



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Vanderlei Luis Sitta Severgnini

**Preparação e caracterização de micropartículas de acetato de celulose por eletropulverização:
proposta de encapsulamento de ureia para liberação controlada e outras aplicações.**

Florianópolis

2021

Vanderlei Luis Sitta Severgnini

**Preparação e caracterização de micropartículas de acetato de celulose por eletropulverização:
proposta de encapsulamento de ureia para liberação controlada e outras aplicações.**

Tese de doutorado submetida ao Programa de PósGraduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Área de Concentração: Físico-Química

Orientador: Prof. Dr. Edson Minatti

Coorientador: Prof. Dr. Nito Ângelo Debacher

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Severgnini, Vanderlei Luis Sitta

Preparação e caracterização de micropartículas de acetato de celulose por eletropulverização: proposta de encapsulamento de ureia para liberação controlada e outras aplicações. / Vanderlei Luis Sitta Severgnini ; orientador, Edson Minatti, coorientador, Nito Angelo Debacher, 2021.

91 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Química. 2. eletropulverização. 3. micropartículas poliméricas. 4. encapsulamento. 5. fertilizante. I. Minatti, Edson. II. Debacher, Nito Angelo. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Química. IV. Título.

Vanderlei Luis Sitta Severgnini

Preparação e caracterização de micropartículas de acetato de celulose por eletropulverização: proposta de encapsulamento de ureia para liberação controlada e outras aplicações.

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliação e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Relator - Prof. Edvani Curti Muniz, Dr.
Instituição UEM

Prof. Josiel Barbosa Domingos, Dr.
Instituição UFSC

Prof. Ismael Casagrande Bellettini, Dr.
Instituição UFSC

Prof^a Tatiane Andrade Maranhão, Dr^a
Instituição UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em química.

Prof. Marcus Mandolési Sá, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química

Prof. Edson Minatti, Dr.
Orientador

Florianópolis, fevereiro de 2021.

Este trabalho é dedicado ao meu pai (in memoriam) e ao meu filho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Aos servidores e professores do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia da UFAM pelo apoio durante a licença capacitação para realização do doutorado;

Aos colegas, servidores e professores do Departamento de Química e do Programa de Pós-Graduação em Química da UFSC pela oportunidade, instrução e ajuda durante o doutorado.

Ao professor Dr. Edson Minatti pela oportunidade de desenvolver o trabalho de doutorado no POLISSOL.

Ao professor Dr. Nito Ângelo Debacher pela fundamental ajuda, orientação e incentivo.

Ao amigo e colega Andres Felipe Rengifo Chamorro pela amizade e pelas incontáveis vezes que contribuiu com o trabalho, pelas imagens de TEM e FEG, pelos contatos, pelos ensinamentos nos testes de liberação e principalmente pela imensurável ajuda na redação e correção do artigo. E por tantas outras vezes que esteve à disposição para ajudar, meu especial agradecimento.

Aos funcionários e servidores da Central de Análise do Departamento de Química e do Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME) da UFSC.

Aos professores Alexandre e Thiago e discentes do Polimat por sempre colocarem materiais e equipamentos à disposição para o desenvolvimento do trabalho.

Ao professor Dr. Vanderlei Machado Gageiro e todos os colegas do laboratório.

À Coordenação da PPGQMC, ao Prof. Marcus Mandolesi Sá que, como coordenador auxiliou no processo de defesa.

À Nádia pelo apoio, paciência, amor, dedicação e razão. Obrigado pela família que construímos todos os dias.

RESUMO

A ureia é uma fonte de nitrogênio amplamente utilizada, mas sua rápida solubilização em água leva a um desperdício significativo na aplicação, onde a busca por uma matriz polimérica, eficiente e econômica, capaz de encapsular ureia é um desafio de longa data. Neste trabalho, estudamos a formação de micropartículas de Acetato de Celulose (CA) com ureia encapsulada por eletropulverização, utilizando três sistemas binários de solvente: acetona/DMSO, acetona/DMF e acetona/DMA. O efeito da fração de solventes na mistura binária e a concentração de polímero foi avaliado de forma monovariada, considerando a morfologia e a distribuição de tamanho das micropartículas, onde a razão de acetona/cossolvente de 2:1 (m/m) e 8% de CA apresentaram os melhores resultados. Da mesma forma, foi avaliado individualmente o efeito da distância do coletor, voltagem e fluxo da solução, onde 20cm, 10kV e 0,5 mL/h, respectivamente, foram os parâmetros selecionados por apresentar menor dispersidade. O diâmetro das partículas foi determinado com o auxílio do software ImageJ, através das micrografias obtidas por MEV e mostraram micropartículas de CA monodispersas e esféricas, com diâmetro de $2,2 \pm 0,3 \mu\text{m}$. As micropartículas de CA, com e sem ureia encapsulada, foram caracterizadas por espectroscopia de FTIR e calorimetria diferencial de varredura (DSC) e a porosidade pelo método BET. O perfil de liberação da ureia foi obtido em meio aquoso tamponado (pH=7,4) e quantificada por método enzimático colorimétrico, utilizando espectroscopia na região UV-Vis. Foi observado diminuição na taxa de liberação da ureia encapsulada em micropartículas de CA para os três sistemas estudados, quando comparada com a ureia pura, e os modelos cinéticos aplicados sugerem dissolução e difusão fickiana como possíveis mecanismos de liberação. Com 10% de PEO adicionado à solução de CA e ureia, foram obtidas fibras ocas, colapsadas, com $0,8 \mu\text{m}$ de diâmetro, entretanto não foi determinado o perfil de liberação da ureia. Utilizando as mesmas condições de processamento aplicadas à produção de ureia encapsulada em micropartículas de acetato de celulose, foi possível encapsular 5-Fluorouracil em micropartículas de acetato de celulose. O perfil de liberação foi determinado por espectroscopia de fluorescência, onde também foi observado diminuição na taxa de liberação em meio aquoso, indicando que a técnica de eletropulverização axial é útil e eficiente para produzir micropartículas de CA com compostos encapsulados. Quando as micropartículas de CA foram aplicadas para remoção de rodamina-B de soluções aquosas, apresentaram equilíbrio de adsorção com 60 g de micropartículas e capacidade de remoção de 288 mg de corante por grama de polímero.

Palavras-chave: electropulverização; ureia; micropartículas; acetato de celulose.

ABSTRACT

Urea is a widely used source of nitrogen, but its rapid solubilization in water leads to significant waste in application, where the search for a polymeric matrix, efficient and economical, capable of encapsulating urea is a long-standing challenge. In this work, we studied the formation of cellulose acetate (CA) microparticles with urea encapsulated by electrospray, using three binary solvent systems: acetone/DMSO, acetone/DMF and acetone/DMA. The effect of the solvent fraction in the binary mixture and the polymer concentration was evaluated in a monovariate way, considering the morphology and the size distribution of the microparticles, where the acetone/co-solvent ratio of 2:1 (m/m) and 8% of CA presented the best results. Likewise, the effect of the collector distance, voltage and solution flow was evaluated individually, where 20cm, 10kV and 0.5 mL/h, respectively, were the parameters selected for having less dispersion. The particle diameter was determined with the aid of the ImageJ software, using the micrographs obtained by SEM and showed monodisperse and spherical CA microparticles, with a diameter of $2.2 \pm 0.3 \mu\text{m}$. The CA microparticles, with and without encapsulated urea, were characterized by FTIR spectroscopy and differential scanning calorimetry (DSC) and porosity by the BET method. The urea release profile was obtained in buffered aqueous medium (pH = 7.4) and quantified by colorimetric enzymatic method, using spectroscopy in the UV-Vis region. A decrease in the release rate of urea encapsulated in CA microparticles was observed for the three systems studied, when compared to pure urea, and the applied kinetic models suggest dissolution and Fickian diffusion as possible release mechanisms. With 10% PEO added to the CA and urea solution, hollow, collapsed fibers, 0.8 μm in diameter, were obtained, however the urea release profile was not determined. Using the same processing conditions applied to the production of urea encapsulated in cellulose acetate microparticles, it was possible to encapsulate 5-Fluorouracil in cellulose acetate microparticles. The release profile was determined by fluorescence spectroscopy, where a decrease in the release rate in aqueous medium was also observed, indicating that the axial electrospray technique is useful and efficient to produce CA microparticles with encapsulated compounds. When CA microparticles were applied to remove rhodamine-B from aqueous solutions, they showed an adsorption balance with 60 g of microparticles and the ability to remove 288 mg of dye per gram of polymer.

Keywords: electrospraying; urea; microparticles; cellulose acetate; solvent mixtures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da ureia.....	16
Figura 2 - Representação de uma esfera de polímero sólida maciça, com o princípio ativo disperso na matriz, e de uma esfera de polímero oca, com o princípio ativo no interior.	18
Figura 3 - Estrutura química do acetato de celulose.	22
Figura 4 - Representação esquemática de um sistema de eletropulverização.....	25
Figura 5 - Ilustração do Modo jato cônico (A), jato cônico distorcido (B) e multijatos (C).....	27
Figura 6 - Representação esquemática do processo de fissão das gotículas carregadas, explicada pela lei limite de Rayleigh.....	28
Figura 7 - Estrutura química da 5-Fluorouracil.....	32
Figura 8 - Estrutura química do corante Rodamina-B.	37
Figura 9 - Micrografias obtidas por MEV da solução de água/etanol (30:70) de EHEC 1,3 % (m/v), de polímero, com $\gamma = 30,9 \text{ N/m}$ e $\kappa = 19,8 \cdot 10^{-3} \text{ S/m}$	46
Figura 10 - Micrografias obtidas por MEV das partículas produzidas por eletropulverização da solução de CA em acetona (a) e em soluções de acetona com 5, 10 e 15 % de água, (b), (c) e (d), respectivamente.....	48
Figura 11 - Micrografias obtidas por MEV das CAM (8% em peso) obtidas por eletropulverização com diferentes proporções de solventes, $V=10,0 \text{ kV}$, $d_{\text{coletor}}= 20 \text{ cm}$, $Q=0,5 \text{ mL/h}$	50
Figura 12 - Variação do parâmetro de solubilidade R_a do CA ($DS = 2,4$) para diferentes frações de acetona/DMA (- - ● - -), acetona/DMF (... ▲ ...) e acetona/DMSO (- ■ -).....	52
Figura 13 - Micrografias obtidas por MEV das CAM obtidas por eletropulverização de misturas binárias de solventes (2:1), com diferentes concentrações de CA, $V=10,0 \text{ kV}$, $d_{\text{coletor}}= 20 \text{ cm}$, $Q=0,5 \text{ mL/h}$	53
Figura 14 - Diâmetro das CAM em função da distância do coletor, tensão aplicada e taxa de fluxo da solução, para solventes binários (2:1) de solventes binários de acetona/DMA (- ● -), acetona/DMF (... ▲ ...) e acetona/DMSO (- ■ -).	55
Figura 15 - Micrografias obtidas por MEV e FEG de UCAM obtidas por eletropulverização e depositadas por 24 h nas condições otimizadas e diferentes ampliações.	58
Figura 16 - Espectros de FTIR para as amostras de CA não tratadas (a), CAM (b) e UCAM (c) obtidos de soluções com acetona/DMSO.....	60
Figura 17 - Perfis de DSC para CA pura (a), CAM (b) e UCAM (c) obtidos a partir de soluções com acetona/DMSO.....	61
Figura 18 - Perfil de liberação in vitro da ureia livre (- ○ -) e das UCAM produzidas por eletropulverização de solventes binários de acetona/DMA (- - ● - -), acetona/DMF (... ▲ ...) e acetona/DMSO (- ■ -).	63
Figura 19 - Representação esquemática de diferentes possibilidades para a geometria dos poros e canais, mostrando poros fechados (a), poros abertos (b) e poros abertos apenas em uma extremidade (c).	66
Figura 20 - Micrografias obtidas por MEV das micropartículas de CA com 5, 10, 20 e 40 % de ureia encapsulada.....	67

Figura 21 - Micrografias obtidas por MEV de fibras de acetato de celulose/PEO (9:1), obtidas por eletrofiação de solução de acetona/DMSO.....	69
Figura 22 - Micrografia obtida por MEV e curva de distribuição de tamanho da micropartículas de CA com 5-FU encapsulado, obtidas por eletropulverização de acetona/DMSO.	70
Figura 23 - Espectros de FTIR para as amostras de CA (a) e CAM (b) e 5-FU/CAM (c) obtidos de soluções com acetona/DMSO.....	71
Figura 24 - Perfil de liberação em solução aquosa de 5-FU encapsulada em micropartículas de CA formadas por eletropulverização de solução com acetona/DMSO (2:1).	72
Figura 25 - Perfil de adsorção da rodamina em diferentes massas de CAM (a); isoterma de adsorção a partir de diferentes concentrações iniciais da rodamina (b); gráfico de Langmuir da adsorção de rodamina em CAM a 25°C (c) gráfico de Freundlich da adsorção de rodamina.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores medidos para tensão superficial (γ), condutividade (κ), viscosidade (η), densidade (ρ), coeficiente de difusão (D_0), permissividade relativa (ϵ), parâmetro de solubilidade (δ) e temperatura de ebulição (T_b) de CA 8% em peso em misturas binárias de solventes em uma proporção de 2: 1 (peso / peso).....	41
Tabela 2. Área de superfície, tamanho médio dos poros e volume dos poros das micropartículas obtidas por eletropulverização de soluções de CA em sistemas de solventes binários (2:1) determinados pelo método BET.....	62
Tabela 3. Parâmetros de adsorção de Langmuir e de Freundlich a 25°.	74

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CA	Acetato de celulose
CAM	Micropartícula de acetato de celulose
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DS	Grau de substituição
DSC	Calorimetria diferencial de varredura
EHDA	Atomização eletro-hidrodinâmica
EHEC	Etil-hidroxietil-celulose
FEG-MEV	Microscopia eletrônica de alta resolução
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
SPI	Proteína isolada de soja
UCAM	Micropartícula de acetato de celulose com ureia
a	Constante de Higuchi do parâmetro tempo
c^*	Concentração de sobreposição de cadeia
D_o	Coefficiente de difusão (cm^2/s)
d_o	Diâmetro inicial da gota (m)
d	Diâmetro da gota (m)
d_{coletor}	Distância do coletor (cm)
$G(\varepsilon)$	Constante de proporcionalidade
k_o	Constante de ordem zero
k_1	Constante de primeira ordem
k_H	Constante de dissolução de Higuchi
m/m	Relação massa/massa
m/v	Relação massa/volume
M_w	Massa molar média de um polímero
M_t	Quantidade de fármaco liberada no tempo t
M_∞	Quantidade total de soluto encapsulado
n_o	Índice de refração
q	Carga da gota
Q	Taxa de fluxo da solução – vazão (mL/h)
Q_o	Taxa de fluxo característico do modo – vazão (mL/h)
Q_{min}	Taxa de fluxo mínimo para formar cone de Taylor – vazão (mL/h)
r	Raio da gota carregada
R_a	Parâmetro de solubilidade de Hansen
t	Tempo (h)
V	Tensão elétrica (kV)
v/v	Relação volume/volume
β	Constante de Weibull do parâmetro de forma
γ	Tensão superficial (N/m)
δ	Parâmetro de solubilidade
ε	Permissividade relativa do líquido
ε_o	Permissividade elétrica no vácuo (C/V.m)
η	Viscosidade (kg/m.s)

θ	Ângulo de espalhamento
κ	Condutividade (S/cm)
λ	Comprimento de onda da luz no vácuo
Π	Parâmetro de viscosidade adimensional
σ	Área interfacial
ρ	Densidade (Kg/m)
τ	Taxa de relaxação elétrica
Φ	Fração de volume

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
1.1.1	Encapsulamento de ureia.....	17
1.1.2	Acetato de celulose.....	21
1.1.3	Processos eletrohidrodinâmicos: Eletrofiação e Eletropulverização.....	23
1.1.4	5-Fluorouracil	31
1.1.5	Modelos de liberação.....	33
1.1.6	Rodamina-B	36
2	DESENVOLVIMENTO	38
2.1	OBJETIVOS.....	38
2.1.1	Objetivos específicos.....	38
2.2	MATERIAIS E MÉTODOS	39
2.2.1	Materiais.....	39
2.2.2	Preparação de soluções	39
2.2.3	Parâmetros de solução	39
2.2.4	Processo de eletropulverização.....	41
2.2.5	Caracterização do material	42
2.2.6	Perfil de liberação de ureia de micropartículas de CA.....	42
2.2.7	Encapsulamento e Perfil de liberação de 5-Fluorouracil em micropartículas de CA	43
2.2.8	Teste de adsorção de Rodamina B em micropartículas de CA.....	43
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1	PARÂMETROS DE ELETROPULVERIZAÇÃO.....	49
3.1.1	Parâmetros de solução	49
3.1.2	Avaliação dos parâmetros do processo de eletropulverização	54
3.2	CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS.....	59
3.3	COMPORTAMENTO DE LIBERAÇÃO DE UREIA.....	62
3.4	OUTRAS APLICAÇÕES	69
3.4.1	Encapsulamento de 5-Fluorouracil em Micropartículas de CA	69
3.4.2	Desempenho das CAM como adsorvente de corante Rodamina B.....	73
4	CONCLUSÕES	75
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
6	APÊNDICE	87

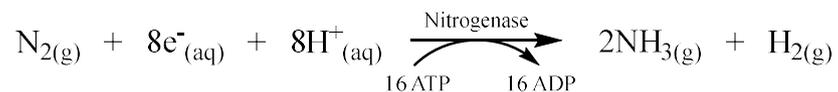
1 INTRODUÇÃO

A adubação ou correção da qualidade do solo, para melhorar a qualidade do solo na produção de alimentos, é tão antiga quanto a relação do homem com a agricultura. Prática inicialmente realizada na Mesopotâmia, com inundação das margens do Nilo e uso de esterco animal, foi adotada pelos gregos e posteriormente difundida no ocidente pelos Romanos, mantendo-se como pensamento dominante por mais de dois mil anos.

O termo *adubos artificial* surgiu na Inglaterra no século XIX, depois que Justus von Liebig (1803-1873) comprovou em seus estudos de química agrícola, que a nutrição vegetal é feita a partir dos elementos minerais do solo. Ele estabeleceu uma relação entre produtividade e disponibilidade mínima de todos os nutrientes necessários (N, P, K, S, Ca, Fe, ...) e ainda hoje é ensinada nas escolas de agronomia de todo o mundo como Lei de Liebig ou Lei dos Mínimos [1].

A fixação natural do N no solo é feita através da reação do N₂ com a enzima nitrogenase, conforme a Esquema 1. Entretanto, esse processo é lento, não sendo suficiente para repor o nutriente, quando considerada a prática agrícola contemporânea.

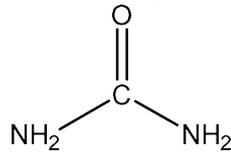
Esquema 1. Reação de fixação de N₂ atmosférico no solo.



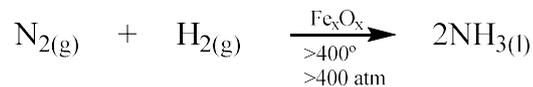
Entre os fertilizantes nitrogenados, a ureia é o mais utilizado devido ao seu alto teor de nitrogênio (46%) e sua estrutura química é apresentada na Figura 1. Foi introduzido como fertilizante em 1935 a partir da síntese de amônia pelo processo Haber-Bosch, conforme apresentado no Esquema 2, onde usa N₂ atmosférico para produzir amônia, o que possibilitou a produção em massa de fertilizantes nitrogenados baratos e de fácil manuseio. A produção mundial de amônia passou de 3,7×10⁶ toneladas de N em 1950, para 8,5×10⁶ toneladas em 2000 e cerca de 2,3×10⁸ toneladas em 2017, sendo 75% utilizado como adubo [2]. Porém, sabe-se que o limite seguro de fixação industrial e agrícola de N é de 3,5×10⁷ toneladas por ano, mas os valores atuais são cerca de 4 vezes maiores [3, 4]. Dessa forma, obtemos recordes de produções, com disponibilidade de alimentos para até 9 bilhões de habitantes, sem aumento da

área cultivada. Sem a reposição rápida dos nutrientes no solo, essa mesma área produziria alimento apenas para 3,5 bilhões de pessoas.

Figura 1 - Estrutura química da ureia.

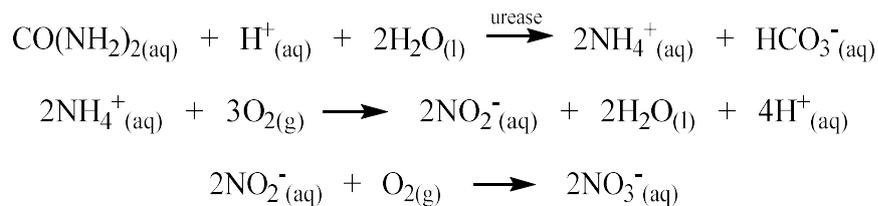


Esquema 2. Reação de Haber-Bosch.



Mas a atividade agrícola também aumenta a poluição dos solos, das águas e degrada ecossistemas. Fertilizantes sintéticos e defensivos agrícolas (inseticidas, fungicidas e herbicidas) ainda são usados em quantidades abusivas nas lavouras, intoxicando e eliminando diversos organismos do meio-ambiente, incluindo o próprio homem [5]. Cerca de 40 a 70 % do nitrogênio dos fertilizantes aplicados são perdidos para o meio por erosão, lixiviação e volatilização [6], não podendo ser absorvidos pelas plantas, causando, não só grandes perdas econômicas e de recursos, mas também poluição ambiental muito séria [7]. Grande parte deste nitrogênio reativo acaba no meio ambiente, onde microrganismos o transformam em N_2O , despejando na atmosfera toneladas desse gás que colabora para a destruição da camada de ozônio e agravamento do efeito estufa [4]. No solo, a conversão de ureia em íons nitritos e nitratos ocorre conforme apresentado no Esquema 3, podendo ser absorvido pela planta ou oxidado e liberado para a atmosfera.

Esquema 3. Reações de fixação do N proveniente da adubação do solo com ureia.



Uma forma de reduzir esse efeito é usar sistemas de liberação lenta ou controlada, disponibilizando os nutrientes por um período de tempo mais adequado para absorção das plantas. O uso de fertilizantes com essas características aumenta sua eficiência, reduz a perda de nutrientes e a toxicidade do solo, minimiza os potenciais efeitos negativos associados à superdosagem e reduz a frequência de aplicações [6, 7, 8].

Os adubos de liberação lenta podem ser preparados, pelo recobrimento dos grânulos de fertilizantes convencionais com vários materiais poliméricos e inorgânicos [9, 10]; sendo adicionados na formulação de filmes [11] ou partículas [12] pela evaporação de solvente ou preparo de emulsões [13-16]; ou por eletropulverização [17]. A taxa de liberação e dissolução de compostos hidrossolúveis, dependem das propriedades dos materiais de revestimento [18-20], sendo que a liberação para o solo, ocorre principalmente pela difusão através de poros existentes [21], ou pela erosão e degradação do revestimento [22].

Porém, a alta solubilidade da ureia no meio, a necessidade de encapsular uma quantidade suficiente para ser eficiente como fonte de N e que tenha baixo custo, são condições desafiadoras para se obter ureia encapsulada para liberação lenta. Nesse trabalho, produzimos por eletropulverização micropartículas de Acetato de Celulose (CA) com ureia encapsulada e, através do perfil de liberação *in vitro*, estudamos o mecanismo de liberação em meio aquoso. Usando a mesma metodologia de preparação, também avaliamos o potencial de encapsulamento de compostos hidrossolúveis em micropartículas de CA.

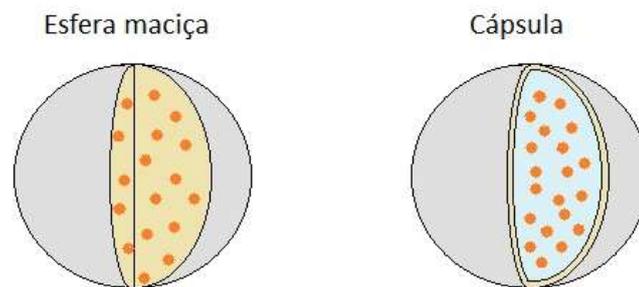
1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.1 Encapsulamento de ureia

Os métodos mais empregados para produzir micro, submicro e nanopartículas de polímeros são por auto-associação de polímeros anfífilicos, polimerização em emulsão; gelificação ou coacervação; evaporação de solvente, fluido supercrítico; spraydrying de emulsões [23] e por eletropulverização [17]. Entretanto, muitos desses métodos produzem partículas polidispersas, exigem equipamento e estruturas onerosas, limitam o tamanho mínimo e exigindo etapas de separação. A técnica de eletropulverização permite preparar partículas com larga faixa de tamanho, de micro até nanopartículas [24], com grande área superficial, monodispersidade, porosidade controlada, baixo consumo de energia e fácil preparação [25].

Dependendo do método aplicado, se obtém partículas com o princípio ativo presente em sua cavidade ou disperso na matriz polimérica, com representado na Figura 2. A escolha do método depende de parâmetros como, solubilidade dos componentes e interações entre eles, mas também define a eficiência de encapsulamento e a cinética de liberação do encapsulado.

Figura 2 - Representação de uma esfera de polímero sólida maciça, com o princípio ativo disperso na matriz, e de uma esfera de polímero oca, com o princípio ativo no interior.



[Adap. Wang, 2014]

O método mais usado para encapsular ureia e controlar sua velocidade de liberação é pela imersão ou pulverização de uma solução polimérica sobre os grãos. Com essas metodologias, após a evaporação do solvente, um filme do polímero se forma ao redor da partícula de ureia. A liberação ocorre com a degradação da película polimérica, entretanto, após isso ocorrer, seu perfil é semelhante à ureia não revestida [10]. Filmes de polihidroxibutirato, polietilcelulose [26, 9], polisulfona [27, 11] e amido-*graft*-acetato de polivinila [28] foram obtidos com metodologia semelhante e também apresentaram resultados promissores na liberação lenta de ureia. Entretanto, apresentaram baixa eficiência de encapsulamento, quando considerado a quantidade de ureia adicionado à solução precursora. Filmes de proteína isolada de soja (SPI) e/ou proteína de milho com ureia também foram preparados [29], para aplicação como complemento alimentar bovino. Os biopolímeros individuais apresentaram características de liberação antagônicas, e a preparação de blendas com proporções diferentes, apresentaram um perfil de liberação mais adequado a essa aplicação.

Aplicando outras técnicas notou-se que a ureia solubilizada no meio reacional de polimerização, não interfere na obtenção de filmes de copolímeros derivados de acrilamida e que apresentam eficiência de encapsulamento e liberação controlada.[30] Resinas de ureia e

formaldeído foram sintetizadas com P_2O_5 e K_2O dissolvidos na solução precursora, sendo o aglomerado final secado a $70\text{ }^\circ\text{C}$ e depois extrudado para obter partículas com 3,0 mm de tamanho. Modelos cinéticos teóricos de liberação foram comparados às curvas de liberação de N, P e K individualmente e quatro modelos cinéticos aplicados, onde cada fertilizante apresentou um modelo de liberação distinto^[31].

Ureia foi encapsulada em microesferas de quitosana, obtidas por emulsão e genipina como agente reticulante, provocando aumento na taxa de liberação com aumento da concentração de ureia encapsulada e com o aumento da temperatura, diminuindo a taxa de liberação com o aumento da concentração de quitosana e/ou genipina^[32, 13]. Podemos destacar ainda o estudo de formação de micropartículas de SPI por eletropulverização, mas as fortes interações cadeia-cadeia provocam viscosidade muito alta para formar *spray*^[33]. Entretanto, emulsões de SPI obtidas por coacervação foram usadas para obter microcápsulas sólidas por eletropulverização^[34, 35].

Mais recentemente, grânulos milimétricos de ureia foram revestidos por pulverização de uma solução polimérica de amido fosfatado/PVA/PAA e reticulada. O perfil de liberação mostrou que após 6 horas, 70% da ureia foi liberada quando teste *in vitro*, enquanto que testes de liberação no solo, mostrou liberação por mais de 27 dias^[18]. Grãos de ureia também foram revestidos sequencialmente por 3 soluções, uma cera olifínica, seguida de um biocomposto de amido e poliuretano e por fim, uma resina epóxi. Quando a mesma quantidade de cera olifínica e resina epóxi foi usada, o compósito com ureia mostrou um aumento de 3 vezes no período de liberação em comparação ao da ureia revestida reticulada, sendo que a concentração inicial das soluções poliméricas de revestimento afetou o perfil de liberação de ureia^[19]. Micropartículas de ureia com algumas dezenas de micrometros, foram obtidas por moagem e revestidas por pulverização de uma solução de aduto de resina de pinus e anidrido maleico. Os parâmetros experimentais foram determinados avaliando o efeito no tamanho das partículas, ciclo de revestimento e tempo de secagem sob aquecimento. O perfil de liberação foi determinado para 3 tipos de solos, onde as micropartículas de ureia revestidas liberaram 70% do fertilizante em 14 dias no solo argiloso, triplicando o tempo de liberação da ureia sem revestimento. Em solo franco o efeito foi menor e 100% de ureia foi liberada em 6 dias. Enquanto que a mistura dos

dois solos apresentou taxa de liberação semelhante ao solo franco [20]. A ureia também foi revestida com poliuretano e depois modificada através da adsorção eletrostática de partículas ocas de nano-sílica, carregadas com o alginato de sódio. Cada camada foi aplicada várias vezes e em seguida realizado processo de cura, onde os poros e rachaduras da superfície foram fechados. O perfil de liberação da ureia em água mostrou que a maior hidrofobicidade e rugosidade da superfície, provocou diminuição na taxa de liberação [22].

Esferas de gelatina foram preparadas por gotejamento de soluções aquosas dos polissacarídeos carragenina, pectina ou glucomanano, em óleo de cozinha saturado de íons salinos. Após reticulação com glutaraldeído, as esferas foram imersas em solução aquosa de ureia e carregadas por adsorção. Entretanto, o perfil de liberação não teve mudança significativa, sendo completamente liberada *in vitro* em 60 minutos [36]. Partículas de ureia/quitosana-alginato e ureia/gelatina-alginato, com aproximadamente 1 mm de diâmetro, foram obtidas por emulsão e o perfil de liberação determinado por método colorimétrico. Foi observado menor intumescimento nas partículas de quitosana-alginato devido ao aumento de poros causado pela ureia, por outro lado, em partículas de gelatina-alginato o efeito foi contrário. Os sistemas estudados não apresentaram diferenças significativas no perfil de liberação, quando comparadas entre si, apenas em relação à ureia pura, ocorrendo liberação em até 6 h [16]. Marin e colaboradores encapsularam ureia *in situ* por gelificação de quitosana e aldeído salicílico e o material obtido foi caracterizado por FTIR, Raio-X e MEV. Através de análise de RMN o perfil de liberação da ureia foi determinado, mostrando entre 30 e 50 % da ureia sendo liberada nas primeiras 5 horas e praticamente 100% em 11 dias e a aplicação de modelos cinéticos aos dados de liberação, indicaram um modelo não-fickiano nas primeiras horas de liberação e difusão fickiana na etapa de liberação mais lenta [37].

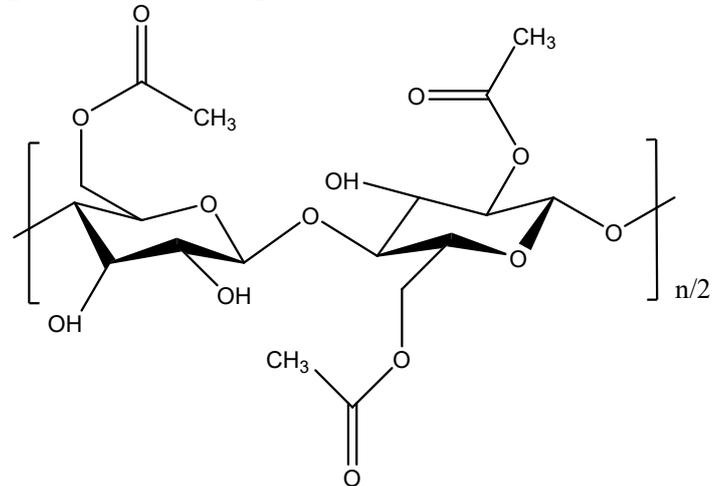
Microesferas ocas de lignina com ureia encapsulada foram preparadas pelo método de evaporação do solvente. O tamanho médio das partículas foi de 1 μm e o perfil de liberação apresentou 90% da ureia liberada nas primeiras 4 horas e o restante nas 20 horas seguintes [12]. A ureia foi reticulada com quitosana e acrilamida sob a técnica de copolimerização *in situ* refluxada. O mesmo procedimento foi repetido com dopagem de silicone, antes da reticulação com metileno de acrilamida. As partículas obtidas apresentaram faixa de tamanho entre 200 e

600 nm e o perfil de liberação em água foi acompanhado por 30 dias, com 100% de ureia liberada nesse período. O possível mecanismo ocorre por entumescimento da partícula, seguida pela liberação da ureia por difusão ou pelos poros criados pela dissolução das cadeias poliméricas [21]. Castro-Enríquez et al encapsularam ureia em micropartículas de Gluteína por eletropulverização. O tensoativo dodecilsulfato de sódio (SDS) foi usado na solução precursora, o que facilitou a formação de partículas esféricas. Análises de FTIR mostraram pequenos deslocamentos na frequência e alteração no formato de algumas bandas características, o que sugerem interação mecânica entre a ureia e gluteína. Imagens de MEV mostram uma faixa de distribuição de tamanho das partículas entre 0,6 e 3 µm. Foi avaliado o efeito do pH no perfil de liberação, usando método colorimétrico para quantificação. Os testes mostraram liberação de 100% da ureia encapsula em 3 horas para pH 4, enquanto que para pH 7 e 10, a liberação total ocorreu após 11 h [17]. Ureia encapsulada, para complemento alimentar de bovinos, foi preparada pelo gotejamento de uma solução aquosa de ureia em cera de carnaúba fundida, na presença de surfactante. O material obtido da emulsão foi liofilizado e, posteriormente, em estufa de aquecimento. Depois de seco foi triturado mecanicamente e separados por granulometria. Os grãos foram analisados por espectroscopia FTIR, análise térmica e MEV, enquanto que o perfil de liberação no rumem foi determinado por análise titrimétrica. O perfil de liberação de partículas <600 µm não apresentaram diminuição na taxa de liberação da ureia, que ocorreu em poucos minutos. Entretanto, nas partículas >600 µm ocorreu liberação mais lenta, em aproximadamente 4 h [15].

1.1.2 Acetato de celulose

Celulose, um biopolímero natural, e seus derivados são materiais amplamente empregados, devido a sua abundância, baixo custo de obtenção, biodegradabilidade e baixa toxicidade. O acetato de celulose (CA), apresentado na Figura 3, é obtido da esterificação da celulose com anidrido ou cloreto acético e é usado, tradicionalmente, em filtros de cigarro, na indústria têxtil, em filmes fotográficos, em fitas e rótulos e extrusão e moldagem, sendo responsável pela movimentação de mais de US\$ 3.81 bilhões em 2017, com expectativa de expansão nos anos seguintes [38].

Figura 3 - Estrutura química do acetato de celulose.



O CA também tem sido usado em materiais cujas propriedades submicrométricas são exploradas. Graças a aplicação de técnicas de processamento, os materiais produzidos por diferentes formulações e metodologias, permitem a obtenção de diferentes características morfológicas, permitindo diversificadas aplicações. Dentre essas podemos destacar a fabricação de membranas de filtração ^[39], material adsorvente para remoção de metais ^[40], encapsulamento de drogas ^[41, 42] e aditivos ^[43], suporte para cultura de células e tecidos, impressões 3D ^[44, 45], fabricação de circuitos eletrônicos.

Tian *et al* produziram membranas de acetato de celulose através de fibras obtidas por eletrofição e testaram a capacidade de adsorção e dessorção de metais pesados, Cu^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , sendo observado alta seletividade para íons mercúrio ^[46]. Da mesma forma, fibras têxteis de acetato de celulose foram utilizadas para remoção seletiva de Au^{3+} , podendo ser aplicadas como método de separação ^[47]. Ainda para aplicação como adsorvente, um nicotinato de acetato de celulose foi preparado e posteriormente eletrofiado, resultando num material com alta capacidade de remover rodamina em solução ^[48].

Beikzadeh e colaboradores produziram nanofibras de acetato de celulose obtidas por eletrofição com óleo essencial de murta de limão encapsulado. A liberação controlada do soluto permitiu alta eficiência na atividade antimicrobiana, mesmo que a fração máxima liberada tenha sido baixa ^[49]. A eletrofição de uma emulsão de acetato de celulose com eugenol

encapsulado, produziu nanofibras com efeito contra ácaro, entretanto, a cinética de liberação não foi avaliada [50].

É possível encontrar na literatura uma quantidade considerável de trabalhos estudando a formação de fibras de acetato de celulose por eletrofiação [42, 43, 49, 50], onde, o uso de misturas binárias de solventes tem sido uma abordagem interessante [51]. Entretanto, uma quantidade bem menor de trabalhos investigando a formação de micropartículas também foi observado. Assim, se percebe uma lacuna no estudo de formação das partículas de CA por eletropulverização, principalmente com avaliação dos parâmetros de processo e de solução, e ainda precisa ser melhor investigado.

1.1.3 Processos eletrohidrodinâmicos: Eletrofiação e Eletropulverização

Mesmo que os processos eletrohidrodinâmicos já fossem conhecidos há séculos e terem aplicações relevantes, na produção de fios em indústrias têxteis e na espectrometria de massa com ionização por eletropulverização (ESI-MS) [52], foi a partir de 1995 que despertou interesse na comunidade científica como técnica para produção de fibras e partículas poliméricas. Doshi e Reneker obtiveram fibras contínuas de PEO, com diâmetro entre 0,05 e 5 μm , através da eletrofiação de solução aquosa do polímero [53], abrindo enorme possibilidades no desenvolvimento de novos materiais para diferentes aplicações [54]. Isso provocou um aumento exponencial no número de publicações sobre eletrofiação e eletropulverização, acompanhado pelo desenvolvimento de acessórios e metodologias.

A escolha do polímero é determinante para se obter materiais com características apropriadas à aplicação desejada. A mesma metodologia de eletropulverização pode ser aplicada, por exemplo, para encapsular um fármaco em micropartículas de PVA, onde a liberação ocorreu em uma hora, ou em micropartículas de PLGA [55], com liberação do fármaco durante 41 dias.

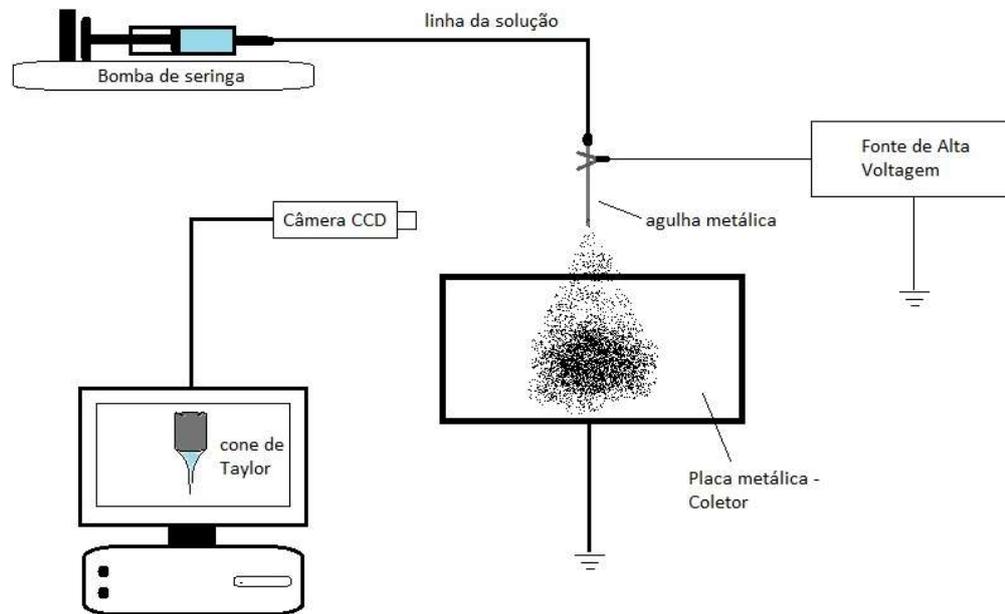
O desenvolvimento de acessórios também permitiu avanço na arquitetura dos materiais obtidos por processos eletrohidrodinâmicos. O uso de sistemas com duas ou três agulhas, chamados coaxial e triaxial, respectivamente, onde são acomodadas uma dentro da outra e conectadas individualmente a soluções de diferentes polímeros, permite produzir partículas

com diversas camadas ^[56, 57]. As características do material são controladas pelas propriedades dos polímeros empregados e a ordem de distribuição nas camadas.

Em um evento eletrohidrodinâmico, a interface entre um líquido condutor e um meio isolante (normalmente ar ou vácuo) é carregada eletricamente além de um determinado nível crítico, tornando-se instável e evoluindo, a partir de uma forma geralmente arredondada, para várias formas cônicas notavelmente estáveis, chamadas cones de Taylor. A perda inicial de estabilidade pode ser prevista pela análise linear de um líquido infinitamente condutor, sob um ambiente carregado por um campo externo uniforme ^[58, 59], bem como para uma gota carregada em um ambiente livre de campo ^[60]. Uma vez que a instabilidade surge, as novas interfaces com características cônicas geralmente se formam.

A técnica de eletropulverização requer como equipamento básico, uma seringa contendo a solução que passa através de um capilar (agulha), sendo a taxa de fluxo controlada por uma bomba, como pode ser visto na Figura 4. Uma fonte de alta voltagem é conectada a agulha e cria-se um forte campo elétrico entre ela e o coletor aterrado, o que deforma a gota. Quando a tensão elétrica é suficientemente alta para superar a tensão superficial, a solução forma um jato cônico e eventualmente se quebra em gotículas. Uma vez que a gotícula se desloca em direção ao coletor, o solvente é evaporado e partículas sólidas são depositadas no coletor ^[58, 59].

Figura 4 -Representação esquemática de um sistema de eletropulverização.



A eletropulverização tem as seguintes vantagens em relação aos pulverizadores mecânicos convencionais:

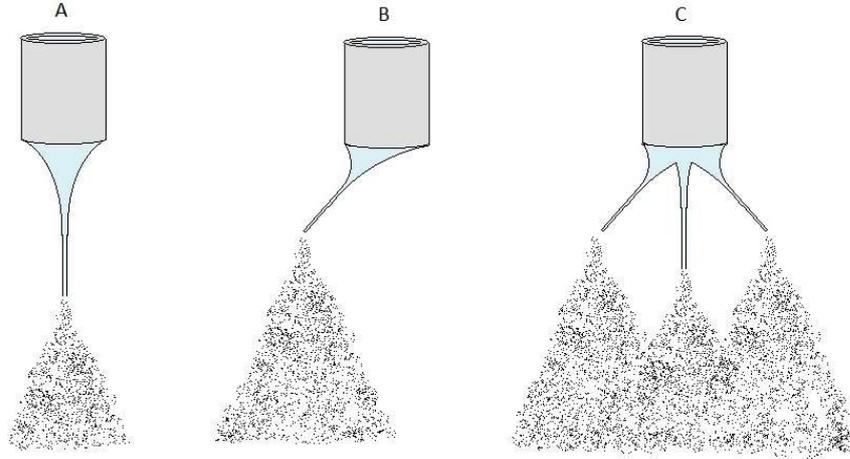
1. O tamanho da gota é menor que o disponível a partir de atomizadores mecânicos convencionais e pode ser menor que $1 \mu\text{m}$.
2. A distribuição de tamanho das gotículas é geralmente estreita, com pequeno desvio padrão, que permite a produção de partículas de tamanho quase uniforme.
3. As gotículas carregadas são auto dispersantes no espaço (devido à sua repulsão mútua), resultando também na ausência de coagulação de gotículas.
4. O movimento de gotículas carregadas pode ser facilmente controlado (incluindo deflexão ou focagem) por campos elétricos.
5. A eficiência de deposição de um pulverizador carregado em um objeto é uma ordem de magnitude maior do que para gotículas não carregadas.

Muitos modos de pulverização são descritos na literatura, dependendo da forma do menisco formado na saída do capilar, do padrão de movimento do jato e da maneira que as gotículas se desintegram. Estes modos podem ser agrupados em duas categorias principais ^[61]:

- **Modos de gotejamento:** são característicos por apenas fragmentos de líquido serem ejetados diretamente do bico capilar; esses fragmentos podem ser na forma de grandes gotas regulares (modo de gotejamento), gotas finas (modo de micro gotejamento), gotas alongadas (modos de *spindle* ou *multispindle*), ou às vezes, fragmentos de líquido irregulares. A uma certa distância da saída do bico, no entanto, esses fragmentos se contraem em gotículas esféricas.
- **Modos de jato cônico:** neste caso, o líquido é alongado em um jato longo e fino, que pode ser suave e estável ou pode se mover de qualquer maneira regular. Por exemplo, ele pode girar em torno do eixo capilar (modo de precessão) ou oscilar em seu plano (modo oscilante). Às vezes, alguns pequenos jatos na circunferência do capilar também podem ser observados.

A Figura 5 mostra exemplos de cones estacionários de Taylor sob uma vasta gama de regimes, muitos dos quais foram classificados [62-64]. Todos permanecem incompletos e até mesmo mal compreendidos, mas uma literatura considerável se acumulou para o modo jato cônico. Neste modo, um jato constante passa continuamente pelo ápice do cone, eventualmente produzindo um borrifo constante de gotas carregadas, a eletropulverização. Este modo de jato estável não é apenas o mais conhecido, mas também o menos complicado de analisar e, de longe, o mais útil na prática. Cones de Taylor de líquidos altamente condutores oferecem o único método conhecido para produzir jatos de submicrométricos e nanométricos (até um diâmetro de cerca de 10 nm). Por outro lado, o limite de baixa condutividade é de interesse teórico relativamente modesto, já que o jato se torna espesso e pouco diferenciado do menisco formado pelo modo de gotejamento. O cone e o jato deixam de ser singulares, e uma série de parâmetros, que pouco ou nada contribuem à alta condutividade, afetam o comportamento de uma forma ainda desconhecida. Os líquidos com baixa condutividade também são de interesse prático limitado porque existem vários esquemas alternativos e geralmente mais simples para produzir jatos espessos. [65]

Figura 5 - Ilustração do Modo jato cônico (A), jato cônico distorcido (B) e multijatos (C).



[adap. Jaworek, A.T. Sobczyk, 2008]^[61]

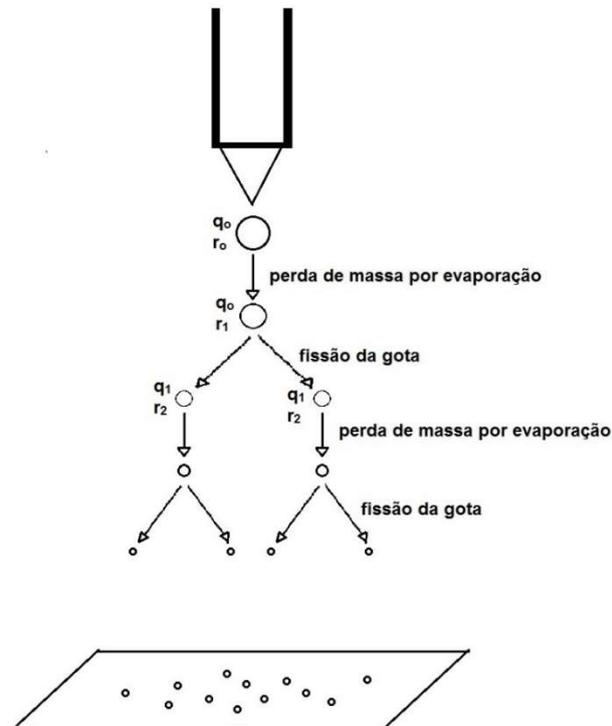
Considerando o caso mais frequentemente estudado, onde uma gota carregada com uma carga fixa q_0 e um raio r_0 (Figura 6), decresce lentamente devido à evaporação do solvente até atingir um raio crítico, $r < r_0$, no qual a forma esférica perde estabilidade devido ao aumento da densidade de carga na gota (lei limite de Rayleigh) e:

$$q_0 = q_r = 8\pi(\epsilon_0\gamma r^3)^{1/2} \quad (1)$$

onde ϵ_0 , γ e r são, respectivamente, permissividade elétrica no vácuo, tensão superficial e o raio da gota. Ao atingir esse limite a gota se divide por repulsão, formando gotas menores e passa então para uma carga $q_2 < q_1$, onde a gota em queda torna-se esférica novamente, agora com um raio r_2 . O processo de fissão da gota pode continuar ocorrendo durante todo tempo de voo, até que a carga é perdida totalmente no coletor ^[60].

A formação e o tamanho das gotículas podem ser controlados através da taxa de fluxo do líquido, da tensão no bocal capilar, do diâmetro do capilar e dos parâmetros da solução (condutividade, tensão superficial, viscosidade). O fato de as gotículas serem carregadas eletricamente, facilita o controle de seu movimento (incluindo a deflexão e a focagem) por meio de um campo elétrico, onde são auto dispersantes no espaço, resultando também na ausência de coagulação de gotículas. A eficiência de deposição sobre um objeto é maior com um *spray* carregado do que com um *spray* não carregado.

Figura 6 - Representação esquemática do processo de fissão das gotículas carregadas, explicada pela lei limite de Rayleigh.



[adap. Rayleigh, 1882]^[60]

A solução pode ser atomizada eletricamente em um modo específico, apenas numa faixa limitada de valores desses parâmetros ^[45], e precisa ser conhecida para controlar as propriedades do material obtido. O efeito de alguns parâmetros já é consenso entre os pesquisadores da área, como por exemplo condutividade, concentração do polímero ^[66] e fluxo da solução ^[67, 68]. Outras propriedades, como massa molar do polímero, tensão superficial ^[69] e viscosidade ^[70], influenciam não apenas na distribuição de tamanho, mas também no tipo de morfologia (partículas e/ou fibras).

Vários autores contribuíram para estabelecer as taxas de fluxo mínimas para manter um cone de Taylor estável, e as leis de escala para determinar o tamanho de gota na eletropulverização no modo jato cônico. Fernandez de la Mora & Loscertales, 1994 ^[71] e Ganancalvo et al. (1997) ^[72] sugeriram a seguinte expressão matemática para o fluxo mínimo, sendo

$$Q_{min} \sim \frac{\tau\gamma}{\rho} = \frac{\varepsilon\gamma}{\rho\kappa} \quad (2)$$

onde ρ , ε , e κ são densidade, constante dielétrica e condutividade elétrica do líquido, e τ é a taxa de relaxação elétrica definido como:

$$\tau = \frac{\varepsilon\varepsilon_0}{\kappa} \quad (3)$$

e

$$Q_{min} = (\varepsilon - 1)^{1/2} Q_0 \quad (4)$$

onde Q_0 é a taxa de fluxo característico e é definido como:

$$Q_0 = \frac{\gamma\varepsilon_0}{\rho\kappa} \quad (5)$$

Uma variedade de estudos experimentais mostrou que a gota média (ou diâmetro do jato) pode ser controlada principalmente através da condutividade elétrica, κ , do líquido e da taxa de fluxo, Q [73, 74]. Para líquidos altamente condutores ($\kappa > 1.10^{-5}$ S/m), Fernandez de la Mora e Loscertales [71] forneceram a lei da escala do diâmetro médio da gota, onde,

$$d = G(\varepsilon)r \quad (6)$$

$$r = \left(\frac{\varepsilon\varepsilon_0 Q}{\kappa}\right)^{1/3} \quad (7)$$

onde r é o tamanho da gota característico e Q é a taxa de fluxo do líquido escoado através do jato. O tamanho médio da gota é dimensionado na lei de escala com r , e a constante de proporcionalidade $G(\varepsilon)$ é expressa em uma forma diferente como na Equação abaixo [72]:

$$G(\varepsilon) = 1,66\varepsilon^{-1/6} \quad (8)$$

$G(\varepsilon)$ é uma função adimensional de ε , e também é afetada pelo seguinte parâmetro de viscosidade:

$$\Pi_\eta = (\gamma^2 \rho \tau)^{1/3} / \eta \quad (9)$$

onde Π é o parâmetro de viscosidade adimensional e η é a viscosidade. Sabe-se que a lei de escala é válida para líquidos de baixa viscosidade para os quais os valores do parâmetro de viscosidade estão entre 0,1 - 1,0 cpoise [71].

Ganan-Calvo (1997) [72] também apresentou uma nova escala de tamanho de gota que é igual a

$$d = 2,27\pi^{-2/3} Q^{1/2} \left(\frac{\rho\varepsilon_0}{\gamma\kappa}\right)^{1/6} \quad (10)$$

Por outro lado, Hartman et al. (2000) ^[75] sugeriram um escalonamento teórico do tamanho da gota e verificaram a relação do tamanho com a taxa de fluxo de líquido experimentalmente.

$$d \sim \left(\frac{\rho \varepsilon_o Q^3}{\gamma \kappa} \right)^{1/6} \quad (11)$$

Ganan-Calvo (1999) ^[76] também propôs uma escala universal de tamanho de gota a partir de seus resultados experimentais obtidos.

$$d = 2,9 d_o (Q/Q_o)^{1/2} \quad (12)$$

onde,

$$d_o = (\gamma \varepsilon_o^2 / \pi^2 \kappa^2 \rho)^{1/3} \quad (13)$$

Na maioria desses trabalhos, são empregados líquidos puros ou soluções iônicas e durante o processo de evaporação, muitas das propriedades, como tensão superficial e viscosidade, se mantem constantes durante o processo. Mas na evaporação do solvente em soluções poliméricas, ocorre variação de algumas propriedades e provoca desvios significativos entre os valores obtidos experimentalmente e os calculados através da aplicação das leis de escalas, sendo necessário mais desenvolvimento.

A escolha do solvente é uma fase fundamental no processo de eletropulverização, pois a taxa de evaporação do solvente define o tempo que as cadeias poliméricas terão para se difundir dentro da gotícula, durante a solidificação rápida ^[77]. Portanto, a morfologia da superfície das partículas geradas é altamente dependente das propriedades físico-químicas do solvente. A solução de um polímero em um solvente com baixa taxa de evaporação, resulta em partículas menores, mais densas e com superfície mais lisa. Em contraste, solventes com alta pressão de vapor e, conseqüentemente, taxa de evaporação mais rápida, podem resultar na formação de superfícies texturizadas, altamente porosas e estruturas ocas. O grau de acetilação do acetato de celulose pode ser controlado, atribuindo diferentes parâmetros de solubilidade ao material e permitindo o uso de uma grande faixa de solventes, apresentando assim características adequadas para a aplicação em processos de atomização eletrohidrodinâmica ^[78].

Smeets et al (2017) ^[79] estudaram uma série de polímeros e verificaram que um ambiente estável era extremamente importante para reproduzir os resultados e que parâmetros de formulação foram fatores determinantes para manter a eletropulverização no modo jato

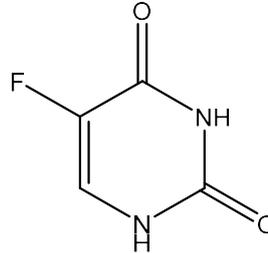
cônico estável. O controle da porosidade de fibras e partículas também foi estudado através de um sistema de solventes binários. A rápida evaporação do solvente dá origem à separação local de fases e às regiões ricas em solvente transformadas em poros durante o processo de evaporação [51]. Foi verificado ainda que a morfologia das partículas é afetada também por parâmetros do processo, como tensão superficial, condutividade e vazão da solução, tensão aplicada e distância agulha-coletor [69].

Outros trabalhos são facilmente encontrados na literatura, trazendo estudos sobre o efeito desses parâmetros, com diferentes formulações e configurações para produzir partículas de diversos materiais. Entretanto, o processo de produção de micropartículas de CA por eletropulverização, ainda são divergentes e pouco estabelecidos na literatura. [67, 80]

1.1.4 5-Fluorouracil

O 5-fluorouracil ou 5-fluoro-2,4-pirimidinediona (5-FU) é um análogo da pirimidina com atividade antimetabólica e sua estrutura química é apresentado na Figura &. Uma possível explicação para essa atividade é que o 5-FU inibe a timidina sintase, que está associada à conversão da uridina em timidina, que suprime a síntese de ácidos desoxirribonucléicos, sendo usado para tratar uma variedade de cânceres [81]. O 5-FU é normalmente administrado por via oral, na água potável ou por via intravenosa várias vezes ao dia. A vida útil do 5-FU no sangue e nos tecidos do corpo é muito curta, limitada a minutos, e o 5-FU tem efeitos colaterais tóxicos [82]. Devido à sua estrutura, o 5-FU pode ser incorporado em RNA e DNA. Também pode prejudicar o metabolismo dos nucleotídeos, o que acaba levando à citotoxicidade e morte celular. As principais desvantagens do uso de 5-FU incluem a não especificidade que leva à toxicidade sistêmica, bem como sua biodisponibilidade muito baixa e meia-vida plasmática curta. Isso leva ao uso de altas doses, resultando em efeitos colaterais. O encapsulamento de compostos hidrofílicos como o 5-FU dentro de polímeros hidrofóbicos biodegradáveis apresenta um sério desafio por causa do impulso termodinâmico para esses medicamentos [83].

Figura 7 - Estrutura química da 5-Fluorouracil.



Li e colaboradores utilizaram micropartículas de quitosana (CS) para encapsular simultaneamente 5-FU e Leucovorina (LV) e observaram que a quantidade inicial dos dois fármacos teve grande efeito no carregamento do fármaco e na eficiência de encapsulação, potencial zeta e tamanho de partícula das nanopartículas de CS. A liberação cumulativa de 5-FU diminui com o aumento da concentração inicial de 5-FU e diminuição da concentração inicial de LV. Um padrão de liberação semelhante também é observado com a liberação cumulativa de LV, indicando que o perfil de liberação dos fármacos pode ser modulado pela variação dos parâmetros de preparação [81]. Outro grupo de pesquisadores utilizaram múltiplas emulsões para encapsular 5-Fu em nanocapsulas de PLGA com nanopartículas de magnetita dispersas onde foi observado a influência de alguns parâmetros de processamento importantes, como concentração de PLGA, carga inicial de 5-FU e concentração de poli (álcool vinílico) no conteúdo da droga, eficiência de encapsulação e cinética de liberação de droga *in vitro* foi investigada e otimizada. O conteúdo do fármaco e a eficiência de encapsulação das nanocápsulas magnéticas foram 4–7% em peso e 60%–80%, respectivamente, e as nanocápsulas demonstraram liberação controlada de 5-FU a 37°C em uma solução tampão. Todas as amostras exibiram uma liberação rápida no estágio inicial mostrando uma estreita dependência dos parâmetros de formulação [82]. Samy e colaboradores prepararam nanopartículas de CS carregadas com 5-FU, empregando a técnica de gelificação iônica e usando três pesos moleculares diferentes de CS com o polifosfato de sódio como agente reticulante. A liberação *in vitro* de 5-FU de formulações selecionadas exibiu liberação sustentada das nanopartículas, onde uma liberação mais lenta foi observada quando o CS de peso molecular mais alto foi usado. O estudo da cinética de liberação da droga revelou que a liberação de 5-FU de nanopartículas de quitosana seguiu um padrão de difusão controlada [83].

1.1.5 Modelos de liberação

O transporte do princípio ativo, a partir de sistemas de liberação, envolve várias regras físicas e químicas, o que dificulta a atribuição de um modelo matemático adequado aos processos ocorridos. Entretanto, existem alguns modelos desenvolvidos e que são aplicados com o intuito de entender a cinética de liberação e são apresentados a seguir.

Modelo de ordem zero

A liberação do soluto, a partir da forma de dosagem, pode ser representado pela equação:

$$M_t/M_\infty = k_o \cdot t \quad (15)$$

M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , M_∞ é a quantidade total de soluto encapsulado e k_o é a constante de ordem zero.

Assim, a cinética de ordem zero define o processo de liberação constante do soluto, a partir de um sistema de liberação e o nível da substância permanece constante durante todo o processo. Para estudar os dados da cinética a partir do estudo de dissolução *in vitro*, a liberação cumulativa é avaliada em função do tempo, onde é possível verificar se a liberação do soluto segue ou não a cinética de ordem zero através do valor do coeficiente de determinação (R^2).

Modelo de primeira ordem

A liberação do soluto que segue a cinética de primeira ordem pode ser representada pela equação:

$$M_t/M_\infty = 1 - e^{(-k_1 \cdot t)} \quad (16)$$

k_1 é a constante de velocidade de primeira ordem, expressa por unidade de tempo. Por isso, pode ser definido como o processo de primeira ordem, aquele cuja taxa é diretamente proporcional à concentração do princípio ativo no sistema, isto é, quanto maior a concentração, mais rápida a liberação [84].

Por isso, para estudar os dados da cinética de liberação, obtidos a partir do estudo de dissolução *in vitro*, é possível construir um gráfico logarítmico da fração do soluto remanescente em função do tempo, onde é possível verificar se a liberação do soluto segue ou não a cinética de primeira ordem através do valor do coeficiente de determinação (R^2).

Modelo de Higuchi

A liberação de um soluto, a partir de um sistema de entrega, na maioria das vezes envolve dissolução e difusão. Diversos modelos de equações matemáticas descrevem a dissolução e/ou liberação do princípio ativo.

Na era moderna das formulações orais de liberação controlada, a "equação de Higuchi" tornou-se uma importante equação cinética por si só, como evidenciado pelo emprego de estudos de dissolução de fármacos que são reconhecidos como um elemento importante no desenvolvimento da entrega de medicamentos. Hoje, a equação de Higuchi é considerada uma das equações de liberação controlada mais usadas e mais conhecidas.

Definindo como as dimensões de raio e ramificação dos poros e canais na matriz e depois de simplificações, a equação de Higuchi ^[85] pode ser representada na forma simplificada

$$M_t/M_\infty = k_H t^{1/2} \quad (17)$$

onde, k_H é a constante de dissolução de Higuchi. Os dados obtidos são *plotados* como percentual cumulativa do fármaco liberado em função da raiz quadrada do tempo. Portanto, o modelo simples de Higuchi resultará em um gráfico linear M_t/M_∞ versus $t^{1/2}$ com gradiente, ou inclinação, igual a k_H .

Portanto, se o coeficiente de correlação é maior, pode-se interpretar que o principal mecanismo de liberação do fármaco é o mecanismo de liberação controlada por difusão.

É importante notar que algumas suposições são feitas neste modelo de Higuchi. Essas suposições são:

- i. a concentração inicial do fármaco no sistema é muito superior à solubilidade da matriz
- ii. condições perfeitas de *sink* são mantidas
- iii. A difusividade do medicamento é constante e
- iv. O inchaço do polímero é insignificante. As condições *sink* são alcançadas garantindo que a concentração do fármaco liberado no meio de liberação nunca atinja mais de 10% de sua solubilidade de saturação.

Os modelos acima, apresentam equações bastante semelhantes, onde a ordem da reação é um parâmetro que depende do mecanismo que a difusão ocorre, sendo classificada em três categorias ^[86]:

Caso I (difusão Fickiana): quando a taxa de difusão é muito mais lenta que o tempo de relaxação da cadeia polimérica. Esse tempo de relaxação é o tempo que a cadeia leva para se acomodar, ou seja, entrar em equilíbrio com a presença do soluto ou do solvente. Essa nova configuração, devido à acomodação da cadeia, faz surgir a chamada frente de sorção no polímero.

Caso II: nesse caso a difusão é muito mais rápida se comparado com o processo de relaxação das cadeias, que ocorrem simultaneamente. É caracterizado pela formação da frente de sorção, que separa o núcleo vítreo da região expandida, e pelo surgimento de forças de compressão e tração entre estas duas regiões.

Caso III (Difusão anômala ou não-Fickiana): ocorre quando os tempos da difusão e da taxa de relaxação das cadeias são comparáveis. Nesse caso, a sorção e o transporte de moléculas são afetados pela presença de microcavidades pré-existentes na matriz polimérica.

Para sistemas que obedecem a lei de difusão Fick, a ordem da reação é igual a 0,5. Para a difusão anômala, o valor está compreendido entre 0,5 e 1,0 e as liberações de primeira ordem corresponde ao Caso II.

Modelo de Weibull

A equação empírica descrita por Weibull foi também adaptada ao processo de dissolução/liberação. Ela pode ser aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas de dissolução e tem sido largamente utilizada nestes estudos ^[87]. Este modelo é, por vezes, também conhecido como modelo de Rosin-Rammler-Sperling-Weibull.

Quando aplicado a dissolução de dosagem, a Equação 18 expressa o acúmulo de fração do fármaco em solução:

$$\log(-\ln(1 - M_t)) = \beta \log t - \log a \quad (18)$$

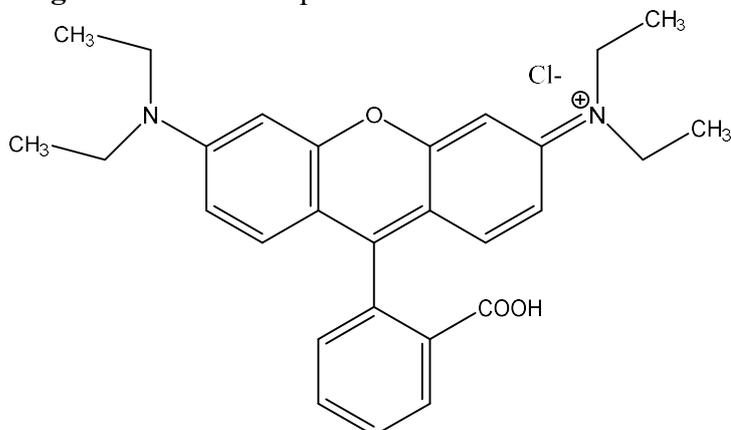
onde β e a são conhecidas como constantes de Weibull e se referem ao parâmetro de forma e escala do tempo, respectivamente.

1.1.6 Rodamina-B

Nos diversos setores industriais são utilizadas substâncias na confecção de seus produtos para fornecer aos consumidores melhor condição de acabamento, sabor, entre outros. Nestas indústrias são gerados efluentes com alta carga de contaminantes, como os corantes, que comprometem as condições da água dos rios onde são descartados ^[88]. Conseqüentemente, a legislação ambiental fica, cada vez mais, rigorosa em suas normas e leis. A existência dos corantes nas águas altera o ecossistema, pois impedem a incidência da luz solar no meio aquático, além de serem cancerígenos e mutagênicos. Sendo assim, a remoção da coloração das águas é um dos principais objetivos nos tratamentos de qualidade das águas

A Rodamina B ou cloreto de 9-(2-carboxifenil-6-dietilamino-3-xantenilideno-dietilamonio (fig. 8) é um corante catiônico altamente solúvel em água, pertencente à classe dos xantenos, sendo aplicado em indústrias de tingimento de ágatas, indústria de alimentos para animais, indústrias têxteis, como traçador fluorescente em água e na produção de cartuchos de impressoras a jato e a laser. A sua toxicidade está associada às irritações em olhos, vias respiratórias e peles de animais e seres humanos, apresenta carcinogenicidade e neurotoxicidade ^[89]. Alguns procedimentos convencionais para remover os corantes de água apresentam alto custo e não são totalmente eficientes. Uma das técnicas de descoloração das águas que tem sido promissora para tratamentos de efluentes é o método de adsorção. Este envolve os mecanismos adsorção e troca iônica sendo que, vários fatores influenciam o processo, tais como: temperatura, área superficial, propriedades do adsorbato, propriedades do adsorvente, pH, potencial de carga zero, equilíbrio das espécies, etc. Entre as suas vantagens estão custo baixo, flexibilidade e simplicidade de projeto e facilidade de manuseio

Figura 8 - Estrutura química do corante Rodamina-B.



Han e colaboradores sintetizaram polímeros nanoporosos por copolimerização de divinilbenzeno e 1-vinilimidazolato e usaram para adsorver Rodamina B a partir de solução aquosa. O material obtido exibiu uma grande área de superfície, grande volume de poro e natureza oleofílica, o que é benéfico para a adsorção de corante orgânico. Para estudar o comportamento de adsorção do copolímero para a remoção de RhB em detalhes, foram avaliados os efeitos do valor do pH, dosagem do adsorvente, tempo de contato e temperatura. Os resultados indicaram que a capacidade máxima de adsorção do adsorvente para Rodamina-B a 25°C foi 260,42 mg/g ^[90].

Wang e colaboradores produziram microesferas ocas de poli (divinilbenzeno-co-cloreto de vinilbenzila) (HCPs) para uso como adsorvente para remoção de Rodamina-B de soluções aquosas. Os resultados indicam que a porosidade dos pode ser facilmente ajustada e as microesferas ocas são favoráveis para a rápida transferência de massa de RB nos canais de poros; conseqüentemente, o equilíbrio de adsorção pode ser alcançado rapidamente. Além disso, as microesferas ocas são úteis para aumentar a capacidade de equilíbrio. A adsorção de RB mostra que HCPs-5% possui a melhor capacidade (1400 mg/g) e tempo de equilíbrio aceitável (60 min) ^[91].

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVOS

Preparar e caracterizar micropartículas de acetato de celulose por eletropulverização e avaliar seu potencial para encapsulamento de ureia ou 5-Fluorouracil para liberação lenta e como adsorvente do corante catiônico Rodamina-B.

2.1.1 Objetivos específicos

Investigar a relação entre a morfologia das partículas (forma e distribuição de tamanho) com a proporção de cossolventes na mistura binária, a concentração do polímero, a distância do coletor, a voltagem na agulha e o fluxo da solução, através de imagens de MEV.

Caracterizar as micropartículas obtidas por eletropulverização com e sem ureia, através de MEV, FEG, FTIR, DSC e BET.

Determinar o perfil de liberação *in vitro* de ureia encapsulada em micropartículas de acetato de celulose, utilizando espectroscopia UV-VIS.

Investigar o mecanismo de liberação da ureia, através da aplicação de modelos cinéticos aos dados obtidos dos perfis de liberação.

Estudar o efeito da adição de PEO na formação das partículas através da imagem de MEV.

Investigar o potencial de encapsulamento de compostos hidrossolúveis em micropartículas de CA produzidas por eletropulverização, através de encapsulamento do 5-Fluorouracil e seu perfil de liberação *in vitro*, utilizando espectroscopia de fluorescência.

Investigar o potencial das micropartículas de CA de remover corante Rodamina B de soluções aquosas.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Materiais

A acetona, N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) usados neste estudo foram adquiridos da Neon. Estes solventes eram de qualidade analítica e usados sem purificação adicional. Acetato de celulose ($M_w = 37$ kDa), grau de substituição (DS) de 2,4, marca Fluka Chemika; tampão fosfato, pH 7,4, marca Nuclear; ureia mineral comercial, com 45% em massa de N, marca Vitaplan, foram os materiais utilizados, sendo purificado apenas a ureia, por recristalização em etanol. A quantificação da ureia foi realizada usando um kit comercial Labtest Urea UV®. Em todo trabalho foi usada água ultrapura, grau Milli-Q.

2.2.2 Preparação de soluções

As quantidades adequadas de CA, acetona e cossolventes foram pesadas em balança analítica Lab (Precisa, XB-120A), colocadas em frascos tampados e mantidos sob agitação magnética por 24 h em temperatura ambiente. O efeito do solvente foi testado usando soluções de 8% em peso para misturas binárias de acetona/DMA, acetona/DMF e acetona/DMSO em razões de 4:0, 3:1, 2:1, 2:2, 1:3 e 0:4 (m/m). O efeito da concentração de polímero foi testado usando as soluções de CA em proporções de 6, 8, 10 e 12% em peso usando os sistemas de acetona/DMA e acetona/DMF em uma proporção de 2:1 (m/m), e 6, 7, 8 e 9% em peso usando o sistema acetona/DMSO também em uma proporção de 2:1 (m/m).

Para a preparação das micropartículas de acetato de celulose com ureia foi utilizado o mesmo procedimento descrito acima, porém, com ureia (0,8% m/m) e CA (8% m/m) adicionados ao mesmo frasco e solubilizados em uma mistura binária de solventes de acetona/DMA, acetona/DMF ou acetona/DMSO (2:1). As soluções homogêneas foram utilizadas no processo de eletropulverização para produzir micropartículas de acetato de celulose com ureia encapsulada (UCAM) na proporção de 10:1.

2.2.3 Parâmetros de solução

A condutividade das soluções de polímero foi medida com um condutivímetro ATI Orion (modelo 170). A tensão superficial foi medida pelo método do anel em tensiômetro Krüss (modelo K8). A viscosidade foi medida em reômetro rotacional Thermo Scientific HAAKE

MARS II, com 0,3 mL de solução polimérica em placa com fuso cilíndrico a 6 rpm por 5 min e fenda de 0,1 mm. Todos os valores considerados foram a média de três medidas obtidas a 25 ° C.

Os coeficientes de difusão dos polímeros nas soluções foram obtidos através da análise CONTIN da função de autocorrelação do espalhamento dinâmico de luz (DLS). As medições foram realizadas a 25°C em um sistema compacto ALV (modelo, GCS-3), com resolução angular de 0,025 °, equipado com laser Ne/Ar de 22 mV polarizado linearmente ($\lambda = 632,8$ nm) e multicorrelador digital τ ALV-7004 com um tempo de amostragem inicial de 25 ns.

As soluções foram avaliadas a cada 5°, na faixa de 30° a 150°, e os coeficientes de difusão aparente foram então obtidos a partir da inclinação da função $\Gamma = Dq^2$, onde Γ é um tempo de relaxação e D é o coeficiente de difusão aparente. O vetor de espalhamento, q , é dado pela equação:

$$q = (4\pi n_o) / \lambda \text{ sen } (\theta/2) \quad (19)$$

onde n_o é o índice de refração do meio, λ é o comprimento de onda da luz no vácuo que entra e θ é o ângulo de espalhamento ^[43]. Os coeficientes de difusão foram determinados apenas para as soluções utilizadas na avaliação dos parâmetros do processo e também são apresentados na Tabela 1 com os parâmetros da solução na proporção 2:1 acetona/cossolvente.

Tabela 1. Valores medidos para tensão superficial (γ), condutividade (κ), viscosidade (η), densidade (ρ), coeficiente de difusão (D_o), permissividade relativa (ϵ), parâmetro de solubilidade (δ) e temperatura de ebulição (T_b) de CA 8% em peso em misturas binárias de solventes em uma proporção de 2:1 (peso/peso).

Solvente	γ (N/m)	κ (μ S/cm)	η (mPa.s)	ρ (g/cm ³)	D_o (10^{-15} cm ² /s)	δ	ϵ	$T_{eb.}$ (°C)
Acetona	23,45	126,2	18,33	0,8111	7,45	10,0*	20,6*	56*
Acetona /DMF	29,77	180,8	22,67	0,8661	5,86	12,1*	36,7*	153*
Acetona /DMSO	28,97	262,2	29,30	0,8998	5,31	13,0*	46,6*	189*
Acetona /DMA	29,27	165,6	21,40	0,8626	4,30	11,0*	37,8*	166*

*Esses valores se referem aos solventes puros e foram obtidos na literatura [92].

2.2.4 Processo de eletropulverização

Os experimentos de eletropulverização foram realizados em um eletropulverizador Electro spraying Yflow Professional (modelo 2.0S-500), com agulha de aço inoxidável (0,5 mm de diâmetro interno e 0,8 mm de diâmetro externo) e placa coletora de alumínio (50x50 cm). A faixa de alta tensão foi determinada experimentalmente para o modo jato cônico (faixa 9 - 11 kV), com distâncias agulha-placa coletora de 10, 20 e 30 cm e vazões de solução de 0,25, 0,50, 0,75 e 1,0 mL/h. Todos os experimentos foram realizados com umidade do ar de 45-50% e temperatura ambiente (21-27 ° C) utilizando desumidificadores (ARSEC - 200M3-U). A fim de estabilizar a vazão na voltagem desejada, as partículas foram coletadas somente após 5 a 10 min de operação. As micropartículas foram coletadas em folha de alumínio por 15 min e posteriormente fixadas no *stub* com fita adesiva de carbono, transferidas para um dessecador e mantidas sob vácuo por 72 h.

2.2.5 Caracterização do material

A morfologia das micropartículas foi analisada por microscopia eletrônica de varredura (SEM) em um microscópio JEOL (modelo JSM 5600LV) montado em *stubs* de alumínio e revestidos por uma camada ultrafina de ouro, usando pulverização catódica. A distribuição de tamanho foi medida usando o software de processamento de imagem Image-J.

A análise química do CA e das micropartículas foi realizada por análise espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), em um espectrofotômetro Shimadzu, mod. PRESTIGE 21. As amostras foram preparadas utilizando pellets com 100 mg de brometo de potássio e 3 mg de amostra, com 20 varreduras de 4000 a 400 cm^{-1} . A análise de calorimetria diferencial de varredura (DSC) foi realizada em um calorímetro DSC-50 (Shimadzu, Japão). As amostras (5 mg) foram analisadas de -100°C a 250°C a 10°C por minuto sob atmosfera de nitrogênio (50 mL/min).

A área de superfície específica (SSA) e a distribuição do tamanho dos poros foram determinadas pelo método Brunauer–Emmett–Teller (BET). As amostras foram degaseificadas em um sistema Micromeritics ASAP 2020 a 110°C por 3 h antes da análise por adsorção de N_2 a -196°C . A análise BET foi realizada para uma pressão de vapor relativa de 0,01–0,30 a -196°C . A distribuição do tamanho dos poros foi determinada a partir da dessorção de N_2 a uma pressão de vapor relativa (P/P_0) de 0,01–0,99 de acordo com o modelo BJH.

2.2.6 Perfil de liberação de ureia de micropartículas de CA

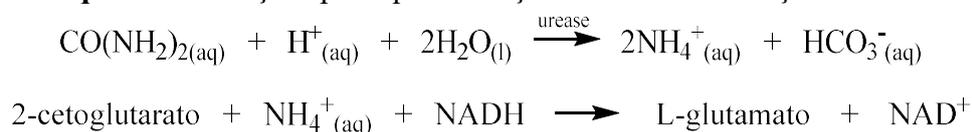
O teste de liberação de ureia foi realizado com 0,5000 g de micropartículas de acetato de celulose com ureia encapsulada (UCAM) dispersos em 2 mL de tampão fosfato pH 7,4 e vertidos em membrana de diálise (*cut-off* 3500 g/mol). O conjunto foi colocado em um Erlenmeyer tampado e 25 mL do tampão de fosfato foram adicionados sob agitação em um agitador. Alíquotas da solução (100 μL) foram retiradas em tempos diferentes ao longo de 26 h a ureia foi quantificada por meio do kit comercial Ureia UV-Labtest®.

O procedimento do teste de liberação de ureia foi baseado em um método enzimático usando cinética de dois pontos^[93] por medida espectroscópica na região do ultravioleta (340 nm) em um espectrofotômetro HP 8452 UV-Vis. As medidas de cada teste foram realizadas em

triplicata. Os dados de tempo de liberação de ureia foram avaliados por meio de quatro modelos cinéticos: ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Weibull.

A ureia é hidrolisada pela urease produzindo os íons amônio e bicarbonato. O amônio reage com o 2-cetoglutarato e um dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH) em uma reação catalisada pela glutamato desidrogenase (GLDH), ocorrendo oxidação do NADH a NAD^+ , conforme apresentado no Esquema 4. A oxidação de NADH a NAD^+ , medida pela diminuição de absorvância em 340 nm, é proporcional à concentração de ureia na amostra.

Esquema 4. Reações para quantificação da ureia em solução.



2.2.7 Encapsulamento e Perfil de liberação de 5-Fluorouracil em micropartículas de CA

Para a preparação das micropartículas de acetato de celulose com 5-FU, ($\text{C}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$), foi utilizado o mesmo procedimento descrito para a preparação das UCAM, substituindo a ureia pelo fármaco. Foi utilizado apenas um sistema solvente, acetona/DMSO. As soluções homogêneas foram empregadas no processo de eletropulverização para produzir micropartículas de acetato de celulose com 2,5% (mm) de 5-FU encapsulado.

O teste de liberação de ureia foi realizado com 0,5000 g de micropartículas de acetato de celulose com ureia encapsulada (UCAM) dispersos em 2 mL de tampão fosfato pH 7,4 e vertidos em membrana de diálise (*cut-off* 3500 g/mol). O conjunto foi colocado em um Erlenmeyer tampado e 25 mL do tampão de fosfato foram adicionados sob agitação em um agitador. Alíquotas da solução (100 μL) foram retiradas em tempos diferentes ao longo de 4 h e o 5-FU foi quantificada por análise espectroscópica de fluorescência, através de curva de calibração com padrão.

2.2.8 Teste de adsorção de Rodamina B em micropartículas de CA

Amostras de micropartículas de CA com 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 mg, foram pesadas e adicionadas a frascos contendo 2 mL de uma solução de Rodamina B, 50 mg/L

e mantidas sob agitação e 25°C. Após 24 h de adsorção as soluções foram centrifugadas e o sobrenadante quantificado por análise espectroscópica na região UV-VIS.

Amostras de micropartículas de CA com 60 mg foram pesadas e adicionadas em frascos contendo 2 mL de uma solução de Rodamina B, 50 mg/L, mantidas sob agitação e 25°C. Após diferentes tempos de adsorção (variando de 20 - 240 min, tomando uma alíquota a cada 20 min), as soluções foram centrifugadas e o sobrenadante quantificado.

Amostras de micropartículas de CA com 60 mg foram pesadas e adicionadas em frascos contendo 2 mL de solução de Rodamina B, com diferentes concentrações (20, 60, 120, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500 mg/L), mantidas sob agitação e 25°C. Após 24 h de adsorção, as soluções foram centrifugadas e o sobrenadante quantificado.

A partir dos dados, foram aplicados os modelos de adsorção de Langmuir^[94] e de Freundlich^[48] e os parâmetros determinados conforme as equações apresentadas a seguir.

Isoterma de Langmuir

A expressão de Langmuir e sua forma linearizada são representadas pelas seguintes equações:

$$q_e = \frac{K_L C_e}{1 + a_L C_e} \quad (20)$$

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L} + \frac{a_L}{K_L} C_e \quad (21)$$

Onde, q_e é a concentração de equilíbrio da fase sólida, ou seja, a quantidade de Rodamida adsorvida por unidade de peso das CAM (mg/g); C_e é a concentração de equilíbrio da fase líquida, ou seja, a concentração de equilíbrio da Rodamina em solução (mg/L); K_L e a_L são constantes de Langmuir encontradas a partir da interceptação e inclinação da reta. A constante a_L está relacionada com a energia livre ou entalpia líquida de adsorção (L/mg) e K_L é a constante de equilíbrio de Langmuir (L/g). A constante Q_L , igual a $\frac{K_L}{a_L}$ (mg/g), é definido como a capacidade de saturação da monocamada, representando a capacidade máxima de adsorção do adsorvente para um determinado adsorvato^[95].

A característica essencial de uma isoterma de Langmuir, relacionada à forma da isoterma, pode ser expressa em termos de um fator de separação constante adimensional,

também chamado de parâmetro de equilíbrio, R_L , que é definido em relação a a_L e a concentração inicial de Rodamina, C_o :

$$R_L = \frac{1}{1+a_L C_o} \quad (22)$$

O valor de R_L indica o tipo de isoterma a ser (i) desfavorável ($R_L > 1$), (ii) linear ($R_L = 1$), (iii) favorável ($0 < R_L < 1$), ou (iv) irreversível ($R_L = 0$). O grau de favorabilidade está geralmente relacionado com a irreversibilidade do sistema, dando uma avaliação qualitativa das interações Rodamina-CAM.

Isoterma de Freundlich

Freundlich desenvolveu uma equação empírica para descrever o processo de adsorção, onde assume que a razão entre a concentração de soluto, C_e (mg/L), elevada à potência $1/n$ e a quantidade desse soluto adsorvido por massa de adsorvente, q_e (mg/g), é constante a uma dada temperatura, conforme apresentado na Equação 23.

$$q_e = K_F C_e^{1/n} \quad (23)$$

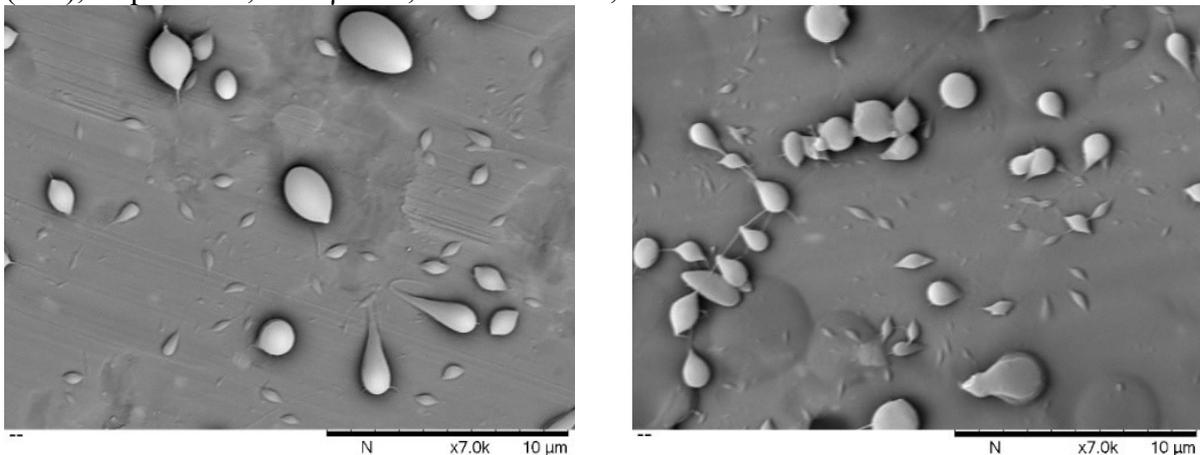
onde, K_F é a constante de equilíbrio de Freundlich (L/g), está relacionada à capacidade de adsorção, enquanto a constante de Freundlich, n , está relacionada à heterogeneidade da superfície que indica se o tipo de isoterma é irreversível ($n = 0$), favorável ($0 < n < 1$) ou desfavorável ($n > 1$). A forma linear da isoterma de Freundlich pode ser obtida tomando o logaritmo de ambos os lados da Equação 23 e os parâmetros de adsorção são obtidos dos coeficientes linear e angular.

$$\log q_e = \log K_F \frac{1}{n} C_e \quad (24)$$

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho de pesquisa foi iniciado com uso do polímero Etil-hidroxietil-celulose, marca Bermocoll E 230FQ ($M_w \approx 330.000$ g/mol), um derivado hidrossolúvel da celulose, característica essa, aparentemente desejada para adicionar ureia à solução polimérica. Entretanto, para obter partículas desse polímero por eletropulverização, as condições do ambiente, principalmente de umidade, não foram adequadas para ocorrer evaporação do solvente durante o tempo de voo, formando apenas uma película de solução sobre o coletor. Para aumentar a taxa de evaporação, foi preparada uma solução de EHEC em uma mistura de água/etanol, 70:30 v/v. O material obtido da eletropulverização dessa solução, foi analisado por MEV e as imagens foram apresentadas na Figura 9, onde observou-se a presença de *beads*, com tamanho entre 1 e 3 μm e formato alongado em uma ou duas extremidades, devido a presença de fibras nanométricas que ligam um *bead* ao outro, formando uma espécie de “colar de pérolas. Entretanto, as fibras finas e *beads* <1 μm , além de indesejados, coalesceram sobre o coletor, indicando novamente que não ocorreu a evaporação suficiente do solvente durante a eletropulverização de soluções de EHEC. Devido a massa molecular do polímero e as diferentes interações presentes, hidrofóbicas e hidrofílicas, resultam numa concentração de entrelaçamento baixa, $c^* < 1,5\%$, o que não favoreceu a formação de partículas, inviabilizando a continuação do trabalho.

Figura 9 - Micrografias obtidas por MEV da solução de água/etanol (30:70) de EHEC 1,3 % (m/v), de polímero, com $\gamma = 30,9$ N/m e $\kappa = 19,8 \cdot 10^{-3}$ S/m.

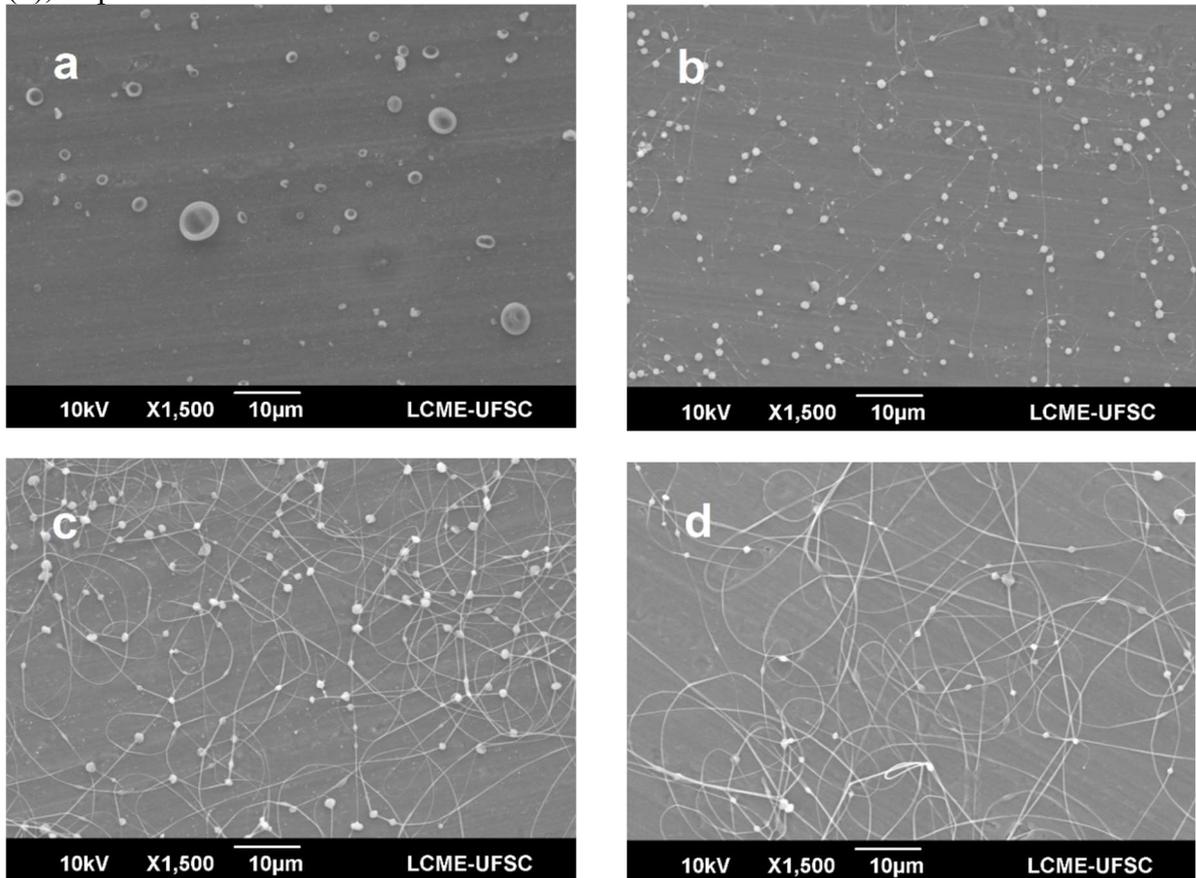


Dentre os polímeros disponíveis, que satisfizessem as propriedades de massa molar e solubilidade, bem como custo e biodegradabilidade, o acetato de celulose foi considerado a alternativa mais promissora para produzir partículas por eletropulverização.

A acetona é um bom solvente para CA e a constante dielétrica é alta o suficiente para processos eletrohidrodinâmicos, mas é impraticável devido a sua rápida evaporação, que causa entupimento constante da agulha. Este fenômeno, embora indesejado, é comum em experimentos de eletrofiação, especialmente quando um solvente com alta volatilidade é usado [96]. Uma solução de acetato de celulose em acetona foi eletropulverizada, onde algumas poucas partículas foram coletadas antes do entupimento da agulha e as imagens de MEV estão apresentadas na figura 10a.

A literatura descreve a metodologia para obtenção de fibras de CA por eletrofiação, utilizando como solvente uma mistura de acetona/água (4:1). Para evitar o entupimento da agulha e aumentar a solubilidade da ureia, foi avaliado o efeito da adição de água à solução de CA, nas proporções de 5, 10 e 15 %, e as micrografias do material obtido por eletropulverização estão apresentadas nas figuras 10b, 10c e 10d, respectivamente. Observou-se a formação de partículas com algumas poucas fibras com 5 % de água na solução, entretanto, o entupimento da agulha ocorreu com frequência. Com 10 % de água, não ocorreu mais a formação de partículas, mas beads unidos por curtas seções de fibra, com ocasionais entupimentos da agulha. Quando 15% de água é adicionado à solução polimérica, foi observada a formação de beads unidos por longas seções de fibras, diminuindo a densidade de beads, quando comparada a amostra anterior e o processo de eletrofiação se torna predominante. O CA é insolúvel em água, mas a acetona promove a abertura das cadeias, possivelmente, permitindo interações entre os grupos hidroxilas do polímero com as moléculas de água. Isso provoca o aumento do volume dos agregados e, conseqüentemente, a aproximação das cadeias, o que permite interação entre elas.

Figura 10 - Micrografias obtidas por MEV das partículas produzidas por eletropulverização da solução de CA em acetona (a) e em soluções de acetona com 5, 10 e 15 % de água, (b), (c) e (d), respectivamente.



Diante desses resultados, foi descartada a hipótese de obter partículas de acetato de celulose por eletropulverização, quando misturas de acetona e água são usados como solvente.

Misturas binárias de solventes têm sido empregadas com sucesso para obtenção de fibras de acetato de celulose ^[96]. Dessa forma, foram selecionados DMA, DMF e DMSO para avaliar o efeito sobre a formação das partículas, quando utilizados como cossolventes numa mistura binária com acetona, devido às características físico-químicas adequadas para processos eletrohidrodinâmicos, mas com taxas de evaporação menores que a acetona.

3.1 PARÂMETROS DE ELETROPULVERIZAÇÃO

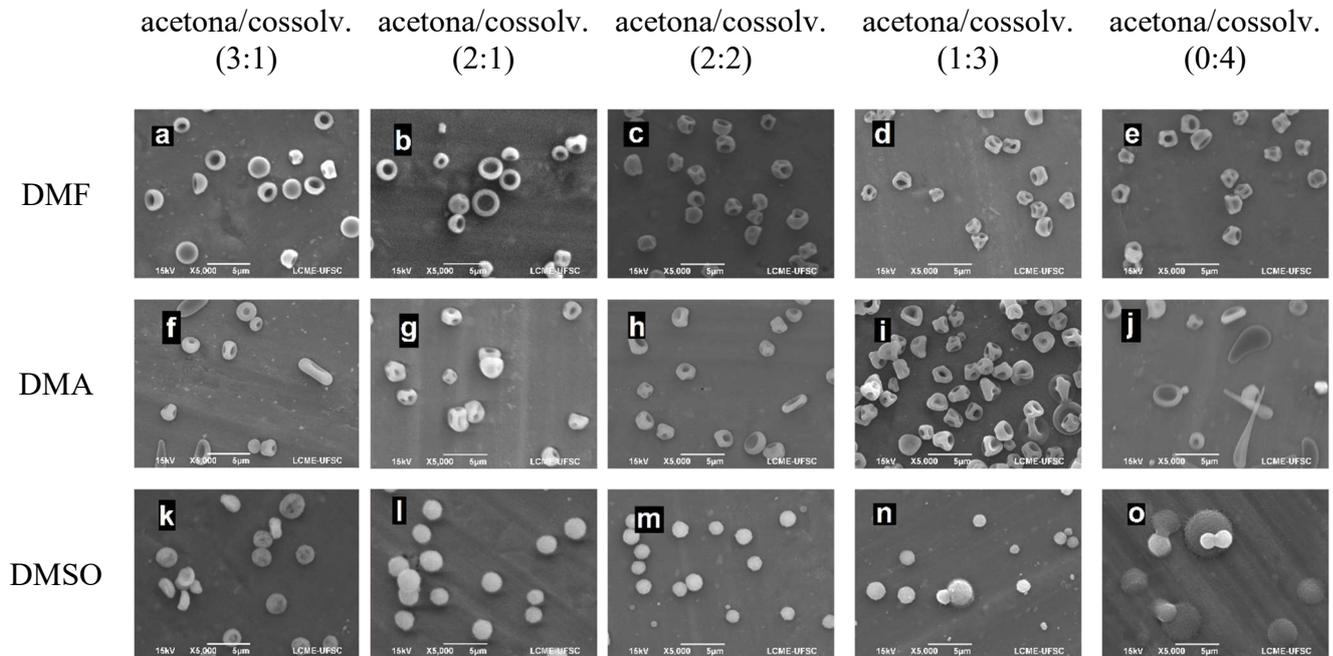
Os parâmetros de configuração de eletropulverização usados para a produção de micropartículas foram vazão de 0,25 a 1,0 mL/h e voltagem de 9 a 11 kV usando o modo jato cônico^[97]. Este modo oferece comportamento e geometria relativamente estáveis e modelagem matemática mais fácil do que um jato em movimento^[45]. Com tensão aplicada > 11 kV e vazão < 0,25 mL/h, o escoamento do cone de Taylor foi seguido pela pulsação do spray^[97], ou seja, o coletor atraiu a solução mais rápido que o fluxo da solução. Em tensões mais altas (12 kV), ocorreu a mudança para o modo jato cônico circundante e o spray tendeu a ter uma distribuição bimodal, com micropartículas menores e apresentando maior dispersidade de tamanho das micropartículas. Por outro lado, se o fluxo da solução for > 1,0 mL/h e a tensão for < 9 kV, não ocorre nebulização da solução ou o processo permanece estável por poucos minutos.

3.1.1 Parâmetros de solução

Para produzir as micropartículas por eletropulverização, CA (8% em peso) e ureia (0,8% em peso) foram dissolvidos em uma mistura binária com acetona como solvente e DMF, DMA ou DMSO como cossolvente. Como a solubilidade do CA e da ureia em misturas binárias de solvente/cossolventes é semelhante à em acetona pura, e a temperatura de ebulição dos cossolventes é maior que a da acetona (ver Tabela 1), indicaram uma possibilidade menor de entupimento da agulha.

A Figura 11 mostra micrografias das micropartículas obtidas com as diferentes razões solvente/cossolvente (3:1, 2:1, 2:2, 1:3, 0:4). A morfologia das micropartículas depende da taxa de evaporação do solvente durante o processo de secagem e, portanto, algumas diferenças são esperadas de acordo com as razões solvente/cossolvente e os cossolventes usados. Por exemplo, a rápida evaporação do solvente aumenta a concentração do polímero na superfície e reduz a difusão interna, criando uma partícula oca que pode colapsar para formar uma partícula bicôncava. Este fenômeno pode ser observado para soluções com uma proporção maior de acetona do que o cossolvente (Figs. 11a, 11b, 11f e 11g), enquanto as micropartículas obtidas a partir de misturas de acetona/DMSO são mais esféricas e porosas (Figs. 11k e 11l).

Figura 11 - Micrografias obtidas por MEV das CAM (8% em peso) obtidas por eletropulverização com diferentes proporções de solventes, $V=10,0$ kV, dcoletor= 20 cm, $Q=0,5$ mL/h.



A razão solvente/cossolvente de 2:2 gerou micropartículas com morfologia regular, mas após algumas horas foi observada coalescência (Figs. 11c, 11h e 11m). Quando a proporção de acetona era menor que a do cossolvente, gotas ou micropartículas coalescidas eram obtidas devido a um processo de secagem incompleto durante o tempo de voo^[98], como visto nas Figs. 11d, 11e, 11i, 11j, 11n e 11o.

Assim, após análise cuidadosa, a razão solvente/cossolvente de 2:1 foi o que teve melhor resultado para os três cossolventes estudados. A morfologia das micropartículas era homogênea e as partículas secas o suficiente para coleta e análise.

Baldelli et al.^[99] relataram a formação de partículas por gotejamento de solução de acetato de butirato de celulose (M_w 40.000 g/mol, (20% p/v, $D_o = 3,5 \cdot 10^{-7}$ cm²/s) com acetona. Eles obtiveram partículas ocas e alongadas de 10 a 30 μ m dominado por empenamento e meia concha.

Os valores de D_o mostrados na Tabela 1 são muito menores que os valores relatados para o polímero em acetona^[92], resultando em micropartículas ocas em colapso. Como não há

diferença significativa entre os valores de coeficiente de difusão obtidos para as soluções poliméricas, esse fator não parece explicar as diferenças morfológicas observadas.

Os parâmetros de solubilidade de Hildebrand foram obtidos para as misturas binárias de solventes usando a Equação 25, onde δ_{mix} é o parâmetro de solubilidade da mistura de solventes, δ_{s1} é o parâmetro de solubilidade do solvente, neste caso acetona, δ_{s2} é o parâmetro de solubilidade do cossolvente, e Φ_{s1} e Φ_{s2} são as frações de volume de cada um, respectivamente.

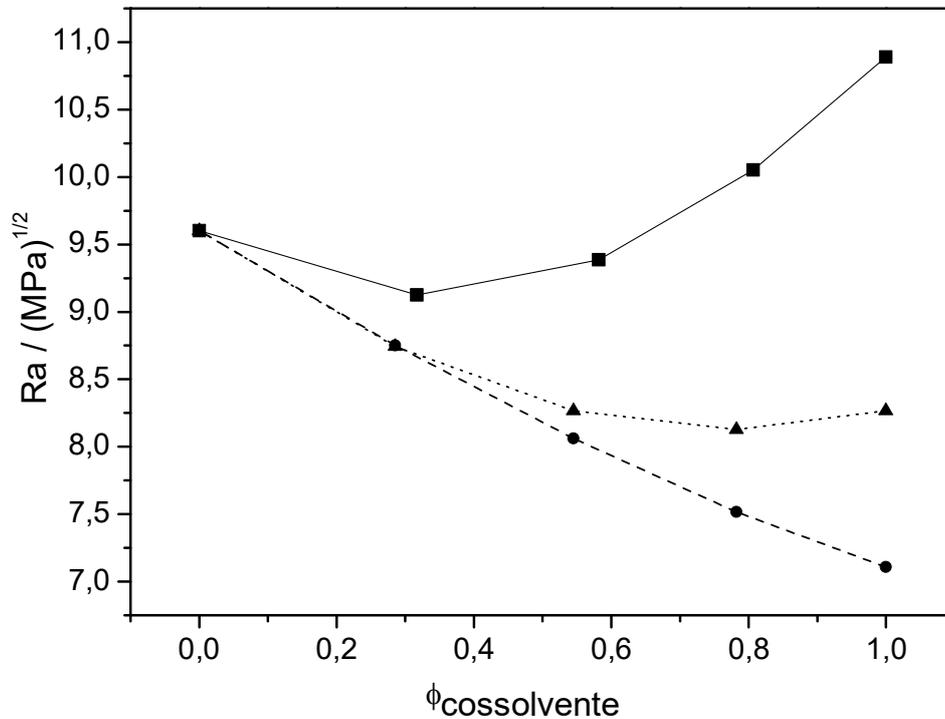
$$\delta_{mix} = \delta_{s1}\Phi_{s1} + \delta_{s2}\Phi_{s2} \quad (25)$$

O parâmetro de solubilidade de Hansen (R_a) é um conceito mais útil que quantifica a similaridade de duas substâncias 1 e 2, particularmente a interação de um polímero e um solvente potencial ^[100]. Quanto mais baixo for o seu valor, mais adequado será o solvente para o polímero. Utilizando a Equação 21, os valores de R_a foram calculados através dos parâmetros de solubilidade relacionados aos diferentes tipos de forças intermoleculares representadas por δ_d para dipolo, δ_p para dipolo permanente e δ_h para ligações de hidrogênio. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 1A.

$$R_a^2 = 4(\delta_{d_{mix}} - \delta_{d_{CA}})^2 + (\delta_{p_{mix}} - \delta_{p_{CA}})^2 + (\delta_{h_{mix}} - \delta_{h_{CA}})^2 \quad (26)$$

Os resultados foram então plotados mostrando o R_a em função da fração volumétrica do cossolvente, conforme mostrado na Figura 12. Observa-se que há uma diminuição do R_a para qualquer fração do DMA adicionado, indicando um aumento na solubilidade do polímero, com valores crescentes para a fração do cossolvente. A solubilidade do CA também aumentou com a fração DMF, na maioria dos casos. No entanto, após atingir uma solubilidade de 0,8 o valor permaneceu praticamente constante, não apresentando mais efeito significativo sobre a morfologia das micropartículas obtidas, como também foi observado pelas imagens de MEV da Figura 11.

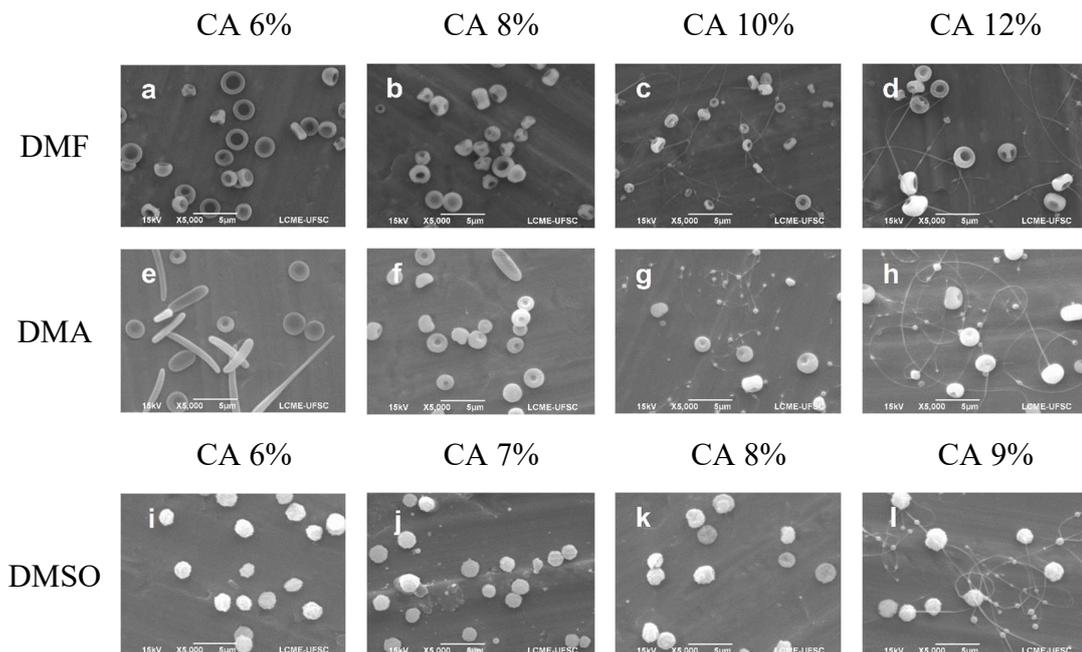
Figura 12 - Variação do parâmetro de solubilidade R_a do CA (DS = 2,4) para diferentes frações de acetona/DMA (- - ● - -), acetona/DMF (.... ▲) e acetona/DMSO (- ■ -).



As misturas de acetona/DMSO apresentaram comportamento distinto em relação às soluções com DMA e DMF. Embora a solubilidade do CA tenha aumentado para $\phi_{\text{cossolvente}} = 0,3$, quando mais DMSO foi adicionado à mistura, R_a também aumentou, indicando que a solubilidade do CA diminuiu. Como a acetona e o DMSO apresentam diferentes taxas de evaporação e parâmetros de solubilidade, a separação de fases pode ocorrer durante a evaporação, resultando em micropartículas porosas, conforme descrito por Bae et al. [43]. Além disso, a rápida evaporação da acetona pode diminuir a temperatura da superfície da partícula durante o tempo de voo das micropartículas [101], diminuindo ainda mais a solubilidade do CA no solvente ou mesmo causando a solidificação do DMSO ($T_f = 18,5^\circ\text{C}$). Isso impede que as cadeias do polímero sejam arrastadas pela acetona até a superfície da micropartícula. Esses são provavelmente os fatores que mais influenciam a morfologia das micropartículas geradas a partir de soluções com misturas de acetona/cossolvente.

A Figura 13 mostra as imagens de MEV de micropartículas obtidas com diferentes concentrações de polímero. A concentração do polímero foi o parâmetro da solução avaliado no próximo experimento. No entanto, a mesma faixa de concentração não pode ser aplicada a todos os sistemas, porque quando as misturas de acetona/DMSO foram usadas como o solvente, a transição de eletropulverização para eletrofiação ocorreu em concentrações mais baixas de CA, ou seja, 8-10% em peso [102]. Isso se deve ao maior emaranhamento das cadeias poliméricas, o que aumenta a densidade das interações entre as macromoléculas e a viscosidade das soluções de CA com acetona/DMSO [70]. De fato, pode-se observar na Tabela 1 que $\eta_{\text{DMSO}} > \eta_{\text{DMF}} \approx \eta_{\text{DMA}}$. Portanto, neste experimento a faixa de concentração foi ligeiramente inferior à usada nas misturas com DMF e DMA.

Figura 13 - Micrografias obtidas por MEV das CAM obtidas por eletropulverização de misturas binárias de solventes (2:1), com diferentes concentrações de CA, $V=10,0$ kV, $d_{\text{coletor}}=20$ cm, $Q=0,5$ mL/h.



Nas misturas de CA com acetona/DMF com 6% em peso de CA (Fig. 13a), foram geradas micropartículas em forma de anel, alterando para superfícies com superfície recuada em uma ou mais regiões com soluções de 8% em massa de CA (Fig. 13b). Com 10% de polímero (Figs. 13c e 13d) foi observada a presença de partículas, mas também de fibras finas. Comportamento semelhante foi observado em misturas binárias com DMA (Fig. 13f). No

entanto, a solução mais diluída, com 6% de CA (Fig. 13e), gerou micropartículas em forma de bastonete. Bodnár et al. [70] sugeriram que micropartículas filamentosas podem resultar de instabilidades coulumbicas, ocorrendo com maior frequência quando a massa molar do polímero é pequena e as soluções pouco concentradas. A transição de eletropulverização para eletrofiação ocorre com concentração de 10% em peso de CA, com a formação de grânulos com fibras (Figs. 13g e 13h).

As imagens MEV das micropartículas, obtidas a partir de misturas binárias de acetona/DMSO, não mostraram grandes diferenças morfológicas na faixa de 6 a 8% em peso de CA (Figs. 13i, 13j e 13k), onde todas as partículas eram grânulos não colapsados com superfícies rugosidade e porosas. Quando a concentração de CA atingiu 9% em peso, grânulos com fibras puderam ser observados, indicando que esta concentração estava acima da concentração de sobreposição crítica (c^*) e a transição de eletropulverização para eletrofiação ocorreu [103, 104]. Com base nesses resultados, soluções com 8% em peso de CA e acetona/DMF, acetona/DMA e acetona/DMSO, todas na proporção de 2:1, foram preparadas e utilizadas nos experimentos para avaliação dos parâmetros do processo.

3.1.2 Avaliação dos parâmetros do processo de eletropulverização

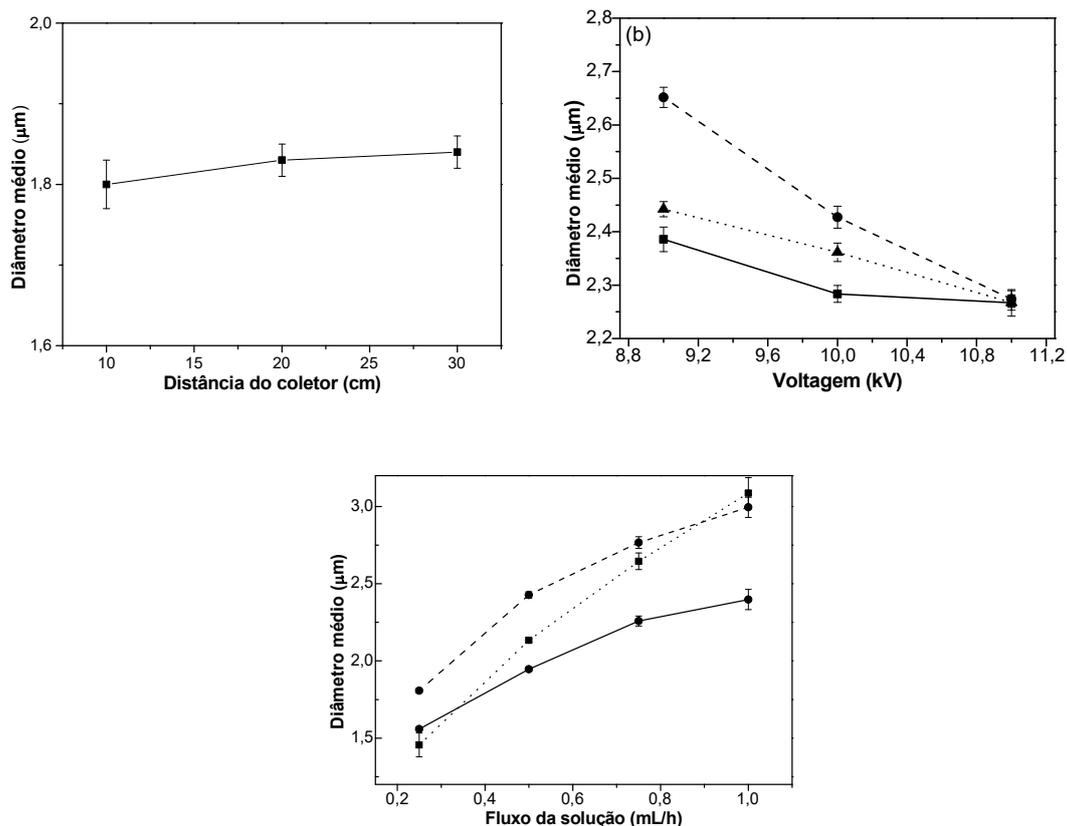
Para avaliar o efeito da distância do coletor, a vazão foi ajustada em 0,50 mL/h e a tensão em 10 kV. Para estudar o efeito da tensão, os parâmetros de processo aplicados foram um fluxo de 0,50 mL/h e a distância entre a agulha e o coletor foi de 20 cm. Da mesma forma, foi usado uma tensão de 10 kV e distância entre agulha e coletor de 20 cm para investigar o efeito do fluxo da solução. Dada a interdependência dessas variáveis, quando um parâmetro era avaliado de forma monovariada, seu valor era usado para avaliar ou reavaliar os outros parâmetros. Devido ao grande número de variáveis interferirem no processo de eletropulverização, algumas não foi possível um controle adequado, como temperatura e umidade ambiente, variando durante o processo e, portanto, impossibilitando uma análise multivariável dos parâmetros estudados.

As imagens de MEV, utilizadas para avaliar os parâmetros do processo, bem como suas respectivas curvas de distribuição de tamanho, são fornecidas nas Figuras 1A, 2A e 3A. As micrografias e suas respectivas curvas de distribuição de tamanho mostram claramente a

presença de uma distribuição bimodal, mas as micropartículas menores foram avaliadas apenas qualitativamente. A metodologia de processamento de imagem aplicada neste estudo, permite apenas valores precisos, para os diâmetros de micropartículas maiores que 3×3 pixels, $\approx 0,04 \mu\text{m}^2$ (razão de escala $1 \mu\text{m} = 15,1$ pixels) [105-107].

O tempo de voo das partículas deve ser suficiente para evaporar a maior parte do solvente, e a distância do coletor e a tensão aplicada influenciam neste parâmetro [108]. A distância do coletor teve pouco efeito sobre o tamanho das partículas, apresentando pequeno aumento quando a distância foi aumentada, como pode ser observado na Figura 14. Este efeito é semelhante ao da tensão aplicada, pois influencia a intensidade do campo elétrico [101].

Figura 14 - Diâmetro das CAM em função da distância do coletor, tensão aplicada e taxa de fluxo da solução, para solventes binários (2:1) de solventes binários de acetona/DMA (- ● -), acetona/DMF (... ▲ ...) e acetona/DMSO (- ■ -).



As micropartículas obtidas com o coletor a 10 cm da agulha são mais ásperas e menos esféricas do que aquelas obtidas aplicando-se distâncias maiores e aglomerados formados por

coalescência devido à secagem incompleta do solvente, como também observado por Altamann et al. ^[108]. Quando o coletor foi posicionado a 20 cm as micropartículas eram esféricas, secas e com superfície mais lisa. As mesmas características foram observadas para as micropartículas coletadas a 30 cm. Porém, nesta distância a deposição de micropartículas ultrapassou os limites da placa coletora (50x50 cm), dificultando parcialmente a coleta. Analisando a influência da distância do coletor no tamanho médio das partículas, os valores obtidos foram $1,80 \pm 0,03 \mu\text{m}$, $1,83 \pm 0,02 \mu\text{m}$ e $1,84 \pm 0,02 \mu\text{m}$ para distâncias de 10, 20 e 30 cm, respectivamente. Assim, não houve variação do tamanho das micropartículas com o aumento da distância do coletor à agulha. Esta distância foi, portanto, fixada em 20 cm, próxima à usada em estudos anteriores onde DMF, DMA ou DMSO foram usados como solventes para obter fibras poliméricas ou micropartículas ^[41, 102, 109].

Segundo Margineane e colaboradores ^[110], a tensão aplicada na agulha define a intensidade do campo eletromagnético, e a frequência com que as gotas são geradas e o tamanho das micropartículas são inversamente proporcionais à tensão. A Figura 14 mostra a variação do diâmetro médio dos CAM em função da tensão elétrica aplicada.

Para todos os sistemas solvente/cossolvente testados, o diâmetro médio dos CAM diminuiu quase linearmente com um aumento na voltagem elétrica aplicada. Com um aumento na tensão de 9 para 11 kV, o diâmetro médio das partículas passou de $2,65 \pm 0,84 \mu\text{m}$ para $2,27 \pm 0,61 \mu\text{m}$, $2,44 \pm 0,64 \mu\text{m}$ para $2,27 \pm 0,54 \mu\text{m}$ e $2,38 \pm 0,69 \mu\text{m}$ para $2,27 \pm 0,66 \mu\text{m}$, para os sistemas acetona/DMA, acetona/DMF e acetona/DMSO, respectivamente. Esses tamanhos médios de partícula estão dentro dos intervalos encontrados por outros autores com o uso de CA e outros polímeros ^[111-113]. Assumindo uma relação linear, foi obtido a inclinação ($\partial d/\partial V_{\text{acetona/cossolvente}}$) de cada curva para permitir uma comparação e verificou-se que $\partial d/\partial V_{\text{acetona/DMA}} (0,19337 \pm 9,6 \times 10^{-3} \mu\text{m/kV}) > \partial d/\partial V_{\text{acetona/DMF}} (0,087 \pm 3,8 \times 10^{-3} \mu\text{m/kV}) > \partial d/\partial V_{\text{acetona/DMSO}} (0,06139 \pm 3,1 \times 10^{-2} \mu\text{m/kV})$. Isso demonstra que a voltagem elétrica aplicada aumenta o diâmetro da micropartícula quando acetona/DMA é usado.

Um aumento na vazão da solução causa um aumento no tamanho médio das partículas, uma vez que mais solução passa pela agulha no mesmo intervalo de tempo. Alguns estudos

sugerem que esta variação é linear ^[110, 114], mas algumas leis de escala indicam que o aumento no tamanho das partículas é proporcional à raiz cúbica do fluxo ^[114].

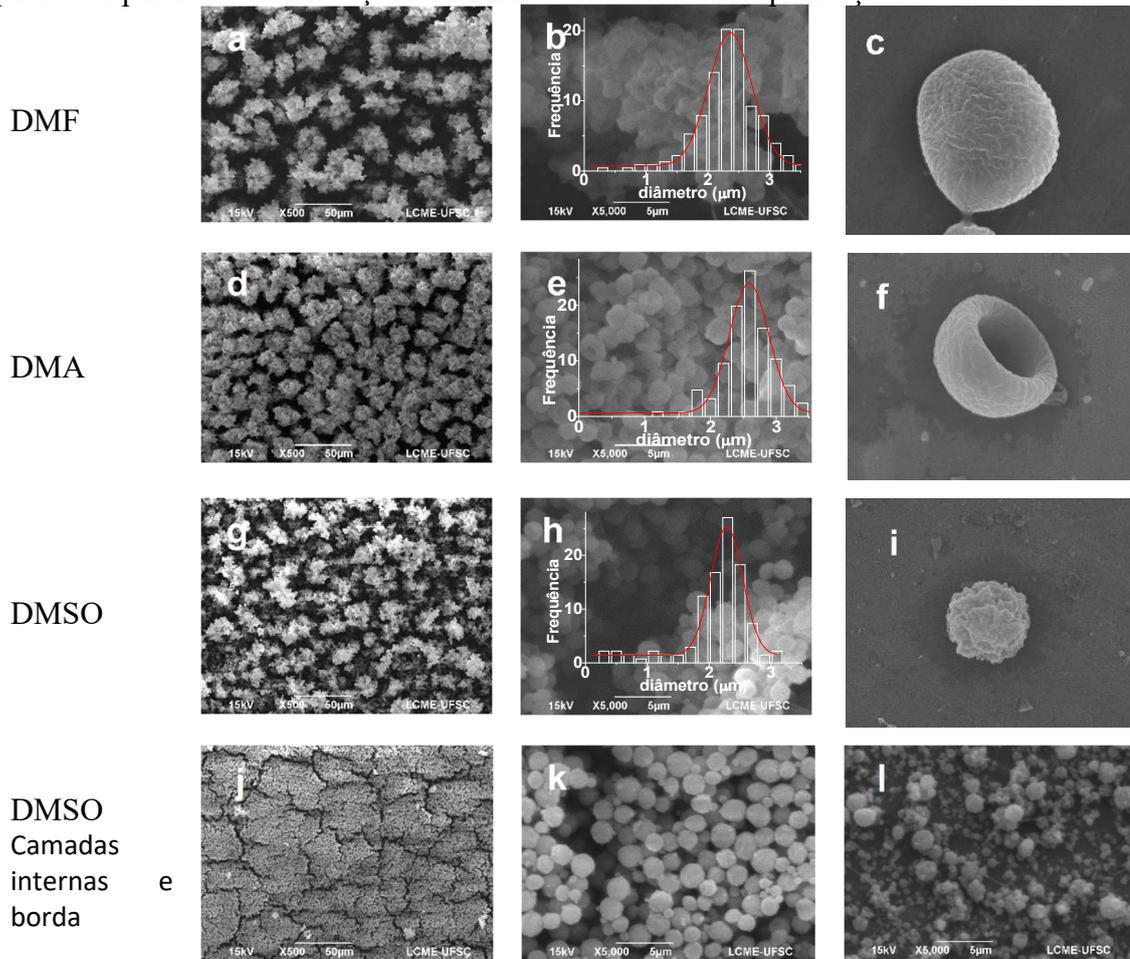
A Figura 14 mostra também o efeito da taxa de fluxo da solução no tamanho da partícula. As curvas de distribuição de tamanho apresentaram comportamento bimodal para quase toda a faixa de vazão aplicada (Apêndice, Figura 3A), com a população de menor tamanho apresentando diâmetro médio entre 0,35 e 0,60 μm . O tamanho das micropartículas maiores aumentou de $1,46 \pm 0,99 \mu\text{m}$ para $3,08 \pm 0,57 \mu\text{m}$, de $1,81 \pm 0,60 \mu\text{m}$ para $2,99 \pm 1,22 \mu\text{m}$ e de $1,56 \pm 0,43 \mu\text{m}$ para $2,40 \pm 1,19 \mu\text{m}$, para a acetona/DMF, acetona/DMA e sistemas acetona/DMSO, respectivamente. Novamente, assumindo uma relação linear, a inclinação ($\partial d/\partial V_{\text{acetona/cossolvente}}$) de cada curva foi determinada, permitindo uma melhor comparação entre o efeito avaliado, onde a $\partial d/\partial V_{\text{acetona/DMF}}$ ($2,12 \pm 0,20 \mu\text{m.h/mL}$) $>$ $\partial d/\partial V_{\text{acetona/DMA}}$ ($1,93 \pm 0,29 \mu\text{m.h/mL}$) $>$ $\partial d/\partial V_{\text{acetona/DMSO}}$ ($1,39 \pm 0,15 \mu\text{m.h/mL}$). Isso demonstra que o efeito da variação do fluxo no diâmetro do CAM foi maior quando acetona/DMF foi usado.

Assim, as melhores condições para produzir CAM, quando avaliadas individualmente, foi com soluções contendo 8% (m/m) de CA e relação acetona/cossolvente de 2:1, distância de coletor de 20 cm, tensão de 10 kV e fluxo de solução de 0,5 mL/h para as misturas binárias de solventes.

As principais dificuldades associadas à técnica de eletropulverização são, a pequena quantidade de material produzido por um único bico ^[45] e o tempo de estabilidade do processo, principalmente quando há necessidade de produção contínua por horas ou dias. Dois tipos de partículas são formados na eletropulverização; as partículas primárias, que têm baixa dispersão e são preferencialmente depositadas na região central da placa coletora; e as partículas satélite, com forma e tamanho mais irregulares, são encontradas nas bordas ^[70]. Utilizando as condições otimizadas e descritas acima, foram produzidas micropartículas de CA com ureia encapsulada para os testes de liberação e foi verificado a estabilidade da eletropulverização por 24 h. As imagens de MEV dessas micropartículas são apresentadas nas figuras 15a, 15d e 15g, com as respectivas curvas de distribuição de tamanho, 15b, 15e e 15h, e imagens de FEG das micropartículas individuais, 15c, 15f e 15i. A morfologia do material depositado na borda do

coletor (15 cm do centro de pulverização) também foi estudada, onde foi observado partículas polidispersas.

Figura 15 - Micrografias obtidas por MEV e FEG de UCAM obtidas por eletropulverização e depositadas por 24 h nas condições otimizadas e diferentes ampliações.



As partículas parecem se depositar preferencialmente em determinados pontos da superfície de coleta, produzindo aglomerados globulares (Figs. 15a, 15d, 15g). Esta característica de eletrodeposição, que também é observada para partículas de óxidos inorgânicos, pode ser causada por cargas induzidas na superfície do substrato aterrado e por uma distribuição de carga geralmente não uniforme. Portanto, o campo elétrico é mais forte em alguns pontos do que em outros e quando uma gota carregada se aproxima da superfície, ela é mais fortemente atraída para essas áreas, um fenômeno conhecido como "pouso preferencial" [115, 116].

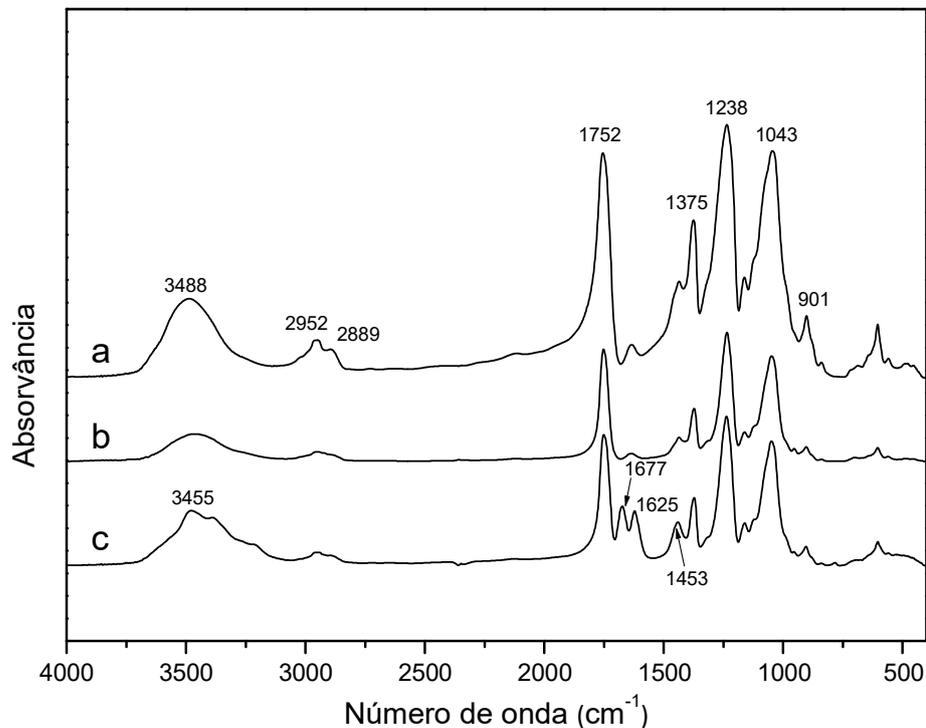
Quando as partículas foram removidas das camadas superficiais, foi observado que abaixo dos agregados globulares existe um perfil de deposição denso e mais organizado, como pode ser observado nas Figs. 15j e 15k. Pôde-se observar que, a região com maior densidade de partículas primárias, estende-se até aproximadamente 15 cm do centro da área de deposição. A partir dessa distância, há um predomínio de partículas de satélite como visto na Figura 15. A maior dispersão no tamanho dessas partículas pode ser claramente observada, bem como a presença de alguns grânulos.

O processo foi acompanhado por, pelo menos, 24 h através da observação do cone de Taylor, que se manteve estável durante todo o tempo de coleta. Foram produzindo partículas secas, com baixa dispersidade, mas com pequena quantidade de material, em torno de 35 mg/h com agulha única. Essa taxa de produção impediu a realização dos testes de liberação da ureia aplicada no solo.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

A Figura 16 mostra os espectros de FTIR de CA, CAM e UCAM. As bandas alongadas em 3488 cm^{-1} , associadas ao alongamento -OH, junto com as bandas em 2952 e 2889 cm^{-1} relacionadas ao alongamento C-H dos grupos $-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2$, respectivamente. Uma banda intensa, característica de alongamento da ligação $\text{C}=\text{O}$ dos ésteres, é observada em 1752 cm^{-1} enquanto a banda em 1375 cm^{-1} está relacionada à deformação assimétrica do grupo CH_3 e aquela em 1238 cm^{-1} está associado à ligação CO dos grupos acetil. Essas são as principais bandas relacionadas aos modos vibracionais presentes no CA ^[111]. Além disso, as bandas em 1043 e 901 cm^{-1} representam o alongamento de CO do anel glucopiranosil e a ligação entre os anéis β -glicosídeo ^[112]. Não foram observadas diferenças entre os espectros de CA e CAM (Fig. 16a e 16b), indicando que o CA não sofre modificação física ou química durante o processo de eletropulverização.

Figura 16 - Espectros de FTIR para as amostras de CA não tratadas (a), CAM (b) e UCAM (c) obtidos de soluções com acetona/DMSO.

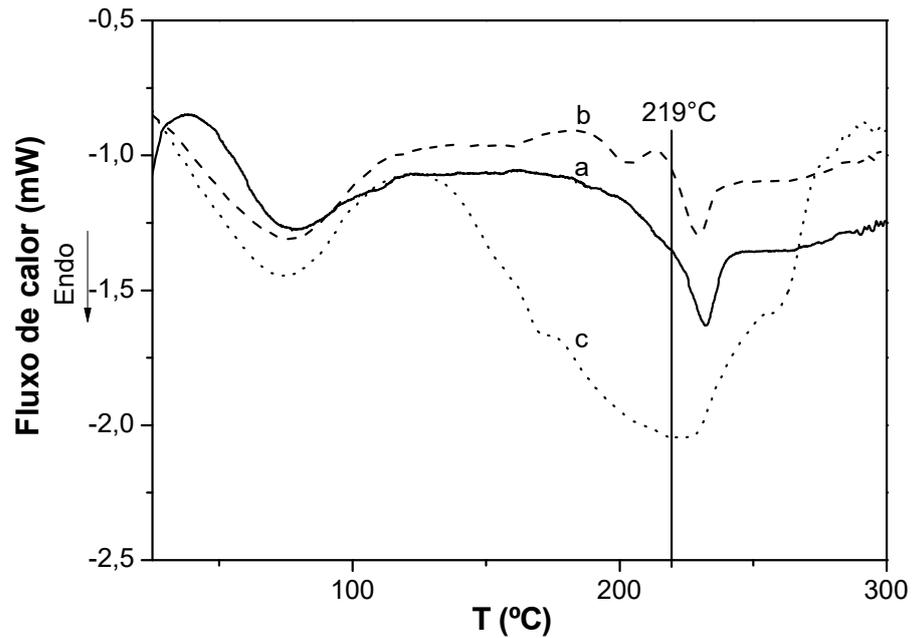


No espectro de FTIR para o micromaterial UCAM, Figura 16c, existem bandas características de ureia, pois a presença de bandas intensas em 1677 cm^{-1} e 1453 cm^{-1} são atribuídas ao alongamento C=O e C-N, respectivamente. As frequências de alongamento e deformação N-H aparecem em 3455 cm^{-1} e 1625 cm^{-1} , respectivamente. Esses resultados demonstram a incorporação bem-sucedida de ureia no CAM. Além disso, as bandas características do CA permanecem presentes sem mudança de frequência, indicando que a ureia encapsulada não causou modificações químicas na estrutura do CA.

A Figura 17 mostra os resultados de DSC obtidos para amostras de CA, CAM e UCAM. A curva calorimétrica do CA (Fig. 17a) mostra mudança na linha base a partir de cerca de 219°C , relacionado à temperatura de transição vítrea (T_g), estando esse valor dentro da faixa esperada para CA com $DS = 2,4$ ^[113, 117]. O perfil de DSC para UCAM (Fig. 17c) difere porque a degradação térmica da ureia ocorre na mesma faixa que a T_g do CA. Além disso, a ureia não afetou as características morfológicas das CAM (Fig. 17b), conforme verificado pelos

resultados de MEV (Fig. 15). Esses resultados estão de acordo com os espectros de FTIR, confirmando a presença de ureia nas CAM.

Figura 17 - Perfis de DSC para CA pura (a), CAM (b) e UCAM (c) obtidos a partir de soluções com acetona/DMSO.



Além disso, para melhor investigar a estrutura morfológica das CAM obtidas por eletropulverização, a área de superfície das micropartículas foi medida pelo método BET. Os resultados foram obtidos para cada sistema binário de solventes utilizados e são apresentados na Tabela 2. As micropartículas produzidas a partir de soluções CA em acetona/DMF apresentaram poros de tamanho médio de 15,9 nm. No entanto, essas micropartículas apresentaram a menor densidade de poros e, conseqüentemente, a menor área superficial (2,6 m²/g). Este valor é semelhante à área de superfície relatada por Nair e Mathew para microfibras CA formadas com acetona/DMA (2:1) como solvente ^[39].

Tabela 2. Área de superfície, tamanho médio dos poros e volume dos poros das micropartículas obtidas por eletropulverização de soluções de CA em sistemas de solventes binários (2:1) determinados pelo método BET.

	Área superficial (m ² /g)	Tamanho médio dos poros (nm)	Volume dos poros 10 ⁻² (cm ³ /g)
Acetona/DMF	2,6	15,9	1,6
Acetona/DMA	7,6	8,7	1,7
Acetona/DMSO	12,4	6,9	2,4

Quando a acetona/DMA foi usada, as micropartículas geradas apresentaram uma área de superfície consideravelmente maior (7,6 m²/g) e o tamanho dos poros diminuiu para 8,7 nm, enquanto o volume dos poros aumentou. As micropartículas, produzidas a partir da mistura de acetona/DMSO, apresentaram maior área superficial (12,4 m²/g), menor diâmetro de poro (6,9 nm) e volume de poro de 2,4 10⁻² m²/g, o que já era indicado pelos parâmetros de solubilidade, ocorrendo maior porosidade devido a possível separação de fase durante o processo de secagem.

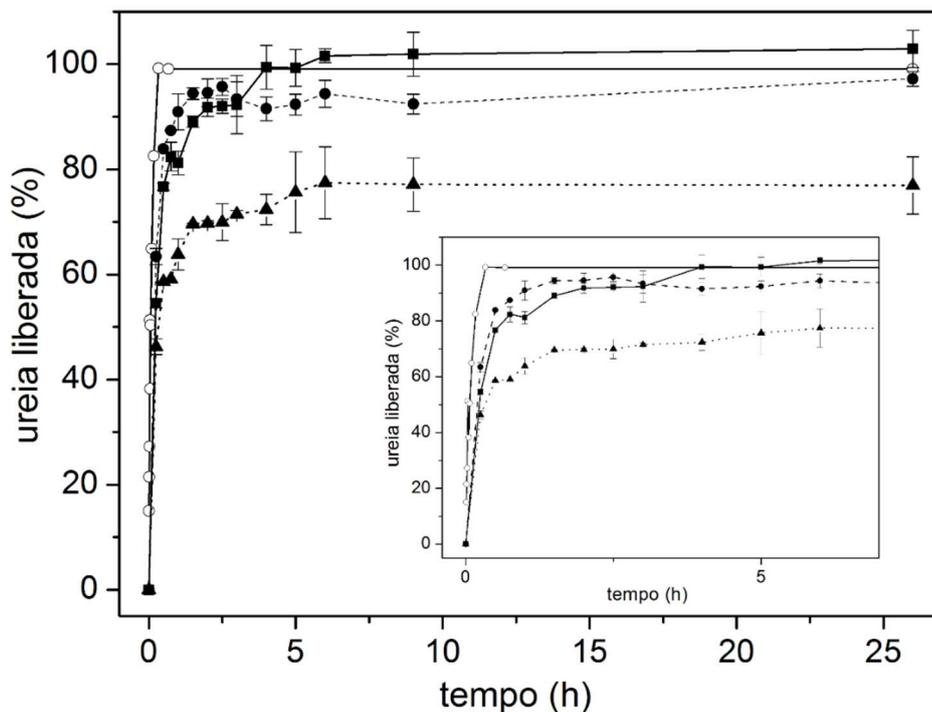
3.3 COMPORTAMENTO DE LIBERAÇÃO DE UREIA

As curvas de liberação da ureia pura e encapsulada em micropartículas de CA, formadas com os três diferentes solventes binários (acetona/DMA, acetona/DMF e acetona/DMSO), foram apresentadas na Figura 18. Os perfis de liberação da ureia encapsulada (UCAM) foram semelhantes ao da ureia não encapsulada até, aproximadamente, 42% de ureia total ser liberada, seguido por uma mudança no perfil de liberação a partir deste ponto. No caso do sistema acetona/DMSO, 90% da ureia encapsulada foi liberada em menos de 2 h e foi necessário em torno de 4 h para a liberação completa. Para as UCAM obtidas a partir de soluções de acetona/DMA, foram necessárias quase 4 horas para liberar 90% da ureia presente, e os 7% seguintes em 22 horas. No entanto, os UCAM obtidos do sistema solvente binário acetona/DMF apresentaram liberação máxima de 79% após 7 h, sendo 70% liberado nas primeiras 2 h. Estes resultados mostram que houve uma diminuição na taxa de liberação da ureia para os três sistemas estudados, quando comparados com a ureia não encapsulada.

Quando os perfis de liberação, dos sistemas solventes estudados, são comparados entre si, percebe-se uma relação entre o tempo total de liberação e a área superficial das

micropartículas. Quando as micropartículas de CA são obtidas a partir do sistema solvente acetona/DMSO, apresentam a maior área superficial e a liberação da ureia ocorre mais rapidamente. O sistema solvente acetona/DMA produziram partículas com porosidade intermediária aos outros dois sistemas e apresentou taxa de liberação da ureia um pouco menor que às obtidas de sistemas com acetona/DMSO. Por outro lado, as micropartículas de CA obtidas de sistemas solvente acetona/DMF geraram partículas pouco porosas, apresentando a menor velocidade de liberação da ureia.

Figura 18 - Perfil de liberação in vitro da ureia livre (- ○ -) e das UCAM produzidas por eletropulverização de solventes binários de acetona/DMA (- - ● - -), acetona/DMF (.... ▲) e acetona/DMSO (- ■ -).



Os resultados de liberação cumulativa são semelhantes aos relatados por Ben et al. [118], que estudaram a liberação de ureia por meio de microcápsulas de policaprolactona, obtidas pelo método de evaporação do solvente. A distribuição de tamanho de partícula de microcápsulas de ureia revestidas estava na faixa de 20-240 μm e a maior liberação após 6 h foi de 59%. O mesmo método foi usado para preparar micropartículas de PLGA contendo 2% de ureia com um intervalo de tamanho de 1-5 μm . A eficiência de encapsulamento foi calculada

como 40,5% e a liberação máxima após 24 h foi de apenas 28% [119]. Kottegoda et al. desenvolveram metodologia para obter nanopartículas híbridas sintetizadas através do revestimento *in situ* de hidroxiapatita com ureia (6:1) [120]. As medições mostraram que demorou pouco mais de 1 hora para chegar a 86% da liberação de ureia das nanopartículas de ureia-HA. Assim, o desempenho das micropartículas obtidas neste estudo é semelhante ou melhor do que as mencionadas acima, em termos do tamanho de dispersão das partículas, do tempo de liberação de ureia e da porcentagem máxima de ureia liberada. No entanto, um estudo notável é o de Hussain et al., que encapsularam a ureia em microesferas de quitosana via emulsificação seguida de reticulação com genipina. As micropartículas obtidas apresentaram uma alta polidispersidade (distribuição de tamanho de partícula na faixa de 4-300 μm), eficiências de encapsulamento de 78,5-99,0% e 80-95% de ureia liberada em 7 dias [33], período esse, apropriado para uso como fertilizante de liberação lenta. Apesar dos resultados obtidos neste trabalho estarem aquém, algumas alternativas podem aprimorar o sistema apresentando e, conseqüentemente o perfil de liberação, como a adição de mais um polímero a solução e/ou o uso de agente reticulantes em uma solução coletora.

Quatro modelos cinéticos (ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Weibull) foram usados para avaliar a liberação de ureia dos CAM. O ajuste dos dados experimentais e os coeficientes de regressão (R) são relatados na Figura 4A do Apêndice. O modelo de Weibull apresentou o melhor ajuste para as micropartículas formadas com acetona/DMSO (R = 0,9655), acetona/DMF (R = 0,9235) e acetona/DMA (R = 0,9289). Este modelo permite uma descrição empírica das características de liberação de tempo, mas não elucidou o mecanismo de liberação de ureia [121]. No entanto, ele introduz o chamado parâmetro de forma (β) e os valores obtidos foram 0,51; 0,19 e 0,27 para os sistemas acetona/DMSO, acetona/DMF e acetona/DMA, respectivamente. Esses resultados, com valores de $\beta < 1$, estão de acordo com os dados experimentais e as características da curva relacionada a mecanismos de liberação por dissolução. Alguns estudos de liberação de micropartículas porosas sugerem mecanismo de dissolução seguido de difusão [122], o que é coerente com os modelos com melhor correlação e as características das micropartículas de CA.

Embora os modelos cinéticos aplicados não tenham apresentado correlação suficiente para afirmar com precisão o mecanismo. Entretanto, considerando as características morfológicas das partículas de CA deste trabalho, pode-se supor que a liberação de ureia de CAM depende de vários fatores, tais como interações água-micropartícula ^[122], fatores químicos e geométricos ^[123]. A geometria das micropartículas é considerada particularmente importante no que diz respeito à permeabilidade dos solventes na matriz polimérica porosa e no transporte do composto ativo da fase sólida para a solução aquosa, em ensaios *in vitro* ^[123]. A alta porosidade das micropartículas obtidas do sistema acetona/DMSO (Tabela 2) pode explicar a liberação completa mais rápida em comparação com os outros sistemas solventes. A Figura 19 representa o possível arranjo geométrico (poros e canais) nas UCAM, devido à rápida evaporação do solvente binário no processo de eletropulverização. Os poros são classificados em poros fechados (a), poros abertos (b) e poros abertos apenas em uma extremidade (c) ^[124]. O tamanho, quantidade e distribuição dos poros nos UCAM afetam fortemente as diferentes taxas de permeação do solvente e, subsequentemente, o perfil de liberação ^[125]. Como citado, os modelos aplicados não apresentaram correlação que permitisse afirmar o mecanismo de liberação, já que são desenvolvidos para matrizes com estruturas regulares, distribuição homogênea de poros de mesmo tamanho ^[126], onde uma distribuição irregular de poros e canais, observada nos sistemas estudados nesse trabalho, são condições não previstas. A presença de poros nanométricos também pode afetar a análise, já que a água no interior dessas estruturas apresenta interações mais forte com o CA, quando comparado com a presença de poros micrométricos na matriz polimérica ^[127]. Micrografias das seções transversais das partículas, antes e após a liberação, poderiam contribuir para melhor elucidar o mecanismo, ou ainda permitir a aplicação de um método mais adequado a sistemas porosos.

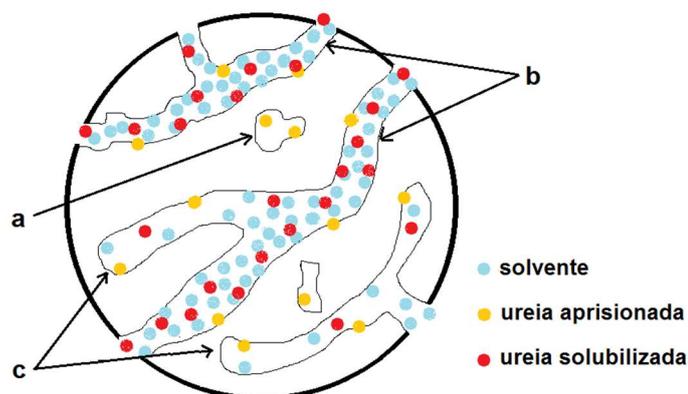
Considerando a ausência de cadeias livres de CA na solução tampão, a alta taxa de liberação observada no início do processo para o sistema acetona/DMSO (Fig. 18) pode ser atribuída ao fácil acesso do solvente às regiões mais próximas à superfície da micropartícula (Fig. 19b). O solvente penetrará nos nanoporos, promovendo a solubilização da ureia encapsulada, aumentando sua concentração dentro da micropartícula e causando fluxo convectivo e difusão ^[124]. A ureia na superfície da micropartícula será liberada rapidamente

enquanto a ureia dentro os poros abertos e os poros abertos apenas em uma extremidade (Fig. 19b e 19c) são liberados em uma taxa de difusão menor, promovendo uma liberação mais lenta de ureia. Resultados semelhantes foram observados também para UCAM dos sistemas solventes acetona/DMSO e acetona/DMA, o que demonstra que as micropartículas de CA reduzem a taxa de difusão da ureia em água, quando comparadas com a ureia livre.

Por outro lado, a liberação incompleta da ureia encapsulada nos UCAM obtidos do sistema acetona/DMF pode ocorrer devido à baixa porosidade (Tabela 2) e à presença de elevado número de poros fechados (Fig. 19a), o que conseqüentemente reduz e/ou bloqueia a difusão da ureia para a solução tampão. Além disso, a matriz solvente-acetato de celulose reduz a mobilidade das moléculas de água nas micropartículas, afetando o perfil de liberação. O uso de tampão fosfato pode ter reduzido a taxa de liberação de ureia, uma vez que a difusão de uma solução salina através de membranas de acetato de celulose porosa é cerca de 106-108 vezes mais lenta do que a da água pura [128]. O CA utilizado nesse trabalho possui grau de acetilação alto, (DS = 2,4), menos grupos hidroxilas e menor caráter hidrofílico, o que resulta numa baixa molhabilidade das micropartículas e efeito sob a difusão da solução no interior da partícula [129].

Esses fatores podem afetar a taxa de liberação de ureia; entretanto, para identificar o efeito predominante e a etapa lenta, mais experimentos são necessários.

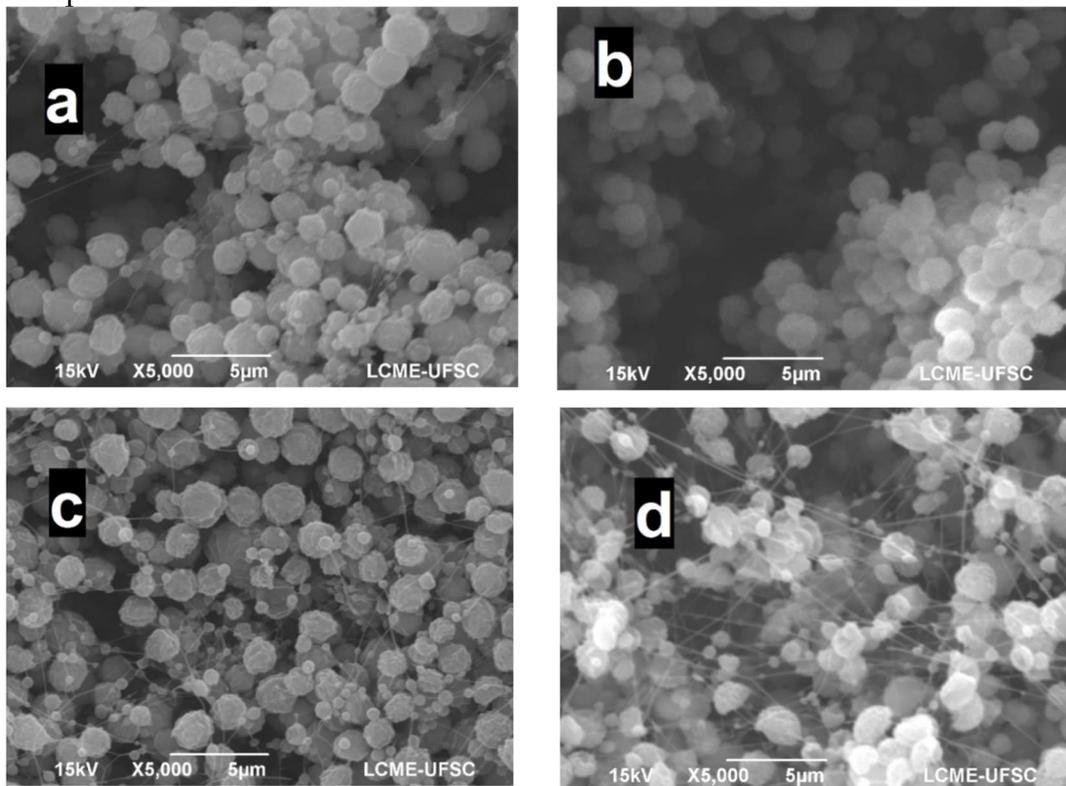
Figura 19 - Representação esquemática de diferentes possibilidades para a geometria dos poros e canais, mostrando poros fechados (a), poros abertos (b) e poros abertos apenas em uma extremidade (c).



Para estudar o efeito da ureia na formação das partículas e no perfil de liberação, foram preparadas soluções contendo 5, 10, 20 e 40% de ureia em acetona/DMSO. As micropartículas

de CA obtidas por eletropulverização dessas soluções, foram avaliadas através de imagens de MEV e apresentadas na Figura 20. As soluções com 5 e 10% de ureia, produziram micropartículas semelhantes às obtidas apenas com CA, esféricas, regulares, mas com uma faixa maior de distribuição de tamanho, talvez pelo fato de o processo ter sido mantido ininterrupto por mais de 24h, enquanto que no estudo da formação das micropartículas apenas de CA, o material foi coletado por apenas 2 min. A amostra com 20% de ureia apresenta partículas unidas por fibras nanométricas e aumento na faixa de distribuição de tamanho, o que também é observado na amostra com 40% de ureia, mas com a presença maior de fibras. Para essas amostras com maiores concentrações de ureia, o material obtido tornou-se estruturado, devido à presença dessas fibras, necessitando força mecânica para remoção do coletor. Infelizmente, não foi possível realizar os testes de liberação da ureia no solo e, devido ao fim do prazo para realização dos experimentos, necessita realização para avaliar sua aplicação como fertilizante de liberação lenta.

Figura 20 - Micrografias obtidas por MEV das micropartículas de CA com 5, 10, 20 e 40 % de ureia encapsulada.

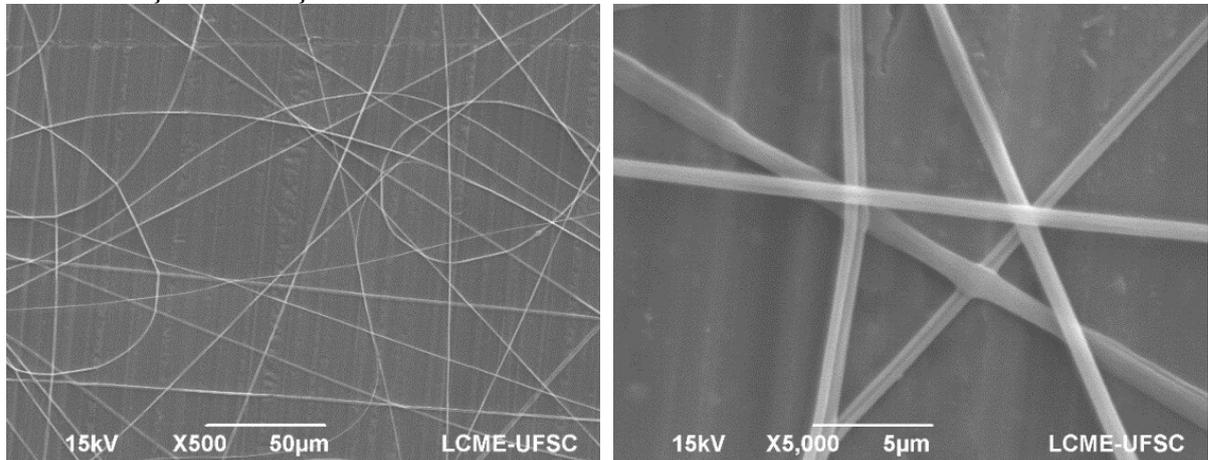


Aumentar o tempo de liberação do princípio ativo e assim melhorar sua absorção pelo meio é o objetivo principal do encapsulamento, para isso uma série de possibilidades podem ser investigadas. O uso de di-metil-etilurea como agente reticulante de CA é bem descrito na literatura ^[130], entretanto requer o uso de soluções aquosas, o que removeria parte da ureia encapsulada. A adição de um segundo polímero à solução a ser eletropulverizada e formação de uma blenda miscível pareceu, naquele momento, uma alternativa mais promissora. Com a expectativa de formação de partículas menos porosa, onde o PEO, ao ser solubilizado pelo solvente de liberação, forma poros semelhantes aos observados nas micropartículas de CA e liberação da ureia apenas depois do polímero hidrossolúvel removido.

Foi preparada uma solução polimérica em acetona/DMSO (2:1) com 7% de CA e 0,7% de PEO ($M_v \sim 300.000$ g/mol) e 0,7% de ureia, resultando em uma blenda de CA/PEO (9:1) e 10% de ureia encapsulada. As imagens de MEV do material obtido foram apresentadas na Figura 21, onde pode-se observar a formação de fibras regulares com aproximadamente 0,8 μm de diâmetro e aparentemente colapsadas. Ao evaporar, o solvente arrasta cadeias poliméricas para a superfície do material, mas como a ressolubilização pelo solvente remanescente na gota e a difusão das cadeias dos polímeros são lentas. Assim o polímero é concentrado na superfície, formando um interior oco que, sem sustentação mecânica, acaba colapsando ^[131]. Esse efeito foi observado também em algumas partículas de CA, principalmente quando acetona/DMF foi usado como solvente e apresentado anteriormente.

A eletrofiação de soluções de CA/PEO é descrita na literatura ^[132], sendo a forte interação entre as cadeias dos diferentes polímeros e a alta massa molar do PEO, os principais fatores que levam a formação de fibras ao invés de partículas. A ureia encapsulada em fibras não é a forma mais adequada para aplicação no solo, já que sua penetração no meio é dificultada, entretanto, abre novas possibilidades de aplicação, como na cosmetologia ^[133]. Novamente, não foi possível realizar os testes de liberação da ureia devido ao fim do prazo para realização dos experimentos, mas julgamos ser um caminho promissor para aumentar o tempo de liberação e pode ser prosseguido em trabalhos futuros.

Figura 21 - Micrografias obtidas por MEV de fibras de acetato de celulose/PEO (9:1), obtidas por eletrofiiação de solução de acetona/DMSO.

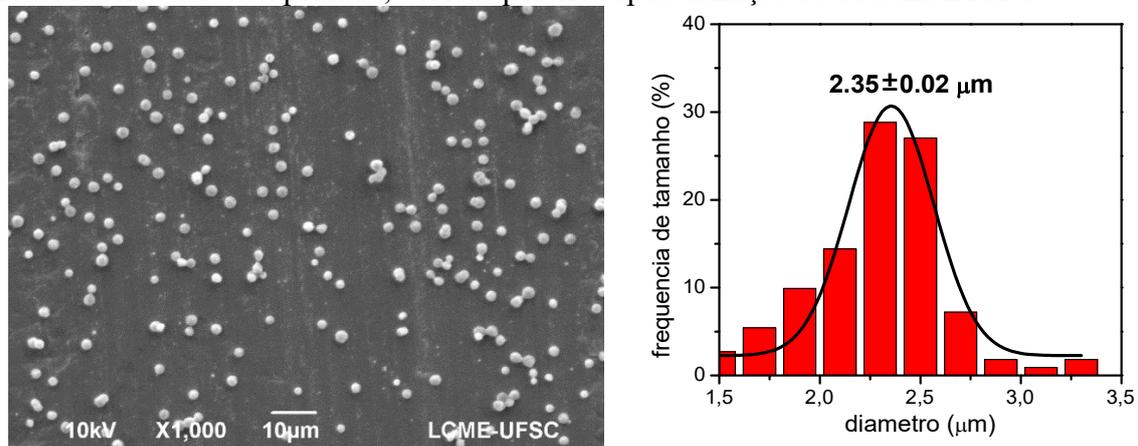


3.4 OUTRAS APLICAÇÕES

3.4.1 Encapsulamento de 5-Fluorouracil em Micropartículas de CA

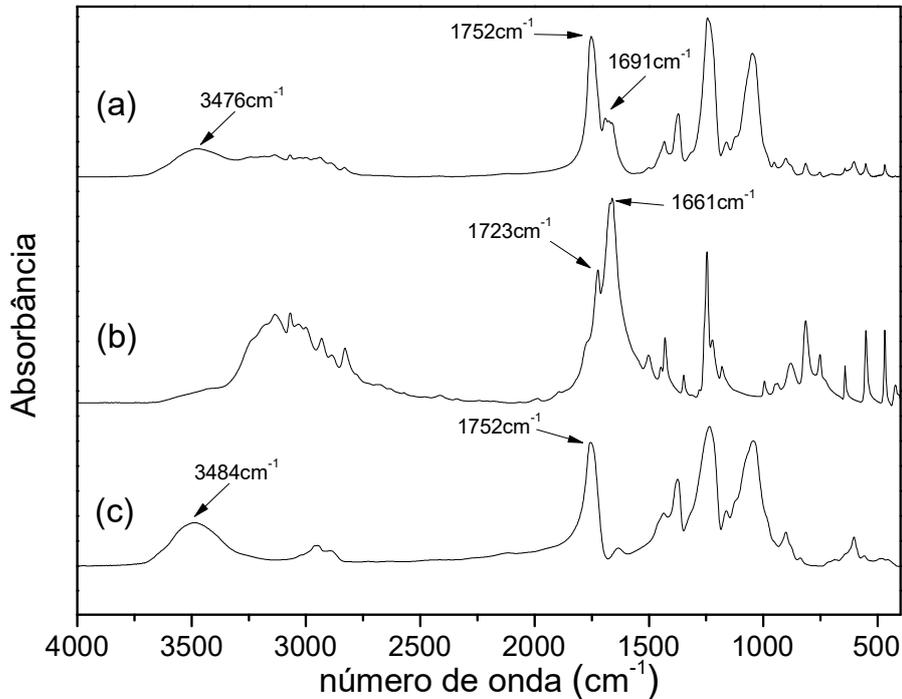
Utilizando a mesma metodologia e parâmetros determinados anteriormente, foram produzidas micropartículas de acetato de celulose com 5-FU encapsulado, por eletropulverização a partir do sistema solvente acetona/DMSO, obtendo micropartículas com 2,5% m/m ou 25mg/g de fármaco em relação ao polímero. As imagens de MEV e a curva de distribuição de tamanho foram apresentadas na Figura 22, onde pode ser observado micropartículas esféricas com tamanhos entre 1,5 e 3,0 μm e valor médio de $2,35 \pm 0,02 \mu\text{m}$. O tamanho médio das micropartículas com o fármaco foi similar as das micropartículas apenas com CA, mas com maior polidispersidade. Indicando que o fármaco afeta os parâmetros de solução, provavelmente por interações com a cadeia polimérica.

Figura 22 - Micrografia obtida por MEV e curva de distribuição de tamanho da micropartículas de CA com 5-FU encapsulado, obtidas por eletropulverização de acetona/DMSO.



As micropartículas foram caracterizadas por espectroscopia de FTIR e os espectros foram apresentados na Figura 23. As bandas características da estrutura química do 5-FU e do CA estão presentes nos espectros de 5-FU encapsulado em CAM. As bandas características em 3160 , 1723 , 1673 , 1661 , 1426 e 1247 cm^{-1} ocorrem devido à vibrações dos grupos imida (amida II e amida III) e anel aromático na estrutura de 5-FU ^[81]. O 5-FU apresenta uma banda de absorção característica na região de 2810 cm^{-1} (estiramento -C-H) e banda de estiramento -C=H foi observada em 1572 cm^{-1} . Como já descrito na caracterização das CAM, as bandas em 3484 cm^{-1} estão associadas ao alongamento -OH , enquanto que a banda intensa, característica de alongamento da ligação C=O de ésteres, é observada em 1754 cm^{-1} , sendo características do CA. Nos espectros das micropartículas com 5-FU, ouve pequenos deslocamentos nas bandas de imida do fármaco (1673 para 1691 cm^{-1}) e das bandas de -OH do acetato de celulose (3484 para 3476 cm^{-1}), o que sugere interação muito fraca entre o fármaco e a matriz polimérica, característica de interação física ^[134].

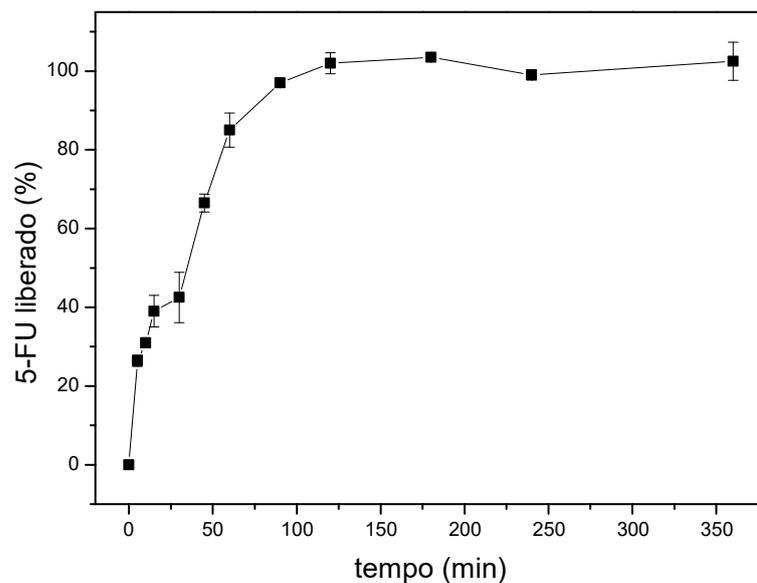
Figura 23 - Espectros de FTIR para as amostras de CA (a) e CAM (b) e 5-FU/CAM (c) obtidos de soluções com acetona/DMSO.



O 5-FU, assim como a ureia, é um composto hidrosolúvel, sendo completamente dissolvido em poucos minutos. O perfil de liberação foi realizado em meio aquoso tamponado com fosfato (pH=7,4), a 37°C. O fármaco liberado foi quantificado por espectrometria de fluorescência, através de curva de calibração padrão, e a curva de liberação foi apresentada na Figura 24, onde foi observado que 60% de 5-FU total foi liberado nos primeiros 60 min e os 40% restantes nos 60 min seguintes, resultando 100% do fármaco liberado em 120 min, ou duas horas. O 5-FU puro foi solubilizado em menos de 5 min, portanto, houve diminuição na taxa de liberação do 5-FU encapsulado em micropartículas de CA. Comparado com a ureia, o 5-FU apresentou uma taxa de liberação maior que o fertilizante, o que indica que a quantidade de soluto encapsulado e/ou sua natureza química, afetam o perfil de liberação. Os mesmos modelos cinéticos apresentados anteriormente foram aplicados e os gráficos apresentados no Figura 5A. Os maiores coeficiente de determinação foram obtidos para o modelo de Higuchi e de Weibull, sendo os valores de 0,986 e 0,957, respectivamente. O modelo de Higuchi sugere um

mecanismo de difusão fickiana, entretanto, indica que a taxa de difusão do 5-FU é muito mais lenta que o tempo de relaxação da cadeia polimérica, o que não faz sentido considerando o caráter insolúvel do polímero no meio.

Figura 24 - Perfil de liberação em solução aquosa de 5-FU encapsulada em micropartículas de CA formadas por eletropulverização de solução com acetona/DMSO (2:1).



Apesar da maioria dos trabalhos na literatura descrevem partículas nanométricas, o perfil de liberação é bastante variado. Podemos destacar o trabalho de Ashjari e colaboradores que encapsularam 5-FU em nanocapsulas biodegradáveis de poli(ácido lático-co-ácido glicólico) contendo nanopartículas de magnetita, através do método de evaporação de solvente de emulsão múltipla. Através do perfil do fármaco encapsulado, observou diminuição na taxa de liberação, mas o equilíbrio foi atingido após 48h com apenas 33% do fármaco liberado [82]. Outro trabalho relata que nanopartículas de quitosana carregadas com 5-FU foram preparadas empregando a técnica de gelificação iônica, usando quitosanas com três diferentes massas molar, com o poliânion tripolifosfato de sódio como agente de reticulação. Foi observado diminuição na taxa de liberação do fármaco, entretanto, de forma semelhante ao trabalho citado acima, atingiu o máximo de liberação após 24 h, com aproximadamente 32% do 5-FU liberado [83]. Park e Kim prepararam nanopartículas de carboxi-metilcelulose carregadas com 5-FU, por reticulação iônica de solução de CMC com cloreto de cálcio [134]. Partículas monodispersas,

com tamanho médio de 120nm foram caracterizadas por diversos métodos analíticos e o perfil de liberação determinado por HPLC. Foi observado que 100% do fármaco foi liberado em 120 min, resultado similar ao obtido neste trabalho.

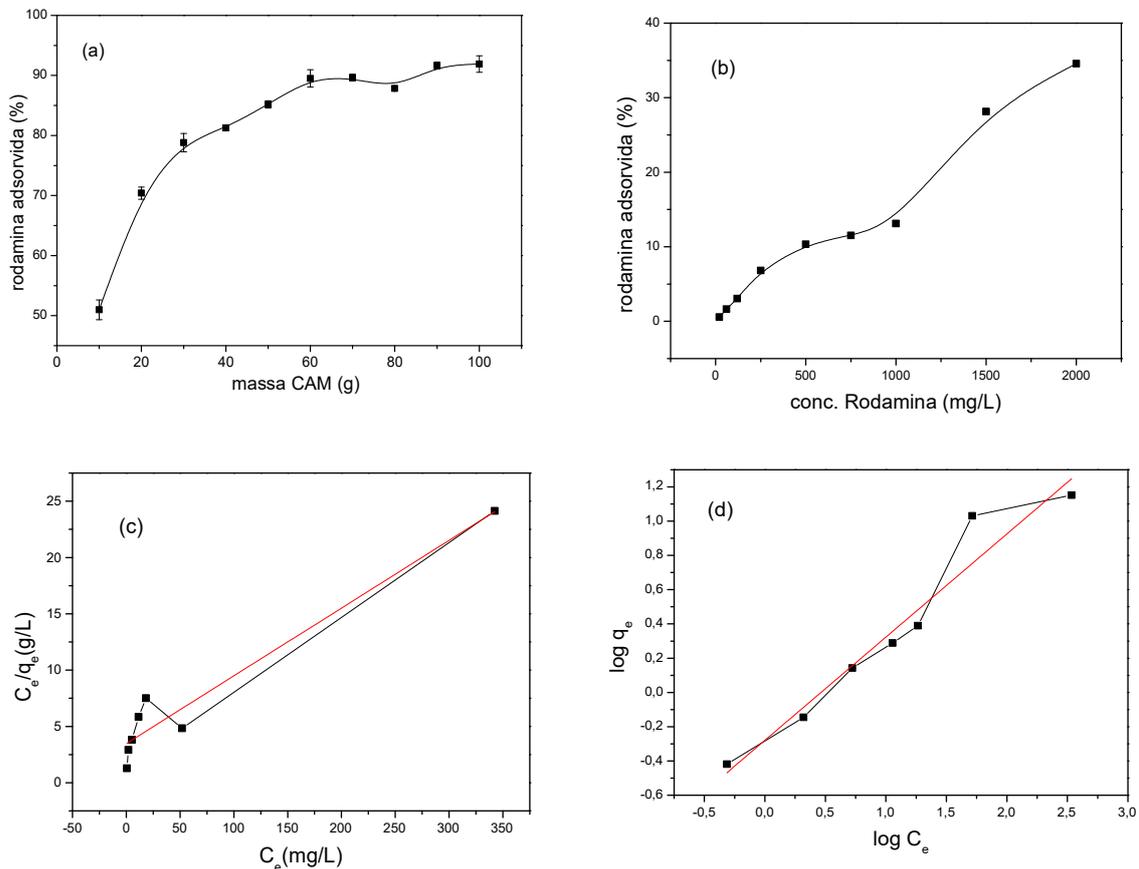
3.4.2 Desempenho das CAM como adsorvente de corante Rodamina B

O perfil de adsorção da rodamina em diferentes quantidades de CAM, foi apresentado da Figura 25a. A fração de rodamina adsorvida é praticamente constante a partir de 60 mg de adsorvente, com quase 90% do corante removido da solução. Portanto, para determinar a isoterma de adsorção, foram utilizadas amostras com essa massa de CAM. A isoterma de adsorção da rodamina foi apresentada na Figura 25b, onde observa-se aumento na fração adsorvida com o aumento da sua concentração inicial. Entretanto, como maiores concentrações de rodamina na solução, menor a % de corante foi extraído.

A Figura 25c mostra o gráfico de Langmuir para a adsorção de rodamina em CAM a 25°C, conforme reproduzido pela equação linearizada (Eq. 21), e a melhor linha reta representando os pontos ajustados. Assim, ficou evidente que os dados de equilíbrio não são bem acomodados pelo modelo de Langmuir, com coeficiente de correlação razoável, mas a distribuição de pontos não deixa claro a tendência da curva, conforme mostrado na Tabela 3. De acordo com valores R_L , o sistema corresponde a processo de adsorção favoráveis. Os valores tenderam a zero, representando o caso irreversível ideal.

A Figura 25(d) mostra o gráfico de Freundlich para a adsorção de rodamina em CAM a 25°C, conforme reproduzido pela equação linearizada (Eq. 24), e a melhor linha reta representando os pontos ajustados. Apesar dos coeficientes de correlação, r_L e r_F , serem bastante similares, os pontos experimentais estão melhor representados pela equação de Freundlich. Porém, a constante de Freundlich, n_F , indica um processo desfavorável ($n_F > 1$).

Figura 25 - Perfil de adsorção da rodamina em diferentes massas de CAM (a); isoterma de adsorção a partir de diferentes concentrações iniciais da rodamina (b); gráfico de Langmuir da adsorção de rodamina em CAM a 25°C (c) gráfico de Freundlich da adsorção de roda



A adsorção da rodamina em CAM pôde ser observado, mas os parâmetros são incoerentes com valores obtidos na literatura, sendo necessário complementar o estudo. Obter isotermas em diferentes temperaturas, por exemplo, permitirá obter informações sobre os parâmetros termodinâmicos do processo de adsorção de rodamina em CAM. Outros modelos de adsorção também podem ser aplicados.

Tabela 3. Parâmetros de adsorção de Langmuir e de Freundlich a 25°.

Langmuir					Freundlich		
a_L (L/mg)	K_L (L/g)	Q_L (mg/g)	r_L	R_L - Faixa (10^{-5})	K_F	n_F	r_F
58,0	16,7	0,288	0,972	86 - 1,2	4,00	3,57	0,973

4 CONCLUSÕES

Um processo de etapa única para aprisionar a ureia nas micropartículas de acetato de celulose (UCAM) foi desenvolvido usando o processo de electropulverização. Os parâmetros de processo e solução (solvente/cossolvente) foram otimizados e os diâmetros das partículas estimados com base em imagens SEM. Os parâmetros otimizados foram concentrações de 8% m/m e 0,8% m/m de ureia com uma razão acetona/DMSO de 2:1, taxa de fluxo da solução de 0,5 mL/h, coleta de partículas a 20 cm da agulha e tensão de 10 kV. Os diâmetros das UCAM estavam na faixa de 1,5 a 3,0 μm . O mecanismo de formação de micropartículas no processo de electropulverização é altamente afetado pela razão solvente/cossolvente, conforme observado pelo parâmetro de solubilidade de Hildebrand que indicam uma diminuição na solubilidade da CA com o aumento da razão acetona/DMSO, sugerindo um mecanismo de separação de fase atuando durante a formação de partículas. Esta hipótese também é suportada pela maior área superficial da UCAM ($12,4 \text{ m}^2/\text{g}$) e maior porosidade ($2,4 \times 10^{-2} \text{ cm}^3/\text{g}$ com diâmetro de poro de 6,9 nm) obtida para a fração acetona/DMSO. A adição de 0,8% em peso de ureia no processo não altera a distribuição de tamanho e a forma da CAM. A ureia liberada pela UCAM mostrou um máximo de 79% após 7 h, com uma diferença significativa nos resultados para a ureia encapsulada e livre. Fatores como a geometria dos poros, as interações entre a matrix polimérica e/ou a ureia e a solução, e a difusão da solução na partícula, parecem afetar o perfil de liberação da ureia. O perfil de liberação do 5-FU encapsulado em CAM, também mostrou diminuição na taxa de liberação *in vitro*. Assim, o encapsulamento de compostos hidrossolúveis em micropartículas de CA parece ser uma metodologia adequada para liberação controlada. Além disso, as CAM apresentaram capacidade de remover Rodamina de soluções aquosas através de, provavelmente, adsorção física e também pode ser uma aplicação que merece maior atenção em estudos futuros.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] LOUREIRO, F. E. L.; MELAMED, R. G.; FIGUEIREDO NETO, J. Fertilizantes agroindústria & sustentabilidade. 1ª ed., Rio de Janeiro: Centro de Tecnologia Mineral, Ministério da Ciência e Tecnologia, 2009, 655p.
- [2] SMIL, V. Nitrogen cycle and world food production. *World Agriculture*, 2011, p. 9-13.
- [3] ROCKSTRÖM, J.; STEFFEN, W.; NOONE, K.; PERSSON, Å.; CHAPIN, F. S.; LAMBIN, E.; LENTON, T. M.; SCHEFFER, M.; FOLKE, C.; SCHELLNHUBER, H.; NYKVIST, B.; DE WIT, C. A.; HUGHES, T.; VAN DER LEEUW, S.; RODHE, H.; SÖRLIN, S.; SNYDER, P. K.; COSTANZA, R.; SVEDIN, U.; FALKENMARK, M.; KARLBERG, L.; CORELL, R. W.; FABRY, V. J.; HANSEN, J.; WALKER, B.; LIVERMAN, D.; RICHARDSON, K.; CRUTZEN, P.; FOLEY, J. Planetary boundaries:exploring the safe operating space for humanity. *Ecology and Society*, v. 14, p. 32, 2009.
- [4] ROCKSTRÖM, J.; STEFFEN, W.; NOONE, K.; PERSSON, Å.; CHAPIN, F. S.; LAMBIN, E.; LENTON, T. M.; SCHEFFER, M.; FOLKE, C.; SCHELLNHUBER, H.; NYKVIST, B.; DE WIT, C. A.; HUGHES, T.; VAN DER LEEUW, S.; RODHE, H.; SÖRLIN, S.; SNYDER, P. K.; COSTANZA, R.; SVEDIN, U.; FALKENMARK, M.; KARLBERG, L.; CORELL, R. W.; FABRY, V. J.; HANSEN, J.; WALKER, B.; LIVERMAN, D.; RICHARDSON, K.; CRUTZEN, P.; FOLEY, J. A safe operating space for humanity, *Nature*, v. 461, p. 472-475, 2009.
- [5] DIAS, J. C. Raízes da Fertilidade. 1ª ed. São Paulo: Calandra Editorial, 2005. 129p.
- [6] SCHLOSSBERG, M. J.; MCGRAW, B. A.; SEBRING, R. L. Ammonia Volatilization from Putting Greens Foliarly Fertilized by Conventional or Stabilized Urea. *Agric. Environ. Lett.* V. 3, ID:180019, 2018.
- [7] ALCARDE, J. C.; GUIDOLIN, J. A.; LOPES, A. Os adubos e a eficiência das adubações. 3ª ed. São Paulo: ANDA, 1998.
- [8] TRENKEL, M. E. Controlled-Release and Stabilized Fertilizers in Agriculture. International Fertilizer Industry Association, Paris, 1997.
- [9] COSTA, M. M. E.; CABRAL-ALBUQUERQUE, E. C. M.; ALVES, T. L. M.; PINTO, J. C.; FIALHO, R. L. Use of Polyhydroxybutyrate and Ethyl Cellulose for Coating of Urea Granules. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, v. 61, p. 9984–9991, 2013.
- [10] CIVARDI, E. A.; SILVEIRA NETO, A. N.; RAGAGNIN, V. A.; GODOY, E. R.; E. B. Ureia de Liberação Lenta Aplicada Superficialmente e Ureia Comum Incorporada ao Solo no Rendimento Do Milho. *Pesquisa Agropecuaria Tropical*, v. 41, p. 52-59, 2011.
- [11] TOMASZEWSKAA, M.; JAROSIEWICZ, A. Use of Polysulfone in Controlled-Release NPK Fertilizer Formulations. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, p. 4634–4639, 2002.
- [12] WANG, M.; ZHAO, Y.; LI, J. From hollow lignin microsphere preparation to simultaneous preparation of urea encapsulation for controlled release using industrial kraft

lignin via slow and exhaustive acetone-water evaporation. *Holzforschung*, v. 74, p. 77–87, 2020.

[13] CORRADINI, E.; DE MOURA, M. R.; MATTOSO, L. H. C. A preliminary study of the incorporation of NPK fertilizer into chitosan nanoparticles. *Express. Polymer Letters*, v. 4, p. 509-515, 2010.

[14] TANG, J.; HONG, J.; LIU, Y.; WANG, B.; HUA, Q.; LIU, L.; YING, D. Urea Controlled-Release Fertilizer Based on Gelatin Microspheres. *J. Polym. Environ.*, V. 26, p. 1930–1939, 2018.

[15] MEDEIROS, T.T.B.; SILVA, A.M.A.; SILVA, A.L.; BEZERRA, L.R.; AGOSTINI, D.L.S.; OLIVEIRA, D.L.V.; MAZZETTO, S.E.; KOTZEBUE, L.R.V.; OLIVEIRA, J.R.; SOUTO, G.S.B.; CARVALHO, A.B.; NETTO, A.J.; OLIVEIRA, R.L. Carnauba wax as a wall material for urea microencapsulation. *J Sci Food Agric*, v. 99, p. 1078–1087, 2019.

[16] SATHISARAN, I.; BALASUBRAMANIAN, M. Physical characterization of chitosan/gelatin-alginate composite beads for controlled release of urea. *Heliyon*, v. 6, p. e05495, 2020.

[17] CASTRO-ENRÍQUEZ, D.D.; CASTILLO-ORTEGA, M.M.; ROMERO-GARCÍA, J.; RODRÍGUEZ-FÉLIX, D.E.; DÓRAME-MIRANDA, R.F.; TORRES-ARREOLA, W.; VARGAS-LÓPEZ, J.M.; BURRUEL-IBARRA, S.E.; RODRÍGUEZ-FÉLIX, F. Development of microparticles from wheat glutenins by electrospray and potential application as controlled-release fertilizers. *Bull. Mater. Sci.*, v. 42, p.41, 2019.

[18] NGUYEN, H.T.; DOAN, V.D.; TRINH V.D. Synthesis of Biodegradable Mixing-Polymer as Coating Material for Controlled-Release Urea Fertilizer. *Advanced Materials*, v. 1152, p. 43-51, 2019.

[19] TIAN, H.; LIU, Z.; ZHANG, M.; GUO, Y.; ZHENG, L.; LI, Y.C. Biobased Polyurethane, Epoxy Resin, and Polyolefin Wax Composite Coating for Controlled-Release Fertilizer. *Appl. Mater. Interfaces*, v. 11, p. 5380–5392, 2019.

[20] MAJEED, Z. KHURSHID, K.; AJAB, Z.; GUAN, Q.; AHMAD, B.; MUMTAZA, I.; AHMED, M.N.; KHAN, R.A.W.; ANDLEEB, S. Agronomic evaluation of controlled release of micro urea encapsulated in rosin maleic anhydride adduct. *Journal of Plant Nutrition*, v. 43, p. 1794–1812, 2020.

[21] SIAFU, S.I. Silicone Doped Chitosan-Acrylamide Coencapsulated Urea Fertilizer: An Approach to Controlled Release Fertilizers. *Journal of Nanotechnology*, v. 2017, ID:8490730, 2017.

[22] ZHANG, S.; YANG, Y.; TONG, Z.; GAO, B.; GAO, N.; SHEN, T.; WAN, Y.; YU, Z.; LIU, L.; MA, X.; GUO, Y.; FUGICE, J.; LI, Y.C. Self-Assembly of Hydrophobic and Self-Healing Bio nanocomposite Coated Controlled-Release Fertilizers. *Appl. Mater. Interfaces*, v. 12, p. 27598–27606, 2020.

[23] WANG, W; ZHANG, MJ; CHU, LY. Functional Polymeric Microparticles Engineered from Controllable Microfluidic Emulsions. *Acc Chem Res*, v. 47, p. 373–384, 2014.

- [24] LIU, ZP; ZHANG, YY; YU, DG; WU, D; LI, HL. Fabrication of sustained release zein nanoparticles via modified coaxial electrospinning. *Chem Eng J*, v. 334, p. 807–816, 2018.
- [25] LIANG, Y; WU, D; FU, R. Carbon Microfibers with Hierarchical Porous Structure from Electrospun Fiber-Like Natural Biopolymer. *Sci Rep*, v. 3, p. 1119, 2013.
- [26] FERNÁNDEZ-PÉREZ, M.; GARRIDO-HERRERA, F. J.; GONZÁLEZ-PRADAS, E.; VILLAFRANCA-SÁNCHEZ, M.; FLORES-CÉSPEDES, F. Lignin and Ethylcellulose as Polymers in Controlled Release Formulations of Urea. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 108, p. 3796–3803, 2008.
- [27] TOMASZEWSKAA, M.; JAROSIEWICZ, A. Encapsulation of mineral fertilizer by polysulfone using a spraying method. *Desalination*, v. 198, p. 346–352, 2006.
- [28] NIU, Y.; LI, H. Controlled Release of Urea Encapsulated by Starch-g-poly(vinyl acetate). *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 51, p. 12173–12177, 2012.
- [29] CHEN, L.; SUBIRADE, M. Elaboration and Characterization of Soy/Zein Protein Microspheres for Controlled Nutraceutical Delivery. *Biomacromolecules*, v. 10, p. 3327–3334, 2009.
- [30] ABRAHAM, J.; PILLA, V. N. R. Membrane-Encapsulated Controlled-Release Urea Fertilizers Based on Acrylamide Copolymers. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 60, p. 2347-2351, 1996.
- [31] POPESCU, F. O.; DIMA, Ș. O. Synthesis Optimization and Characterization of Microencapsulated N-P-K Slow-Release Fertilizers, *Open Chemistry*. v. 13, p. 813–823, 2015.
- [32] HUSSAIN, M. R.; DEVI, R. R.; MAJI, T. K. Controlled release of urea from chitosan microspheres prepared by emulsification and cross-linking method. *Iran Polymer Journal*, v. 21, p.473–479, 2012.
- [33] PÉREZ-MASIÁ, R.; LAGARON, J. M.; LÓPEZ-RUBIO, A. Development and Optimization of Novel Encapsulation Structures of Interest in Functional Foods Through Electrospinning. *Food Bioprocess Technology*, v. 7, p.3236–3245, 2014.
- [34] DENG, X.; CHEN, Z.; HUANG, Q.; FU, X.; TANG, C. Spray-Drying Microencapsulation of β -Carotene by Soy Protein Isolate and/or OSA-Modified Starch. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 131, p. 40399, 2014.
- [35] GÓMEZ-MASCARAQUE, L. G.; LÓPEZ-RUBIO, A. Protein-based emulsion electrospayed micro- and submicroparticles for the encapsulation and stabilization of thermosensitive hydrophobic bioactives. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 465, p. 259–270, 2016.
- [36] DISTANTINA, S.; SANTOSO, S.A.; CITRAWATI, M. The urea release rate of bead gel based on kappa carrageenan, pectin, and glucomannan. *AIP Conf. Proc.*, v. 2217, p. 030119-1–030119-8, 2019.

- [37] IFTIME, M.M.; AILIESEI, G.L.; UNGUREANU, E.; MARIN, L. Designing chitosan based eco-friendly multifunctional soil conditioner systems with urea controlled release and water retention. *Carbohydrate Polymers*, v. 223, p. 115040, 2019.
- [38] <https://www.researchandmarkets.com/reports/3978271/cellulose-acetate-market-for-cigarette-filters#rela2-4516012>.
- [39] NAIR, SS; MATHEW, AP. Porous composite membranes based on cellulose acetate and cellulose nanocrystals via electrospinning and electrospaying. *Carbohydr Polym*, v. 175, p. 149–157, 2017.
- [40] TIAN, Y; WU, M; LIU, R; LI, Y; WANG, D; TAN, J; WU, R; HUANG, Y. Electrospun membrane of cellulose acetate for heavy metal ion adsorption in water treatment. *Carbohydr Polym*, v. 83, p. 743–748, 2011.
- [41] TUNGPRAPA, S; JANGCHUD, I; SUPAPHOL, P. Release characteristics of four model drugs from drug-loaded electrospun cellulose acetate fiber mats. *Polymer*, v. 48, p. 5030-5041, 2007.
- [42] KHOSHNEVISAN, K; MALEKI, H; SAMADIAN, H; SHAHSAVARI, S; SARRAFZADEH, MH; LARIJANI, B; DORKOOSH, FA; HAGHPANAH, V; KHORRAMIZADEH, MR. Cellulose acetate electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications and recent advances. *Carbohydr Polym*, v. 198, p.131–141, 2018.
- [43] DESAI, KGH; PARK, HJ. Recent Developments in Microencapsulation of Food Ingredients. *Dry Technol*, v. 23, p. 1361–1394, 2005.
- [44] BAE, HS; HAIDER, A; SELIM, KMK; KANG, DY; KIM, EJ; KANG, IK. Fabrication of highly porous PMMA electrospun fibers and their application in the removal of phenol and iodine. *J Polym Res*, v. 20, p. 158, 2013.
- [45] JAWOREK, A; SOBCZYK, AT; KRUPA, A. Electro spray application to powder production and surface coating. *J Aerosol Sci*, v. 125, p. 57-92, 2018.
- [46] TIAN, Y.; WU, M.; LIU, R.; LI, Y.; WANG, D.; TAN, J.; WU, R.; HUANG, Y. Electrospun membrane of cellulose acetate for heavy metal ion adsorption in water treatment. *Carbohydrate Polymers*, v. 83, p. 743–748, 2011.
- [47] YANG, J.; KUBOTA, F.; BABA, Y.; KAMIYA, N.; GOTO, M. Application of cellulose acetate to the selective adsorption and recovery of Au (III). *Carbohydrate Polymers*, v. 111, p. 768–774, 2014.
- [48] OLARU, N.; ANGHEL, N.; PASCARIU, P.; AILIESEI, G. Synthesis and testing of cellulose acetate nicotinate as adsorbent for rhodamine B dye. *J. Appl. Polym. Sci.* ID:47772.
- [49] BEIKZADEH, S.; AKBARINEJAD, A.; SWIFT, S.; PERERA, J.; KILMARTIN, P.A.; TRAVAS-SEJDIC, J. Cellulose acetate electrospun nanofibers encapsulating Lemon Myrtle essential oil as active agent with potent and sustainable antimicrobial activity. *Reactive and Functional Polymers*, v. 2020, 104769, 2020.

- [50] LEE, H.; KIM, J.R. Facile fabrication of durable acaricidal nanofibers effective against *Dermatophagoides farinae* via emulsion electrospinning of eugenol-encapsulated cellulose acetate. *Cellulose*, v.27, p. 6909–6919, 2020.
- [51] CELEBIOGLU, A; UYA, T. Electrospun porous cellulose acetate fibers from volatile solvent mixture. *Materials Letters*, v. 65, p. 2291–2294, 2011.
- [52] FENN, J.B.; MANN, M.; MENG, C. K.; WONG, S. F.; WHITEHOUSE, C.M. Electropray ionization for mass spectrometry of large biomolecules. *Science*, v. 246, p. 64-71, 1989.
- [53] DOSHI J.; RENEKER, D.H. Electrospinning Process and Applications of Electrospun Fibers. *Journal of Electrostatics*, v. 35, p. 151-160, 1995.
- [54] ZAMANI, M.; PRABHAKARAN, M.P.; RAMAKRISHNA, S. Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials. *International Journal of Nanomedicine*, v. 8, p. 2997–3017, 2013.
- [55] FELICE, B.; PRABHAKARAN, M.P.; ZAMANI, M.; RODRÍGUEZ, A. P.; RAMAKRISHNA, S. Electrosprayed poly(vinyl alcohol) particles: preparation and evaluation of their drug release profile. *Polym Int.*, v. 64, p. 1722–1732, 2015.
- [56] GÓMEZ-MASCARAQUE, L.G.; TORDERA, F.; FABRA, M.J.; MARTÍNEZ-SANZ, M.; LOPEZ-RUBIO, A. Coaxial electrospraying of biopolymers as a strategy to improve protection of bioactive food ingredients. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, v. 51, p. 2–11, 2019.
- [57] YAO, Z.C.; ZHANG, C.; AHMAD, Z.; PENG, Y.; CHANG, M.W. Microparticle Formation via Tri-needle Coaxial Electropray at Stable Jetting Modes. *Ind. Eng. Chem. Res.* V. 59, p. 14423–14432, 2020.
- [58] TAYLOR, G.I. Disintegration of Water Drops in an Electric Field. *Proceedings of the Royal Society of London A*, v. 280, p. 383-397, 1964.
- [59] TAYLOR, G. I. McEWAN A. D., The stability of a horizontal fluid interface in a vertical electric field. *Journal of Fluid Mechanics*, v. 22, p. 1-15, 1965.
- [60] RAYLEIGH, F.R.S. On the Equilibrium of Liquid Conducting masses charged with Electricity. *Philosophical Magazine*, v. 14, p. 184–186, 1882.
- [61] JAWOREK, A; SOBCZYK, AT. Electrospraying route to nanotechnology: An overview. *Journal of Electrostatics*, v. 66, p.197–219, 2008.
- [62] CLOUPEAU, M; PRUNET-FOCH, B. Electrostatic spraying of liquids: Main functioning modes. *Journal of Electrostatics*, v. 25, p. 165-184, 1990.
- [63] CLOUPEAU, M; PRUNET-FOCH, B. Electrohydrodynamic Spraying Functioning Modes: A Critical Review. *Journal Aerosol Science*, v. 25, p. 1021-1036, 1994.
- [64] CLOUPEAU, M. Recipes for use of EHD Spraying in Cone-Jet Mode and Notes Corona Discharge Effects. *Journal Aerosol Science*, v. 25, p. 1143-1157, 1994.

- [65] LA MORA, JF. The Fluid Dynamics of Taylor Cones. *Annual Review of Fluid Mechanics*, v. 39, p. 217-243, 2007.
- [66] KATTI, DS; ROBINSON, KW; KO, FK; LAURENCIN, CT. Bioresorbable Nanofiber-Based Systems for Wound Healing and Drug Delivery: Optimization of Fabrication Parameters. *J Biomed Mater Res B*, v. 70B, p. 286-296, 2004.
- [67] LI, X; YU, D; JIANG, F; DENG, K; DU, Z; WANG, X. Drug Sustained Release Multiple-component Polymeric Microparticles Fabricated Using an Electrospray Process. *Adv Mat Res* v. 937, p. 269-275, 2014.
- [68] MENG, F; JIANG, W; SUN, Z; YIN, Y; LI, Y. Electrohydrodynamic Liquid Atomization of Biodegradable Polymer Microparticles: Effect of Electrohydrodynamic Liquid Atomization Variables on Microparticles. *J. Appl. Polym. Sci*, v. 113, p. 526–534, 2009.
- [69] HU, JF; LI, SF; NAIR, GR; WU, WT. Predicting chitosan particle size produced by electrohydrodynamic atomization. *Chemical Engineering Science*, v. 82, p. 159-165, 2012.
- [70] BODNÁR, E; GRIFOLL, J; ROSELL-LLOMPART, J. Polymer solution electrospraying: A tool for engineering particles and films with controlled morphology. *J Aerosol Sci*, v. 125, p. 93–118, 2018.
- [71] DE LA MORA, JF; LOSCERTALES, IG. The current emitted by highly conducting Taylor cones. *J. Fluid Mech*, v. 260, p. 155-184, 1994.
- [72] GAÑAN-CALVO, AM; DAVILA, J; BARRERO, A. Current and Droplet Size in The Electrospraying Of Liquids. Scaling Laws. *J. Aerosol Sci*, v. 28, p. 249-275, 1997.
- [73] CLOUPEAU, M; PRUNET-FOCH, B. Electrostatic spraying of liquids: Main functioning modes. *Journal of Electrostatics*, v. 25, p. 165-184, 1990.
- [74] DE JUAN, L; DE LA MORA, JF. Charge and Size Distributions of Electrospray Drops. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 186, p. 280–293, 1997.
- [75] HARTMAN, RPA; BRUNNER, DJ; CAMELOT, DMA; MARIJNISSEN, JCM; SCARLETT, B. Jet break-up in electrohydrodynamic atomization in the cone-jet mode. *J. Aerosol Sci*. v. 31, p. 65-95, 2000.
- [76] GAÑAN-CALVO, A.M. New microfluidic technologies to generate respirable aerosols for medical applications, *Journal Aerosol Science*, v. 30, p. 541–542, 1999.
- [77] BOCK, N; WOODRUFF, MA; HUTMACHER, DW; DARGAVILLE TR. Electrospraying, a reproducible method for production of polymeric microspheres for biomedical applications. *Polymers*, v. 3, p.131–149, 2011.
- [78] OHKAWA, K. Nanofibers of Cellulose and Its Derivatives Fabricated Using Direct Electrospinning. *Molecules*, v. 20, p. 9139-9154, 2015.
- [79] SMEETS, A; CLASEN, C; VAN DEN MOOTER, G. Electrospraying of polymer solutions: Study of formulation and process parameters. *Eur J Pharm Biopharm*, v. 119, p. 114-124, 2017.

- [80] GUARINO, V; ALTOBELLI, R; CAPUTO, T. AMBROSIO, L; CASERTA, S; CALCAGNILE, P; DEMITRI, C. Mono- and Bi-Phasic Cellulose Acetate Micro-Vectors for Anti-Inflammatory Drug Delivery. *Mol. Pharmaceutics*, v. 11, p. 87, 2019.
- [81] LI, P.; WANG, Y.; PENG, Z.; SHE, F.; KONG, L. Development of chitosan nanoparticles as drug delivery systems for 5-fluorouracil and leucovorin blends. *Carbohydrate Polymers*, v. 85, p. 698–704, 2011.
- [82] ASHJARI, M.; KHOEE, S.; MAHDAVIAN, A.R. A multiple emulsion method for loading 5-fluorouracil into a magnetite-loaded nanocapsule: a physicochemical investigation. *Polym Int.*, v. 61, p. 850–859, 2012.
- [83] SAMYA, M.; HOSAM S.; EL-ALIM, A.; RABIA, A.E.G.; AMIN, A.; AYOUB, M.M.H. Formulation, characterization and in vitro release study of 5-fluorouracil loaded chitosan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules* 156, p. 783–791, 2020.
- [84] RAMTEKE, KH; DIGHE, PA; KHARAT, AR. PATIL SV. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Sch. Acad. J. Pharm*; v. 3, p. 388-396, 2014.
- [85] HIGUCHI, T. Mechanism of sustained medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci*, v. 84, p. 1464-77, 1963.
- [86] FRISCH, H.L.; STERN, S.A. Diffusion of small molecules in polymers. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences*, v.11, p. 123-187, 1983.
- [87] PEDERSEN, P.V.; MYRICK, J.W. Versatile kinetic approach to analysis of dissolution data. *J. Pharm. Sci.*, v. 67, p. 1450–5, 1978.
- [88] MACHADO, Ê. L.; DAMBROS, V. S.; KIST, L. T.; LOBO, E. A. A.; TEDESCO, S. B.; MORO, C. C. Use of Ozonization for the Treatment of Dye Wastewaters Containing Rhodamine B in the Agate Industry. *Water Air Soil Pollut.* 223, 1753–1764, 2012.
- [89] CHAKRABORTY, P. Q.; ADHIKARI, J.; SAHA, P. Facile fabrication of electrospun regenerated cellulose nanofiber scaffold for potential bone-tissue engineering application. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 122, p. 644–652, 2019.
- [90] HAN, Y.; LI, W.; ZHANG, J.; MENG, H.; XU, Y.; ZHANG, X. Adsorption behavior of Rhodamine B on nanoporous polymers. *RSC Adv.*, v. 5, 104915-104922, 2015.
- [91] WANG, S.; SHAO, L.; SANG, Y.; HUANG, J. Microesferas ocas de polímero hiper-cruzado para absorção eficiente de rodamina-B e captura de CO₂. *J. Chem. Eng. Data*, v. 64, 1662-1670, 2019.
- [92] SMALLWOOD, IM. Handbook of organic solvent properties. John Willey & Sons Inc, New York, 1996
- [93] HALLETT, CJ; COOK, JGH; Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin. Chim. Acta*, v. 35, p. 33-37, 1971.
- [94] ALCÂNTARA, R. R.; IZIDORO, J. C.; FUNGARO, D. A. Adsorção do Corante Rodamina B de Solução Aquosa Sobre Zeólita de Cinzas Pesadas de Carvão Modificada por Surfactante. *Advances in Cleaner Production, 5^o International Workshop*, p. 1-11, 2015.

- [95] ALMEIDA, C.A.P.; DEBACHER, N.A.; DOWNS, A.J.; COTTET, L.; MELLO, C.A.D. Removal of methylene blue from colored effluents by adsorption on montmorillonite clay. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 332, p. 46–53, 2009.
- [96] YAN, J; YU, DG. Smoothing electrospinning and obtaining high-quality cellulose acetate nanofibers using a modified coaxial process. *J Mater Sci*, v. 47, p. 7138–7147, 2012.
- [97] PAWAR, A; THAKKAR, S; MISRA, M. A bird's eye view of nanoparticles prepared by electrospinning: advancements in drug delivery field. *J Controlled Release*, v. 286, p. 179–200, 2018.
- [98] HAIDER, A; HAIDER, S; KYUKANG I. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arab J Chem*, v. 11, p. 1165-1188, 2018.
- [99] BALDELLI, A; BORAIEY, MA; NOBES, DS; VEHRING, R. Analysis of the Particle Formation Process of Structured Microparticles. *Mol. Pharmaceutics*, v. 12, p. 2562-2573, 2015.
- [100] HANSEN, CM. Hansen solubility parameters: a user's handbook. 2nd edn, CRC Press. 2007.
- [101] YAO, J; LIM, LK; XIE, J; HUA, J; WANG, CH. Characterization of electrospinning process for polymeric particle fabrication. *Aerosol Sci*, v. 39, p. 987–1002, 2008.
- [102] HAAS, D; HEINRICH, S; GREIL, P. Solvent control of cellulose acetate nanofibre felt structure produced by electrospinning. *J Mater Sci*, v. 45, p. 1299–1306, 2010.
- [103] GUPTA, P; ELKINS, C; LONG, TE; WILKES, GL. Electrospinning of linear homopolymers of poly(methyl methacrylate): exploring relationships between fiber formation, viscosity, molecular weight and concentration in a good solvent. *Polymer*, v. 46, p. 4799–4810, 2005.
- [104] SHENOY, SL; BATES, WD; FRISCH, HL; WNEK GE. Role of chain entanglements on fiber formation during electrospinning of polymer solutions: good solvent, non-specific polymer–polymer interaction limit. *Polymer*, v. 46, p. 3372–3384, 2005.
- [105] FRANCUS, P; PIRARD, E. Testing for sources of errors in quantitative image analysis. In: *Image Analysis, Sediments and Paleoenvironments*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp 87-102, 2004.
- [106] LIRA, C; PINA, P. Granulometry on classified images of sand grains. *J Coastal Res*, v. 64, p. 1697-1701, 2011.
- [107] GUILHERME, PDB; BORZONE, CA; BUENO, ML; LAMOUR, MR. Análise granulométrica de sedimentos arenosos de praias através de imagens digitais. Descrição de um protocolo de mensuração de partículas no software ImageJ – Fiji, *Braz J Aquat Sci Technol*, v. 19, p. 23-32, 2015.

- [108] ALTMANN, K; SCHULZE, RD; FRIEDRICH, J. Polymer deposition morphology by electrospray deposition - Modifications through distance variation. *Thin Solid Films*, v. 564, p. 269–276, 2014.
- [109] PARK, CH; LEE, J. Electrosprayed Polymer Particles: Effect of the Solvent Properties. *J Appl Polym Sci*, v. 114, p. 430–437, 2009.
- [110] MARGINEAN, I; KELLY, RT; PAGE, JS; TANG, K; SMITH, RD. Electrospray characteristic curves: in pursuit of improved performance in the nano-flow regime. *Anal Chem*, v. 79, p. 8030–8036, 2009.
- [111] IBRAHIM, MM; FAHMY, TYA; SALAHELDIN, EI; MOBARAK, F; YOUSSEF, MA; MABROOK, MR. Role of Tosyl Cellulose Acetate as Potential Carrier for Controlled Drug Release. *Life Sci J*, v. 12, p. 127-133, 2015.
- [112] MURPHY, D; PINHO, MN. An ATR-FTIR study of water in cellulose acetate membranes prepared by phase inversion. *J Membr Sci*, v. 106, p. 245-257, 1995.
- [113] KAMIDE, K; SAITO, M. Thermal Analysis of Cellulose Acetate Solids with Total Degrees of Substitution of 0.49, 1.75, 2.46, and 2.92. *Polym J*, v. 17, p. 919-928, 1985.
- [114] GAÑÁN-CALVO, AM. The Surface Charge in Electrospraying: Its Nature and Its Universal Scaling Laws. *J Aerosol Sci*, v. 30, p. 863-872, 1999.
- [115] CHEN, C; KELDER, EM; VAN DER PUT, PJJM; SCHOONMAN, J. Morphology control of thin LiCoO₂ films fabricated using the electrostatic spray deposition (ESD) technique. *J Mater Chem*, v. 6, p. 765-771, 1996.
- [116] FU, CY; CHANG, CL; HSU, CS; HWANG, BH. Electrostatic spray deposition of La_{0.8}Sr_{0.2}Co_{0.2}Fe_{0.8}O₃ films. *Mater Chem Phys*, v. 91, p. 28–35, 2005.
- [117] XU, F; WENG, B; MATERON, LA; KUANG, A; TRUJILLO, JA; LOZANO, K. Fabrication of cellulose fine fiber-based membranes embedded with silver nanoparticles via Forcespinning. *J Polym Eng*, v. 36, p. 269–278, 2015.
- [118] BEN, EF; SUARDI, M; SUHARTI, N; RAHMADANI, F; OKTAVIA, VS; DEWI, AP; ARIEF, S; LALFARI, RS; DJAMAAN, A. Slow Release Fertilizer: Production of Urea Microcapsules using Polycaprolactone as a Coating Material. *J Chem Pharm Res*, v. 9, p. 81-86, 2017.
- [119] HADDADI, A; ABOOFAZELI, R; ERFAN, M; FARBOUD, ES. Topical delivery of urea encapsulated in biodegradable PLGA microparticles: O/W and W/O creams. *Journal of Microencapsulation*, v. 25, p. 379–386, 2008.
- [120] KOTTEGODA, N; SANDARUWAN, C; PRIYADARSHANA, G; SIRIWARDHANA, A; RATHNAYAKE, UA; ARACHCHIGE, DMB; KUMARASINGHE, AR; DAHANAYAKE, D; KARUNARATNE, V; AMARATUNGA, GAJ. Urea-Hydroxyapatite Nanohybrids for Slow Release of Nitrogen. *ACS Nano*, v. 11, p. 1214–1220, 2017.
- [121] KOESTER, LS; ORTEGA, GG; MAYORGA, P; BASSANI, VL. Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets

containing carbamazepine associated to β -cyclodextrin. *Eur J Pharm Biopharm*, v. 58, p. 177–179, 2004.

[122] HOFFMAN, A; DONBROW, M; BENITA, S. Direct measurements on individual microcapsule dissolution as a tool for determination of release mechanism. *J. Pharm. Pharmacol*, v. 38, p. 764-766, 1986.

[123] GARY-BOBO, CM; SOLOMON, AK. Effect of Geometrical and Chemical Constraints on Water Flux across Artificial Membranes. *The Journal of General Physiology*, v. 57, p. 610-622, 1971.

[124] LEVITT, DG. Kinetics of Diffusion and Convection in 3.2Å Pores. *Biophysical Journal*, v. 13, p. 186-206, 1973.

[125] VOLKOV, VI; KOROTCHKOVA, SA; NESTEROV, IA; OHYA, H; GUO, Q; HUANG, J; CHEN, J. The self-diffusion of water and ethanol in cellulose derivative membranes and particles with the pulsed field gradient NMR data. *Journal of Membrane Science*, v. 110, p. 1-11, 1996.

[126] SIMOVIC, S.; LOSIC, D.; VASILEV, K. Controlled drug release from porous materials by plasma polymer deposition. *Chem. Commun.*, v. 46, p. 1317–1319, 2010.

[127] KARIMI, M.; ALBRECHT, W.; HEUCHEL, M.; KISH, M.H.; FRAHN, J.; WEIGEL, T.; HOFMANN, D.; MODARRESS, H.; LENDLEIN, A. Determination of water/polymer interaction parameter for membrane-forming systems by sorption measurement and a fitting technique. *Journal of Membrane Science*, v. 265, p. 1–12, 2005

[128] LONSDALE, HK; MERTEN, U; RILEY, RL. Transport Properties of Cellulose Acetate Osmotic Membranes. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 9, p.1341-1362, 1965.

[129] ZHOU, X; LIN, X; WHITE, KL; LIN, S; WU, H; CAO, S; HUANG, L; CHEN, L. Effect of the degree of substitution on the hydrophobicity of acetylated cellulose for production of liquid marbles. *Cellulose*, v. 23, p. 811–821, 2016.

[130] ASIL'EVA, G. G.; PETROPAVLOVSKII, G. A. Properties of oriented, chemically crosslinked films of cellulose acetate soluble in water. *Faserforschung und Textiltechnik*, v. 25, p. 382-6, 1974.

[131] NGUYEN, D.N.; CLASEN, C.; VAN DEN MOOTER, G. Pharmaceutical Applications of Electrospraying. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 105, p. 2601-2620, 2016.

[132] LUO, H.; HUANG, Y. Fabrication and mechanical properties of PAN/PEO and CA/PEO coaxial electrospun fibers. *Polym Bull*, v. 6, p. 64-70, 2013.

[133] DANBY, S.G.; BROWN, K.; HIGGS-BAYLISS, T.; CHITTOCK, J.; ALBENALI L.; CORK M.J. The Effect of an Emollient Containing Urea, Ceramide NP, and Lactate on Skin Barrier Structure and Function in Older People with Dry Skin. *Skin Pharmacol Physiol*, v. 29, p. 135-147, 2016.

[134] PARK, J.; KIM, YC. Topical delivery of 5-fluorouracil-loaded carboxymethyl chitosan nanoparticles using microneedles for keloid treatment. *Drug Delivery and Translational Research*, v. 11, p. 205–213, 2021.

6 APÊNDICE

Figura 1A. Imagens de MEV e curvas de distribuição de tamanho de partícula para partículas obtidas por eletropulverização de soluções com 8% em peso de CA em misturas de acetona com DMSO (2:1), tensão de 10 kV, fluxo de 0,5 mL/h e variando a distância do coletor à agulha.

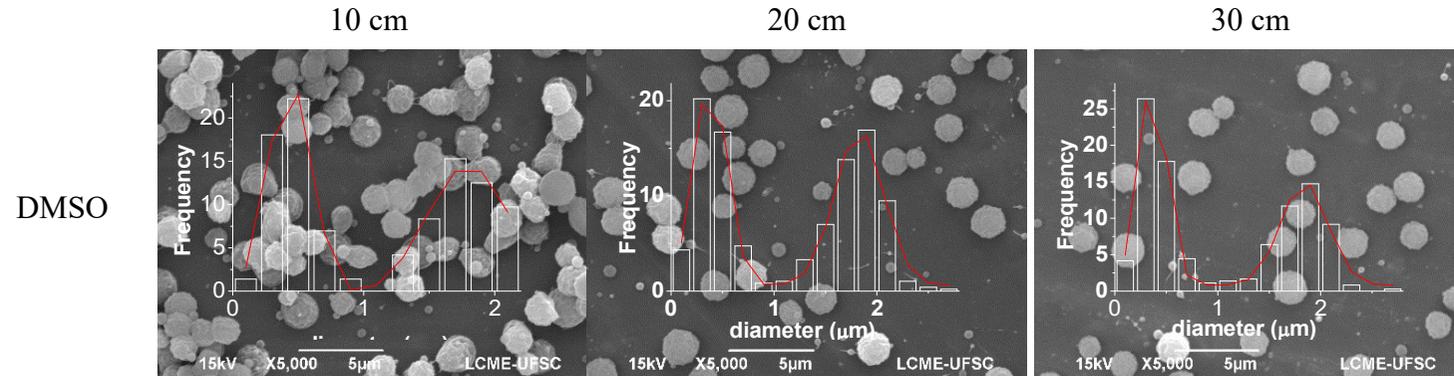


Figura 2A. Imagens de MEV e curvas de distribuição de tamanho de partícula para partículas obtidas por eletropulverização de soluções com 8% em peso de CA em misturas de acetona com DMF, DMA ou DMSO (2:1), distância da agulha ao coletor de 20 cm, fluxo de 0,5 mL/h e variando a tensão elétrica.

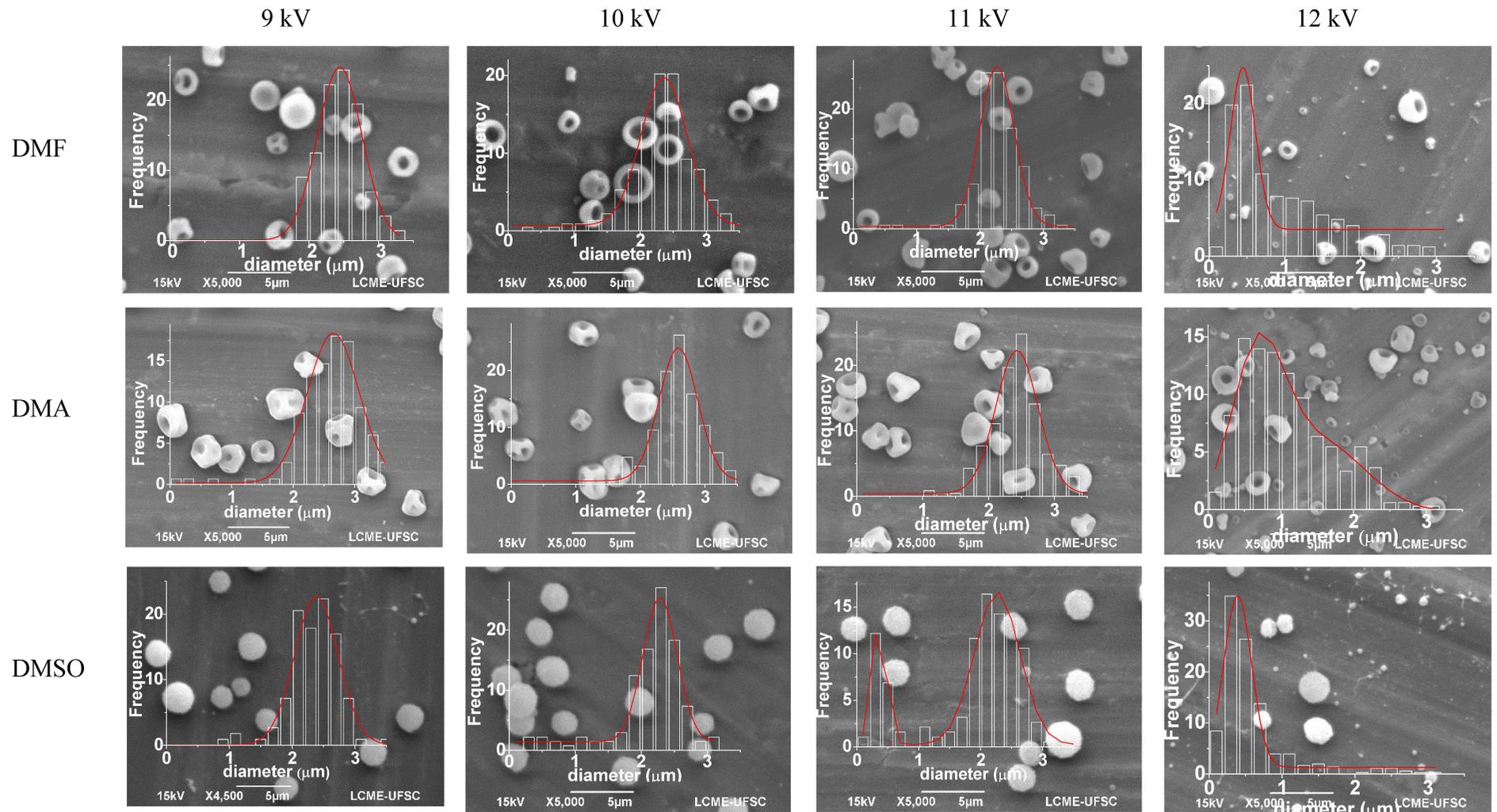


Figura 3A. Imagens de MEV e curvas de distribuição de tamanho de partícula obtidas por eletropulverização de soluções com 8% em peso de CA em misturas de acetona com DMF, DMA ou DMSO (2:1), distância agulha para coletor de 20 cm, tensão de 10 kV e variação da taxa de fluxo.

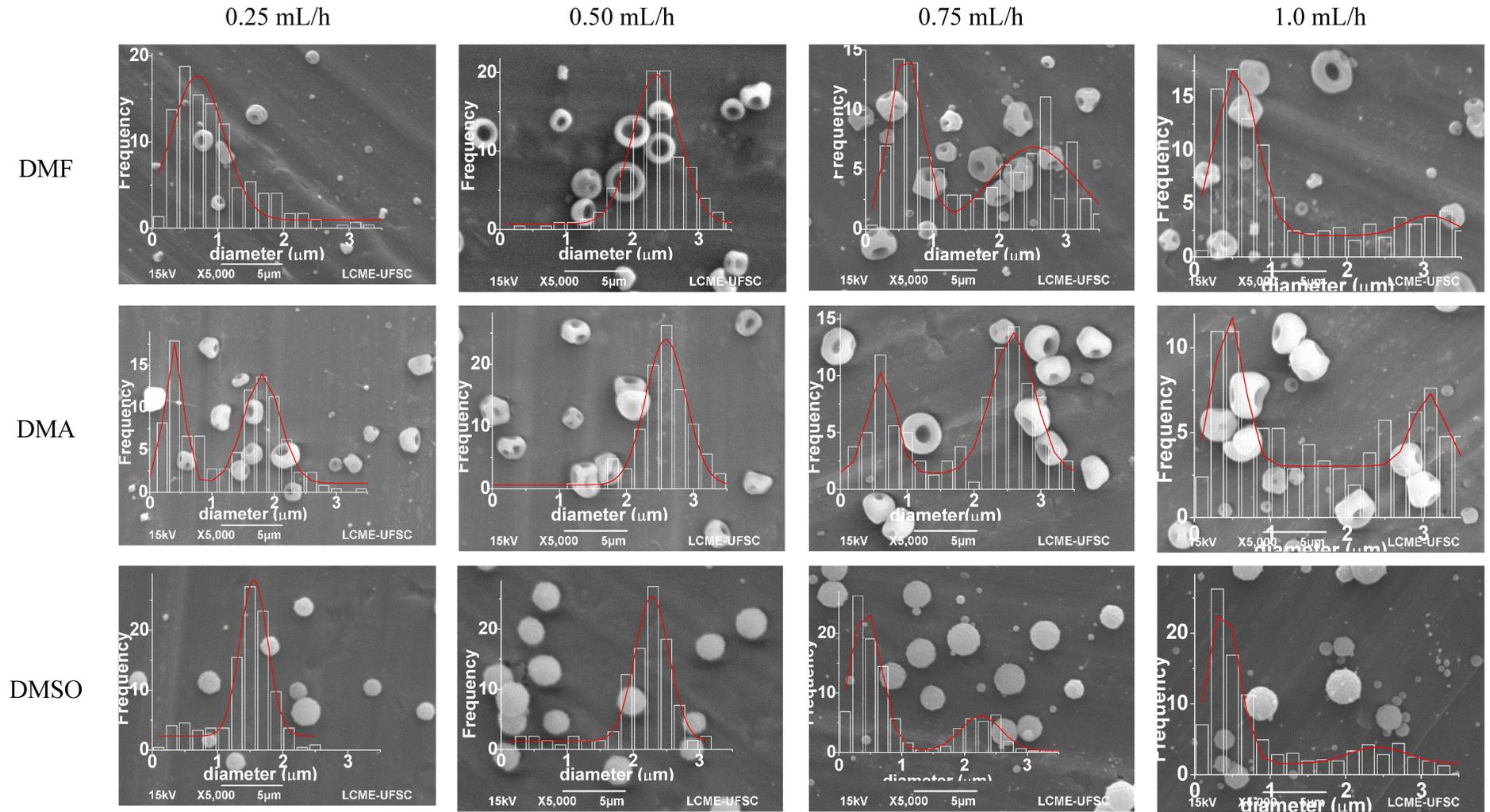
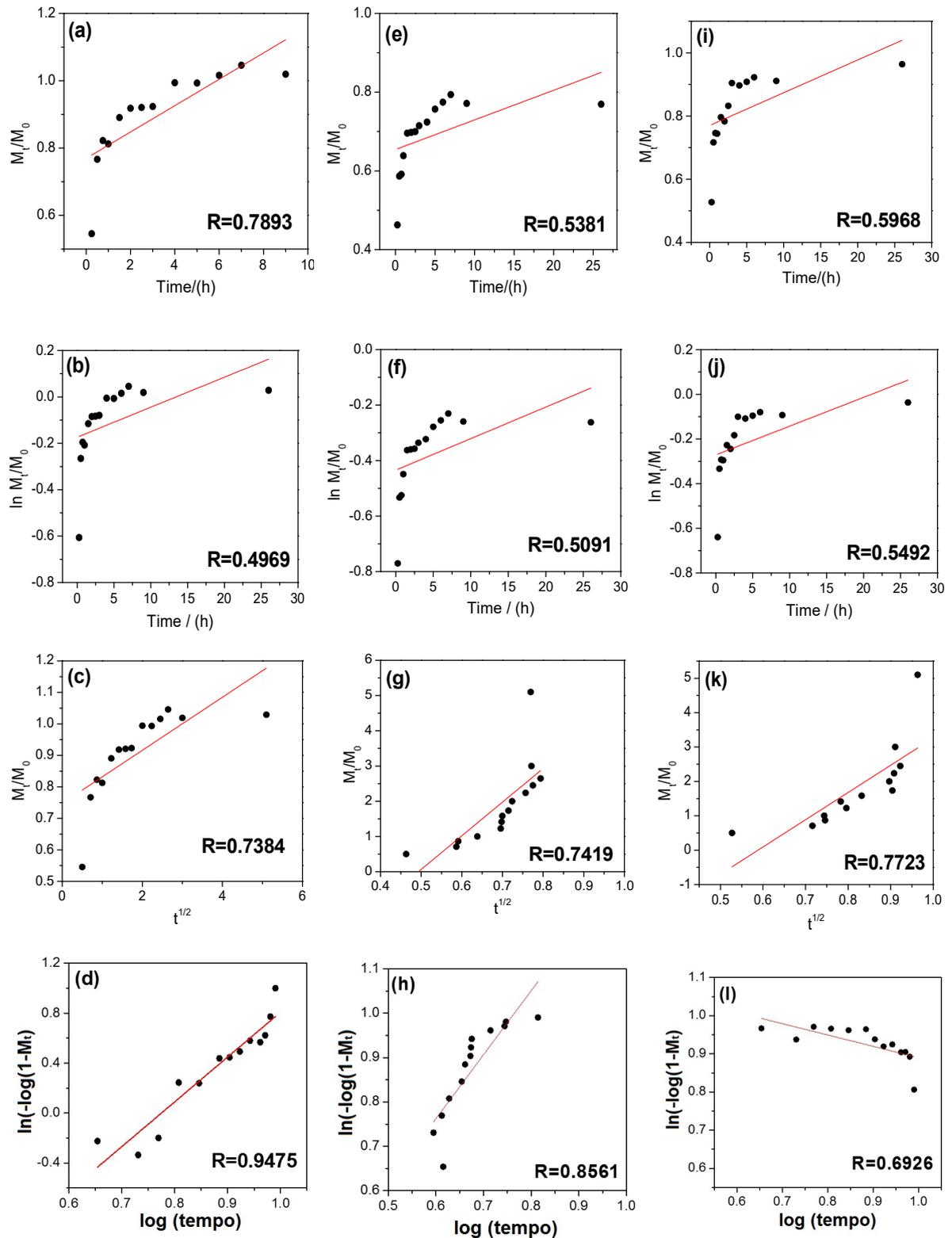


Figura 4A. Dados de liberação de ureia ajustados aos seguintes modelos: (a, e, i) ordem zero, (b, f, j) primeira ordem, (c, g, k) Higuchi e (d, h, l) Weibull para micropartículas de CA obtidas por eletropulverização, depositadas por 24 h, usando solução otimizada com (a, b, c,



d) acetona/DMSO, (e, f, g, h) acetona/DMF, (i, j, k, l) acetona/DMA como solventes.

Figura 5A. Dados de liberação de 5-FU ajustados aos seguintes modelos: (a) ordem zero, (b) primeira ordem, (c) Higuchi e (d) Weibull para micropartículas de CA obtidas por eletropulverização, usando solução otimizada com acetona/DMSO como solventes.

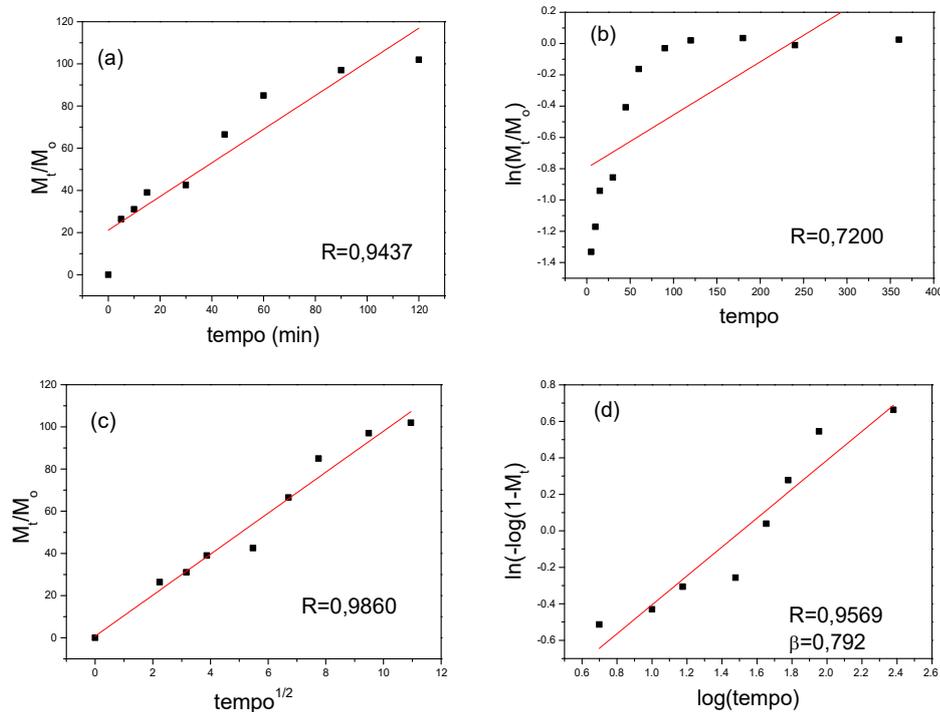


Tabela 1A. Valores do parâmetro de solubilidade de Hansen calculados para as misturas binárias com diferentes frações de acetona/cossolvente.

	δ_d (MPa) ^{1/2}	δ_p (MPa) ^{1/2}	δ_h (MPa) ^{1/2}	δ (MPa) ^{1/2}	R_a
CA	18,4	5,9	13,1	23,4	-
Acetona	15,5	10,4	7,0	19,9	9,9
Acetona/DMF (3:1)	16,0	11,3	8,2	21,3	9,0
Acetona/DMF (2:2)	16,5	12,2	9,3	22,6	8,5
Acetona/DMF (1:3)	17,0	13,0	10,4	23,8	8,3
DMF	17,4	13,7	11,3	24,9	8,4
Acetona/DMA (3:1)	15,9	10,7	7,9	20,7	9,0
Acetona/DMA (2:2)	16,2	11,0	8,7	21,4	8,3
Acetona/DMA (1:3)	16,5	11,3	9,5	22,1	7,8
DMA	16,8	11,5	10,2	22,8	7,3
Acetona/DMSO (3:1)	16,4	12,3	8,0	22,0	9,4
Acetona/DMSO (2:2)	17,2	13,9	8,9	23,8	9,5
Acetona/DMSO (1:3)	17,8	15,2	9,6	25,3	10,1
DMSO	18,4	16,4	10,2	26,7	10,9