

# PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – UNISO

## **\*TRABALHO COMPLETO CONTENDO ARTIGOS CIENTÍFICOS. AGUARDANDO A PUBLICAÇÃO DOS RESULTADOS**

### **RESUMO**

Sistemas emulsionados sem surfactantes são ecologicamente corretos e podem ser aplicados na área farmacêutica e alimentícia. Os nanocomplexos são estruturas auto organizadas compostas por um polissacarídeo ou polímero e o fármaco. Dito isso, uma opção capaz de estabilizar emulsões e os nanocomplexos é a aplicação dos nanocristais de celulose (NCC), proveniente de celulose bacteriana. A celulose bacteriana é produzida pela bactéria *Gluconacetobacter xylinus*, é desprovida de lignina e hemicelulose, tem alta pureza química, cristalinidade, é inerte metabolicamente, atóxica e não alergênica. Entretanto, o processo de obtenção das NCC, mais utilizado, gera resíduos ambientais decorrente da utilização de técnicas por hidrólise ácida. Um método para obtenção de NCC, com melhores características e menores danos ambientais, é a hidrólise da celulose por via enzimática, utilizando celulase. Por esta razão, neste trabalho, foi realizada a produção de NCC por hidrólise enzimática e sua aplicação em sistemas emulsionados e em nanocomplexos. Adiante no texto o leitor irá encontrar em cada capítulo uma avaliação e aplicação dos NCC. No capítulo I trazemos o referencial teórico do trabalho, onde debatemos sobre emulsões, emulsões pickering e nanocristais derivados de celulose bacteriana. No capítulo II, os NCC foram produzidos, caracterizados e avaliados afim de obter a melhor metodologia. O material foi obtido por um tratamento mecânico e hidrólise enzimática em cinco etapas e avaliando os parâmetros: tamanho, PDI e potencial zeta. Na amostra final, foi realizada o teste de NTA, MEV e TEM. Os resultados da produção de NCC demonstraram que os NCC da terceira centrifugação, com 72 horas de hidrólise foram menores em relação a tamanho e PDI. Após a escolha da melhor opção, desenvolvemos o capítulo III onde foram estudados sistema emulsionado contendo alginato e óleo de rícino recoberto por NCC. Foram realizadas caracterizações por FTIR, DSC, potencial zeta, microscopia óptica e MEV, que comprovaram a incorporação do NCC no sistema. No capítulo IV os NCC foram aplicados em nanocomplexos de alginato e anfotericina B e caracterizados por tamanho, PDI, potencial zeta, DSC, FTIR, Espectrometria UV-vis, teste de hemólise e citotoxicidade. Os NCC foram incorporados nos nanocomplexos, com baixa agregação da anfotericina B e cito e hemotoxicidade. Analisando todos os resultados obtidos diante aos capítulos podemos concluir que a hidrólise enzimática é uma alternativa para produção de NCC a partir de celulose bacteriana, sendo o tratamento mecânico e as operações unitárias fundamentais na construção do processo do material; e na avaliação dos sistemas formados, é possível realizar o recobrimento pelos NCC e poderão se tornar um sistema de liberação controlada de medicamentos.

**Palavras-chave:** Celulose Bacteriana. Nanocristais. Hidrólise enzimática. Sistema emulsionado. Nanocomplexos.

## **ABSTRACT**

Emulsified systems without surfactants are environmentally friendly and can be applied in the pharmaceutical and food industry. Nanocomplexes are self-organized structures composed of a polysaccharide or polymer and a drug. An option capable of stabilizing emulsions and nanocomplexes is the application of cellulose nanocrystals (NCC), from bacterial cellulose. Bacterial cellulose is produced by the bacterium *Gluconacetobacter xylinus*, is devoid of lignin and hemicellulose, has high chemical purity, crystallinity, and is metabolically inert, non-toxic and non-allergenic. However, the process of obtaining the most widely used NCC generates environmental waste due to the use of acid hydrolysis techniques. One method for obtaining NCC, with better characteristics and less environmental damage, is the enzymatic hydrolysis of cellulose, using cellulase. For this reason, in this work, the production of NCC was carried out by enzymatic hydrolysis and its application in emulsified systems and in nanocomplexes. Later in the text the reader will find in each chapter an evaluation and application of the NCC. In chapter I we bring the theoretical framework of the work, where we debate about emulsions, pickering emulsions and nanocrystals derived from bacterial cellulose. In chapter II, the NCC were produced, characterized and evaluated in order to obtain the best methodology. The material was obtained by mechanical treatment and enzymatic hydrolysis in five stages and by evaluating the parameters: size, PDI and zeta potential. In the final sample, the NTA, SEM and TEM test was performed. The results of the production of NCC demonstrated that the NCC of the third centrifugation, with 72 hours of hydrolysis, were smaller in relation to size and PDI. After choosing the best option, we developed Chapter III where an emulsified system containing alginate and castor oil covered by NCC was studied. Characterizations were carried out by FTIR, DSC, zeta potential, optical microscopy and SEM, which proved the incorporation of NCC in the system. In Chapter IV, NCC were applied in alginate and amphotericin B nanocomplexes and characterized by size, PDI, zeta potential, DSC, FTIR, UV-vis spectrometry, hemolysis and cytotoxicity tests. The NCC were incorporated into the nanocomplexes, with low aggregation of amphotericin B, cyto and hemotoxicity. Analyzing all the results obtained, we can conclude that enzymatic hydrolysis is an alternative for the production of NCC from bacterial cellulose, with mechanical treatment and unit operations fundamental in the construction of the material process; and in the assessment of the systems formed, it is possible to perform the covering by the NCC and they could become a system for controlled release of drugs.

**Key-words:** Bacterial cellulose. Nanocrystals. Enzymatic hydrolysis. Emulsified system. Nanocomplexes.