. Características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. **Braz. J. Food Technol.** Campinas, v. 15, n. 2, p. 99-109, jan./mar. 2012.

ASUMADU-MENSAH, A.; SMITH, K. W.; RIBEIRO, H. S. Solid lipid dispersions: potential delivery system for functional ingredients in foods. **Journal of Food Science**, v. 78, nr.7, p. 1000-1008. 2013.

AZEREDO, H. M. C.; **ENCAPSULAÇÃO: APLICAÇÃO À TECNOLOGIA DE ALIMENTOS**. **Alim. Nutr.**, Araraquara ISSN 0103-4235 v. 16, n. 1, p. 89-97, jan./mar. 2005.

BIGELOW, W. C.; BROCKWAY, L. O. Variation of Contact Angle and Structure with Molecular Length and Surface Density in Adsorbed Films of Fatty Acids. **Journal of Colloid Science**.v.11, p.60-68. 1956.

BRUICE, P. Y., Química orgânica. 4 ed., São Paulo, Pearson Prentice Hall, 2006, v. 1, 590 p.

CARTER, R. E. The Clinical Importance of Hypochlorhydria (A Consequence of Chronic Helicobacter Infection): Its Possible Etiological Role in Mineral and Amino Acid Malabsorption, Depression, and Other Syndromes. **Medical Hypotheses**. Longman Group UK Ltd. Estados Unidos, v. 39, p. 375-383, 1992.

CHAGAS, A. P. O Ensino de Aspectos Históricos e Filosóficos da Química e as Teorias Ácido-Base do Século XX. **Química Nova**. v. 23, n. 1, p. 126-133. 2000.

COOKSON, D. J.; SMITH, B. E.; Determination of structural characteristics of saturates from diesel and kerosene fuels by carbon-13 nuclear magnetic resonance spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 57, p. 864-871, 1985.

COSTA, P.; FERREIRA, V.; ESTEVES, P.; VASCONCELLOS, M. Ácidos e Bases em química orgânica. Editora Bookman. 2005.

CRAIG, SAS. **Betaine in human nutrition**. **Am J Clin Nutr**, 80(3):539-549, 2004.

DONHOWE, I.G., FENNEMA, O. Water vapour and oxygen permeability of wax films. **Journal of the American Oil Chemists Society**. 70:867-873. 1993.

ELOMAR, E. M.; OIEN, K.; MURRAY, L. S. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology*, v. 118, n. 1, p. 22-30, 2000.

EP 1661559 A1. Delivery vehicle manufactured by the miniemulsion method.

FARIA, J. P.; ARELLANO, D. B.; GRIMALDI, R.; SILVA, L. C. R.; VIEIRA, R. F.; SILVA, D. B.; AGOSTINI-COSTA, T. S. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA AMÊNDOA DE COQUINHO-AZEDO. **Rev. Bras. Frutic., Jaboticabal** - SP, v. 30, n. 2, p. 549-552, Junho 2008.

FERREIRA, A. B. H. Dicionário Aurélio. Editora Positiva. 5ª Edição, 1975.

FONSECA, LAÍS B.; NELE, Márcio ; VOLPATO, NÁDIA MARIA ; SEICEIRA, RAFAEL C. ; PINTO, JOSÉ CARLOS . Production of PMMA Nanoparticles Loaded with Praziquantel Through In Situ Miniemulsion Polymerization. **Macromolecular Reaction Engineering JCR**, v. 7, p. 54-63, 2013.

Fonseca, L. B.; Viçosa, A. V.; Mattos, A. C. A.; Coelho, P. M. Z.; Araújo, N.; Zamith, H. P. S.; Volpato, N. M.; Nele, M.; Pinto, J. C. C. S. Desenvolvimento de um medicamento brasileiro nanoencapsulado para o tratamento da esquistossomose **Vigilância Sanitária em Debate** 2013; 1(4): 85-91

GRAHAM, D. Y. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. *Gastroenterology*, v. 118, n. 2, p. 2-8, 2000.

HAMMAMI, A.; RAINES, M. A.; Paraffin deposition from crude oils: Comparison of Laboratory Results with field data. *SPE Journal*, v. 4, n. 1, p. 9-18, 1999.

HANYSZ, G. B.; Gallhardi, L. C. F. *Helicobacter pylori*: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento. INESUL. 2008.

HURST, A. F. Clinical Conditions Associated With Achlorhydria. *The Lancet*. v. 17, p. 163. (1931).

JAY R HOFFMAN*, NICHOLAS A RATAMESS, JIE KANG, STEFANIE L RASHTI AND AVERY D FAIGENBAUM. **Effect of betaine supplementation on power performance and fatigue**. Department of Health and Exercise Science, The College of New Jersey, PO Box 7718, Ewing, New Jersey 08628, USA.

JUNQUEIRA, L. C.; CAENEIRO, J. *Histologia Básica*. Editora Guanabara Koogan S.A. p. 284-316. Rio de Janeiro, 2004.

KRUEGER, K.J., MCCLAIN, S.A., DRYDEN, G.W. **Nutritional supplements and alternative medicine**. *Curr Opin Gastroenterol*, 20(2):130-8, 2004.

LEONEL, A. J.; CHAMBI, H. N. M.; BARRERA-ARELLANO, D.; PASTORE, H. O.; GROSSO, C. R. F. Production and characterization of lipid microparticles produced by spray cooling encapsulating a low molar mass hydrophilic compound. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, Campinas, 2009.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. **ESQUEMA PARA INTERPRETAÇÃO DE ESPECTROS DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.** *Quim. Nova*, Vol. 27, No. 4, 670-673, 2004.

LORCA, BÁRBARA S.S. ; BESSA, EVELIN S. ; NELE, MARCIO ; SANTOS, ELISABETE P. ; PINTO, JOSÉ CARLOS . Preparation of PMMA Nanoparticles Loaded with Benzophenone-3 through Miniemulsion Polymerization. **Macromolecular Symposia JCR**, v. 319, p. 246-250, 2012.

LOTTENBERG, A. M. P.; Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *ArqBrasEndocrinolMetab.* V. 53, n. 5, p. 595-607. 2009.

LUTZ, A. Procedimentos e Determinações Gerais. Capítulo 4. p. 83-160.

MARTINS, M. N.; JORGE, A.; KUBASKI, E. T.; SEQUINEL, T.; TEBCHERANI, S. M. Metodologia da Avaliação da Tecnologia de Microencapsulamento a Partir de Banco de Dados de Depósitos de Patentes. *COMBREPO*. 2014.

MCCLEMENTS, D. J. **Encapsulation, protection, and release of hydrophilic active components: Potential and limitations of colloidal delivery systems.** *Advances in Colloid and Interface Science* 219 (2015) 27–53.

MCMILLAN, L.C.; DARVELL, B.W. **Rheology of dental waxes.** *Dental Materials* 16:337–350, 2000.

MELLEMA, M.; VAN BENTHUM, W. A. J. ; BOER B.; VON HARRAS, J.; VISSER, A. Wax encapsulation of water-soluble compounds for application in foods. **Journal of Microencapsulation.** n. 23 (7): p. 729–740, 2006.

MELLEMA, M. Food Colloids – Self Assembly and Material Science. In: DICKINSON, E.; LESER, M. E. (Org.). **Scope and Limitations of Using Wax to Encapsulate Water-Soluble Compounds.** Royal Society of Chemistry Publishing.p.103-115, 2007.

MENDES, ANDERSON N. ; HUBBER, ISABELA ; SIQUEIRA, MÔNICA ; BARBOSA, GLEYCE MORENO ; DE LIMA MOREIRA, DAVYSON ; HOLANDINO, CARLA; PINTO, JOSÉ CARLOS ; NELE, MARCIO . Preparation and Cytotoxicity of Poly (Methyl Methacrylate) Nanoparticles for Drug Encapsulation. **Macromolecular Symposia JCR**, v. 319, p. 34-40, 2012.

MICHEL, B.; et al., **Images of crystalline alkanes obtained with scanning tunneling microscopy.** *Zeitschrift für Physik B-Condensed Matter*, v. 76, p. 99-105, 1989.

MILANOVIC, J.; LEVIC, S.; MANOJLOVIC, V.; NEDOVIC, V.; BUGARSKI, B. Carnauba wax microparticles produced by melt dispersion technique. **Chemical Papers**, n.65 (2), p. 213–220, 2011.

Odian, G., **Principles of Polymerization**. 4^o ed., New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2004.

OLIVEIRA, M. A. M. *et al.* **In-Situ Incorporation of Amoxicillin in PVA/PVAc-co-PMMA Particles During Suspension Polymerizations, Macromolecular Symposia**, v. 299-300, pp. 34-40, 2011.

OLIVEIRA, M. A. M. *et al.* **In Situ Incorporation of Doxorubicin in Copolymer Particles During Suspension Polymerization, Macromolecular Symposia**, v. 319, pp. 23-33, 2012.

OLIVEIRA, M. S. Desenvolvimento e Caracterização de Microesferas lipídicas sólidas carregadas com hidrolisados proteicos obtidos por *Spray Chilling*. Pirassununga, 2014.

OLVERA-MARTINEZ, B. I. *et al.* Preparation of polymeric nanocapsules containing octylmethoxy cinnamate by the emulsification-diffusion technique: Penetration across the stratum corneum. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 94, pp. 1552-1559, 2005.

PARK, M. S.; SNOOK, J. T.; BRICKER, L.; MORROCO, M.; VAN VOORHIS, R.; STASNY, E.; PARK, S.; SOOK LEE M. Relative effects of high saturated fatty acid levels in meat, dairy products, and tropical oils on serum lipoproteins and low-density lipoprotein degradation by mononuclear cells in healthy. **Metabolism: Clinical and Experimental**, New York, v. 45, n. 5, p. 550-558, 1996.

PAVIA, D. L.; *et al.*, Introduction to Spectroscopy, 3^o ed. Thomson Brooks/Cole, Washington, 2001. 597 p.

PEREIRA, H. V. R.; SARAIVA, K. P.; CARVALHO, L. M. J.; ANDRADE, L. R.; PEDROSA, C.; PIERUCCI, A. P. T. R. Legumes seeds protein isolates in the production of ascorbic acid microparticles. *Food Research International*. Elsevier. v. 42. p. 115-121.

PINTO, R. R. Determinação da Capacidade Calorífica a Pressão Constante de Ácidos Graxos Através da Calorimetria Exploratória Diferencial. Campinas – São Paulo, 2011.

PREVIDELLO, B. A. F.; CARVALHO, F. R.; TESSARO, A. L.; SOUZA, V. R.; HIOKA, N. O pKa de Indicadores Ácido-Base e Os Efeitos de Sistemas Coloidais. *Quimica Nova*, V. 29, N. 3, p.600-606. 2006.

QUAGLIA, F.; BARBATO, F.; DE ROSA, G.; GRANATA, E.; MIRO, A.; LA ROTONDA, M. I. Reduction of environmental impact of pesticides: waxy microspheres encapsulating the insecticide Carbaryl. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, p.4808-4812, 2001.

REIS, T. R. Nutrição Clínica - Sistema Digestório. Editora Copyright 2003 Livraria Rubio.

RYSHETTI, S.; CHENNURI, B. K.; NOOTHI, R.; TANGEDA, S. J.; GARDAS, R. L. **Volumetric properties of betaine hydrochloride drug in aqueous NaCl and KCl solutions at different temperatures.** *ThermochimicaActa* 597 (2014) 71–77.

ROBERTSON, D. S. The chemical reactions in the human stomach and the relationship to metabolic disorders. *Medical Hypotheses*. Elsevier Ltd. V. 64, p. 1127-1131. UK, 2004.

ROOS, N. M.; SCHOUTEN, E. G.; KATAN, M. B. Consumption of a solid fat rich in lauric acid results in a more favorable serum lipid profile in healthy men and women than consumption of a solid fat rich in trans-fatty acids. **The Journal of Nutrition**, Penn State, v. 131, p. 242-245, 2001.

SCHEIBER, L.; RIEDERER, M. **Determination of diffusion coefficients of octadecanoic acid in isolated cuticular waxes and their relationship to cuticular water permeabilities.** *Plant Cell Environment*. 19:1075–1082, 1996.

SEERY, J. Achlorhydria and gastric carcinogenesis. *The Lancet*, v. 338, p. 1508-1509, 1991.

SILVA, E. K.; MEIRELES, M. A. A. **Encapsulation of Food Compounds Using Supercritical Technologies: Applications of Supercritical Carbon Dioxide as an Antisolvent.** *Food and Public Health* 2014, 4(5): 247-258 DOI: 10.5923/j.fph.20140405.06

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PALAZZO DE MELLO, J. C.; MENTZ, L. A.; PETROVISCK, P. R. *Farmacognosia, da PlantaaoMedicamento*. Editora da UFSC e UFRGS, 5ª edição. 2004.

SOUZA, I. K. F.; SILVA, A.L.; MISIMI, A.; SAVIS, D.; CUSTÓDIO, D. S.; MAIA, F. F. R.; CANELA, G. G. C.; OLIVEIRA, C. H. C. Estudo histológico e computadorizado das áreas com células parietais e principais no estômago de ratos wistar tratados com pantoprazol e "N-nitrosos-N-methylurea" (NMU). *ActaCirúrgicaBrasileira*, v. 17, n. 4, p. 251-257, 2002.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **RevistaSaúde e Ambiente / Health and Environment Journal**, v. 7, n. 2, 2006.

SUGIMOTO K , T MAKIHARA , SAITO A , OHISHI N , NAGASE T , D TAKAI, **Betaine improved restriction digestion.** **Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo**, 7-3-1, Hongo, Bunkyo, Tokyo, Japan. 2005 Dec 2;337(4):1027-9.

SUZUKI, S. Experimental Studies on the presumption of the time after food intake from stomach contents. *Forensic Science Znternutimu.Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd*, Japão, v. 35,p. 83-11, 1987.

TADROS, T. F. **Applied Surfactants: Principles and Applications.** Weinheim: WILEY-VCH, 2005.

TEMME, E. H. M.; MENSINK, R. P.; HORNSTRA, G. Comparison the effects diets enriched in lauric, palmitic, or oleic acids on serum lipids and lipoproteins in healthy women and men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Davis, v. 63, p. 897-903, 1996.

TRIPLETT II, M. D.; RATHMAN, J. F. Optimization of β -carotene loaded solid lipid nanoparticles preparation using a high shear homogenization technique. **Journal of nanoparticle research**, v. 11, n. 3, p. 601-614, 2009.

TURNIPSEED, W. D.; KEITH, L. M.; SPARKS, J. Parietal Cell Autoantibodies and Hypergastrinemia in Achlorhydria and the Zollinger-Ellison Syndrome. **The American Journal of Surgery**. V. 137. 1979.

UCHEGBU, I. F.; SCHATZLEIN, A. G. Polymers in Drug Delivery. Polymeric nanoparticles as Drug Carriers. 1 ed. Ed. CRC Taylor E Francis Group, 2006.

US 2008/0286408 A1. Encapsulation of a hydrophilic substance in small capsules.

US 2010/0273 822 A1. Immediate release compositions and methods for delivering drug formulations using strong acid ion exchange resins.

VAREJÃO, E.V.V., DEMUNER, A.J., BARBOSA, L.C.A., BARRETO, R.W. e VIEIRA, B.S. toxicidade de filtrados de cultura de alternaria euphorbiicola em folhas de Euphorbia heterophylla. **Planta Daninha, Viçosa-MG**, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2013.

WO2006/056362 A2. Delivery vehicle manufactured by the miniemulsion method.

YIANNOS, P. N. Molecular Reorientation of Some Fatty Acids When in Contact with Water. *journal of colloid science*. v. 17, p. 334-347. 1962.

ZHOU, Z. A.; HUSSEIN, H.; XU, Z.; CZARNECKI, J.; MASLIYAH, J. H. Interaction of Ionic Species and Fine Solids with a Low Energy Hydrophobic Surface from Contact Angle Measurement. **JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE** **204**, 342-349 (1998)

APÊNCIDE A – ANÁLISE DE DISTRIBUIÇÃO DE NÚMEROS DE CARBONO

Resultados de cromatografia gasosa de alta temperatura (HTGC).

Parafina p.f. 56-58°C.

Distribuição por átomos de carbono

N° carbonos	Fração (%m/m)	N° carbonos	Fração (%m/m)	N° carbonos	Fração (%m/m)
C18	0,01	C33	4,68	C48	0,03
C19	0,08	C34	3,71	C49	0,03
C20	0,32	C35	3,13	C50	0,03
C21	1,01	C36	2,73	C51	0,03
C22	2,16	C37	1,84	C52	0,02
C23	3,52	C38	1,24	C53	0,02
C24	5,08	C39	0,89	C54	0,02
C25	6,70	C40	0,55	C55	0,02
C26	8,33	C41	0,36	C56	0,02
C27	9,93	C42	0,22	C57	0,02
C28	10,14	C43	0,14	C58	0,02
C29	10,54	C44	0,09	C59	0,02
C30	8,62	C45	0,07	C60	0,02
C31	7,69	C46	0,05	Total:	100,00
C32	5,85	C47	0,04		

Cromatograma

