



Elaboração de microesferas de CMC/CaCO₃ e imobilização do fármaco diclofenaco de sódio

Rafaela Oliveira¹ Patricia Teixeira Marques²

07 abr. 2015

Resumo – A busca por novos materiais com características biodegradáveis, baixa toxicidade e boa biocompatibilidade tem sido objeto de investigação no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos. Biopolímeros em conjunto com compostos inorgânicos, como carbonato de cálcio (CaCO₃), apresentam características para esse tipo de aplicação. O objetivo desse trabalho foi produzir microesferas de carboximetilcelulose (CMC) e carbonato de cálcio (CaCO₃) com e sem a imobilização do fármaco diclofenaco de sódio (DS). A produção das microesferas ocorreu a partir da mistura de uma solução de CMC, cloreto de cálcio (CaCl₂) e carbonato de sódio (Na₂CO₃) e a imobilização do fármaco ocorreu pelo processo de adsorção das microesferas em uma solução contendo 50 µg mL⁻¹ de DS. Os materiais produzidos passaram por análises de infravermelho (IV), difratometria de raios-x (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). As microesferas sem o fármaco também passaram por um processo de determinação da acidez e alcalinidade total, para verificar quais as características da superfície do material produzido.

Palavras-chave: carboximetilcelulose. diclofenaco de sódio (DS). carbonato de cálcio (CaCO₃). microesferas.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de biopolímeros em conjunto com compostos inorgânicos resulta em sistemas com boas propriedades para a liberação controlada de fármacos. Esse tipo de aplicação requer que os materiais apresentem características biodegradáveis, baixa toxicidade, boa biocompatibilidade e sejam abundantes na natureza (LU et al., 2012). Os polímeros de origem renovável, como os derivados de celulose, quitosana, alginato de sódio, por exemplo, são descritos na literatura como biopolímeros com

grande aplicação em sistemas de liberação controlada (BURGAZ et al., 2009). A CMC utilizada nesse estudo é um derivado da celulose e apresenta grupos carboxilatos ao longo da cadeia conferindo carga negativa a sua estrutura (KHRAISHEH et al., 2005). Assim como os biopolímeros, alguns compostos inorgânicos, como o CaCO₃ também apresentam características biodegradáveis, boa biocompatibilidade e excelentes propriedades mecânicas e físico-químicas, além de se destacarem como imobilizadores e transportadores de fármacos (LU et al., 2012). Na

¹ rafaela-oliveira@bol.com.br, UTFPR Câmpus Pato Branco, Pato Branco,

² UTFPR Câmpus Pato Branco, Pato Branco, Brasil.



literatura há a descrição da utilização do CaCO_3 em sistemas farmacêuticos, com diferentes tipos de biopolímeros, devido a sua capacidade de controlar a liberação de fármacos de forma sustentada e com alta estabilidade (MIHAL et al., 2012; QIU et al., 2012). Estudo recentes, como o de Peng et al (2010, p. 132-139) também indicam que sistemas utilizando CMC e CaCO_3 apresentam resultados positivos para a liberação controlada de fármacos e no processo de adsorção de compostos carregados positivamente, devido a boa interação que ocorre entre esses materiais e por apresentarem condições de imobilização suaves e uma boa aplicabilidade geral. Devido às características favoráveis, tanto da CMC, quanto do CaCO_3 , citadas anteriormente, utilizou-se esses materiais para o desenvolvimento das microesferas e o objetivo desse trabalho foi preparar microesferas de carboximetilcelulose e carbonato de cálcio (CMC/ CaCO_3), imobilizar o fármaco diclofenaco de sódio (DS) nas microesferas, apresentar as caracterizações espectroscópicas dos materiais obtidos e determinar a acidez e alcalinidade total da superfície do adsorvente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

As microesferas de CMC/ CaCO_3 foram preparadas segundo a metodologia descrita em Lu et al (2012, p. 1982–1987), adicionando-se 0,20 g de CMC (2000-3000 cps) e 0,22 g (2 mmol) de CaCl_2 em 50 mL de água destilada. Essa mistura permaneceu sob agitação durante uma hora. Posteriormente uma solução aquosa com 0,21 g (2 mmol) de Na_2CO_3 foi adicionada rapidamente à solução de CMC/ CaCl_2 . A nova solução foi deixada durante 30 minutos sob agitação e em seguida as microesferas formadas em suspensão foram lavadas com água, centrifugadas e secas em estufa a 80 °C por 24 horas.

O processo de imobilização do DS nas microesferas ocorreu com a imersão de 1 g de microesferas em uma solução contendo 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de DS em pH 7, por um período de 24 horas. Após o processo de imersão uma alíquota do sobrenadante foi retirada e

analisada por espectroscopia de absorção no UV-visível no comprimento de onda de 276 nm, para verificar a quantidade de fármaco imobilizado nas microesferas.

O teste de acidez e alcalinidade total foi realizado através do método de Boehm (BOEHM, 2002). A determinação da presença de grupos ácidos e básicos nas microesferas ocorreu pela imersão de 1 g de microesferas em 50 mL de uma solução de NaOH 0,1 mol L^{-1} e 1 g de microesferas em 50 mL de uma solução de HCl 0,1 mol L^{-1} , respectivamente. As duas soluções foram mantidas sob agitação durante 24 horas a uma temperatura de aproximadamente 28 °C. Após esse período de agitação as amostras foram filtradas e foi retirada uma alíquota de 10 mL de cada uma das soluções em contato com as microesferas. As alíquotas foram tituladas com soluções padrões de HCl e NaOH 0,1 mol L^{-1} através do método de titulação potenciométrica. Conforme a adição de 0,5 mL de solução padrão o valor do pH das alíquotas foi verificado.

Também foi realizada uma prova em branco, onde 10 mL das soluções de NaOH e HCl com fenolftaleína e sem a presença do adsorvente foram tituladas com soluções de HCl e NaOH 0,1 mol L^{-1} , respectivamente.

A determinação dos grupos ácidos e básicos presentes na superfície das microesferas é determinado através da Equação 1.

$$mEq_{\text{grupos}} = \frac{(V_t)(N_b)(V_b - V_{am})}{V_{al}} \quad \text{eq.1}$$

Onde V_b e V_{am} são os volumes das soluções padrões de NaOH gastos nas titulações do branco e da amostra (mL), respectivamente. V_t volume de HCl usado na experiência de adsorção (mL), V_{al} volume da alíquota retirada para titulação (mL) e N_b é a concentração da solução de NaOH (Eq L^{-1}) (SILVA, 2012).



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Caracterizações Espectroscópicas

Os espectros de infravermelho da CMC, CaCO_3 e das microesferas de CMC/ CaCO_3 estão representados na Figura 1.

O espectro referente à CMC pura, Figura 1A, apresenta uma banda em 3420 cm^{-1} referente ao alongamento da ligação OH. A banda fraca em 2930 cm^{-1} corresponde à deformação axial das ligações CH e CH_2 . Um sinal fraco é observado em 2130 cm^{-1} e corresponde à combinação das ligações COO^- e deformação do OH. A banda em 1600 cm^{-1} representa a deformação axial assimétrica do ânion carboxilato (COO^-) e a banda em 1420 cm^{-1} representa a deformação axial simétrica do ânion carboxilato (COO^-). A banda fraca em torno de 1310 cm^{-1} apresenta a deformação angular no plano das ligações OH, as bandas que compreendem a faixa de $1200\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ são referentes à deformação axial do CO e COC, sendo a banda em 1060 cm^{-1} referente à frequência de vibração do CH-O-CH_2 (BRITTO; ASSIS, 2009; YADAV et al., 2014).

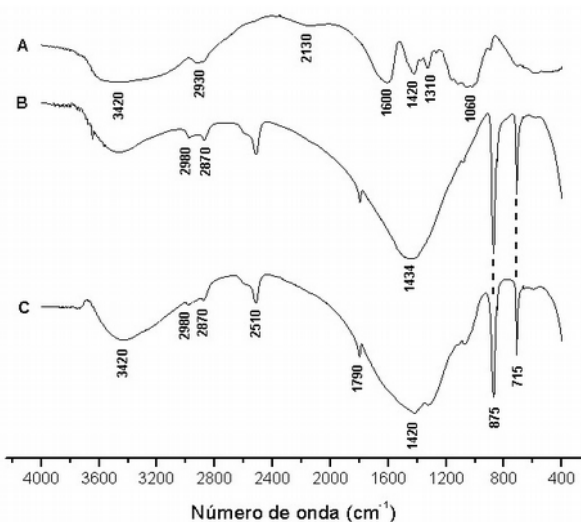


Figura 01 – Espectro de infravermelho da (A) CMC, (B) CaCO_3 e (C) CMC/ CaCO_3 .

Na Figura 1B observa-se que as bandas mais intensas são características dos carbonatos. A absorção larga e intensa em 1434 cm^{-1} indica as vibrações de alongamento do C-O da calcita. A banda em 875

cm^{-1} indica a presença de C-O no plano de curvatura para a calcita e em 715 cm^{-1} verifica-se a presença de C-O fora do plano de curvatura para a calcita (LV et al., 2013). O espectro das microesferas de CMC/ CaCO_3 , Figura 1C, apresenta duas bandas características em 2980 e 2870 cm^{-1} , que representam as ligações C-H tanto da CMC quanto do CaCO_3 (WANG et al., 2006). Em 1420 cm^{-1} verifica-se a banda característica do CaCO_3 , a qual aparece com um pequeno desdobramento e encobre as bandas dessa região da CMC pura.

Isso sugere que o CaCO_3 esteja fortemente ligado a superfície do material polimérico, nesse sentido também se destacam as bandas em 875 e 715 cm^{-1} , o que segundo a literatura está relacionado à forte interação do carbonato nas microesferas (WANG et al., 2006). Esse fato também pode ser confirmado comparando-se a pouca diferença de intensidade dos dois picos nas Figuras 1B e 1C.

A Figura 2 apresenta os espectros de infravermelho do diclofenaco de sódio puro, das microesferas de CMC/ CaCO_3 e do diclofenaco de sódio imobilizado nas microesferas de CMC/ CaCO_3 .

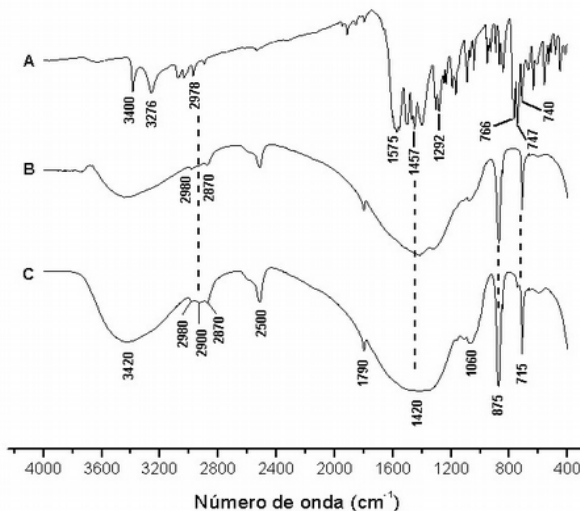


Figura 02 – Espectro de infravermelho do (A) diclofenaco de sódio, (B) CMC/ CaCO_3 e (C) DS imobilizado nas microesferas de CMC/ CaCO_3 .

No espectro do DS verificam-se duas bandas localizadas em 3400 cm^{-1} e 3276 cm^{-1} as quais são referentes ao grupo amina (vibração de estiramento



do N – H). A banda em 1575 cm^{-1} é referente às vibrações de deformação axial assimétrica do grupo carboxilato (COO^-) e a banda em torno de 1400 cm^{-1} provém da deformação axial simétrica do grupo carboxilato (KENAWI et al., 2005; JANIĆIJEVIĆ et al., 2014; SILVERSTEIN et al., 2007). A banda em 1457 cm^{-1} representa o alongamento do anel aromático da estrutura do fármaco. As bandas entre 1292 e 1350 cm^{-1} representam os alongamentos da ligação C – N. As bandas entre 771 e 748 cm^{-1} são atribuídas à presença de três átomos de hidrogênio adjacentes no anel aromático. Porém, a banda em torno de 740 cm^{-1} refere-se ao alongamento C – Cl do fármaco (JANIĆIJEVIĆ et al., 2014; NAYAK; PAL, 2011; KENAWI et al., 2005).

Na Figura 2C verifica-se a presença de bandas semelhantes às encontradas na Figura 2B. Devido a essa semelhança os sinais do infravermelho do fármaco, encontrados na região de 1600 - 1200 cm^{-1} podem estar sendo encobertos pela larga banda em 1420 cm^{-1} , que é característica das microesferas de CMC/CaCO_3 . A presença do fármaco nas microesferas pode ser confirmada através das bandas em torno de 3000 - 2700 cm^{-1} , pois a Figura 2B apresenta apenas duas bandas, enquanto a Figura 2C apresenta três bandas nessa região, na qual o fármaco também apresenta bandas características.

A Figura 3 apresenta o difratograma das microesferas de CMC/CaCO_3 (A) e das microesferas com o diclofenaco de sódio imobilizado (B).

No difratograma das microesferas de CMC/CaCO_3 o pico de difração referente a CMC não foi observado devido a forte intensidade dos picos do CaCO_3 , em função da estrutura cristalina do material, podendo estar presente nas fases calcita e vaterita. É possível observar a presença dessas fases, estando à calcita presente em maior quantidade. Os sinais em 2θ iguais a $23,04^\circ$, $29,40^\circ$, $36,00^\circ$, $39,40^\circ$, $43,16^\circ$, $47,48^\circ$ e $48,50^\circ$ representam os seguintes planos da calcita (0 1 2), (1 0 4), (1 1 0), (1 1 3), (2 0 2), (0 1 8) (1 1 6), respectivamente (ZHAO; WANG, 2012). Os sinais em 2θ iguais a $24,89^\circ$, $27,06^\circ$, $32,78^\circ$ correspondem aos planos (1 1 0), (1 1 2), (1 1 4) da vaterita,

respectivamente (MIHAL et al., 2012).

Na Figura 3B observa-se que após a adsorção do DS, praticamente não há modificação no difratograma da amostra. No estudo de Wu et al (2014, p. 107-112) ao imobilizar DS em microesferas de quitosana, esse fármaco se dispersa no material polimérico tornando-se amorfo, o que acaba limitando o seu aparecimento nesse tipo de análise. Com base nas informações apresentadas por Wu et al., 2014, é possível supor que o DS imobilizado nas microesferas de CMC/CaCO_3 também podem ter se dispersado, por isso não é possível ver mudanças significativas no difratograma da Figura 3B.

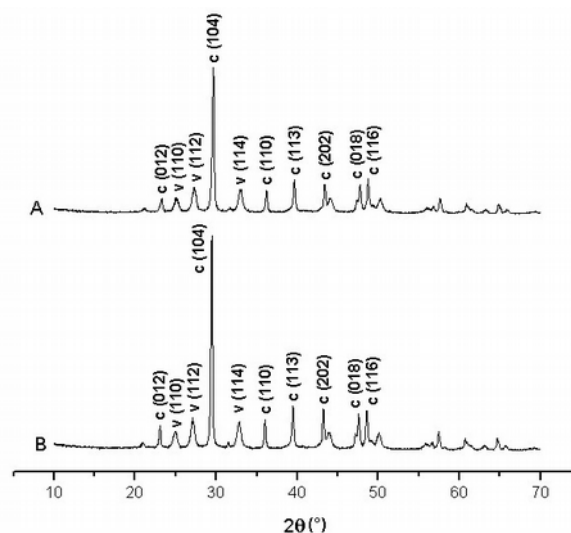


Figura 03 – Difratogramas das (A) microesferas de CMC/CaCO_3 e (B) DS imobilizado nas microesferas de CMC/CaCO_3 . Onde c e v representam os polimorfos calcita e vaterita, respectivamente.

A afirmação acima também é válida para o DS com outros tipos de polímeros como pode ser confirmado através do estudo realizado por Sarıışık et al (2013, p. 1030–1043) onde observa-se que os padrões de difração de raios-x para o DS puro mostram picos agudos e intensos devido a estrutura cristalina do fármaco, porém quando o fármaco é aprisionado em micropartículas de acetato de celulose os picos agudos desaparecem nos padrões da difração de raios-x. Sendo assim, Sarıışık et al., 2013, propõe que o fármaco poderia apresentar-se como uma dispersão molecular e sua forma amorfa pode ser confirmada através de análises térmicas.



Nesse estudo também foram realizadas as micrografias das microesferas puras e com o DS imobilizado.

Através das Figuras 4 e 5 é possível verificar a morfologia e a estrutura da superfície dos materiais produzidos. Pode-se observar que na Figura 4 a CMC e o CaCO_3 puros apresentam características distintas e pela Figura 4C e 4D comprovamos a formação das microesferas, as quais apresentam um tamanho médio de $8,84 \mu\text{m}$.

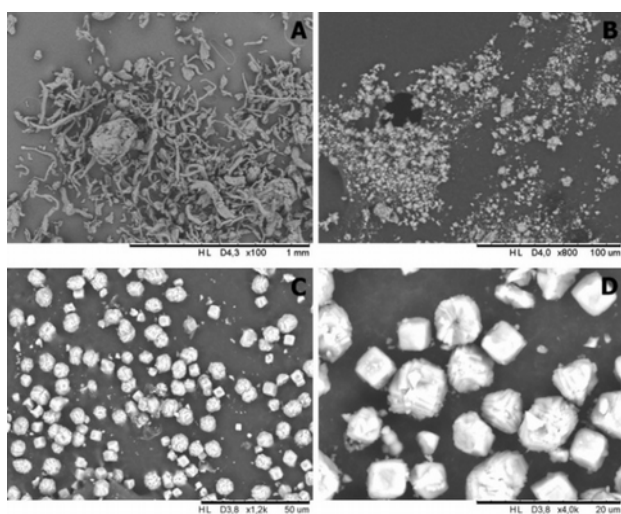


Figura 04 – Micrografia do (A) CMC puro, (B) CaCO_3 puro, (C) das microesferas de CMC/CaCO_3 e (D) das microesferas de CMC/CaCO_3 ampliada 4000x.

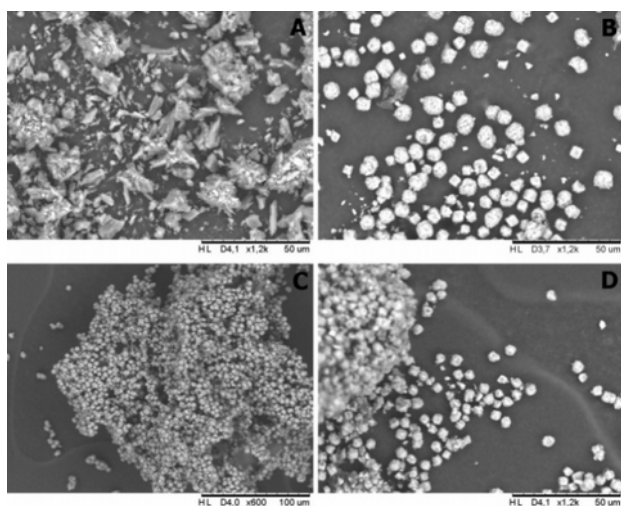


Figura 05 – Micrografia do (A) DS puro, (B), das microesferas de CMC/CaCO_3 (C) das microesferas de CMC/CaCO_3 com DS incorporado e (D) das microesferas de CMC/CaCO_3 com DS incorporado ampliada 1200x.

Na dispersão das microesferas é possível observar partículas com formato cúbico, o que pode indicar a

presença excessiva de CaCO_3 . Na Figura 4D, com maior ampliação, é possível ver as lamelas da estrutura do material formado, a qual reforça a presença do CaCO_3 no material produzido e indica que ocorreu a interação entre a CMC e o CaCO_3 (QIU et al., 2012). As Figuras 5A e 5B mostram as micrografias do DS puro e das microesferas de CMC/CaCO_3 . Através das Figuras 5C e 5D verifica-se que a incorporação do DS nas microesferas não altera a estrutura lamelar e superfície do material, pois possivelmente o mesmo deve estar adsorvido e disperso no interior das microesferas.

3.2. Imobilização do DS

Nesse processo verificou-se que a quantidade de fármaco imobilizado nas microesferas foi de $17,8 \mu\text{g g}^{-1}$. Essa quantidade adsorvida é relativamente pequena devido ao tempo em que as microesferas permaneceram em contato com a solução de DS. Também era esperado que nesse período fosse adsorvida uma quantidade mais próxima da concentração inicial da solução.

3.3. Determinação da Acidez e Alcalinidade Total

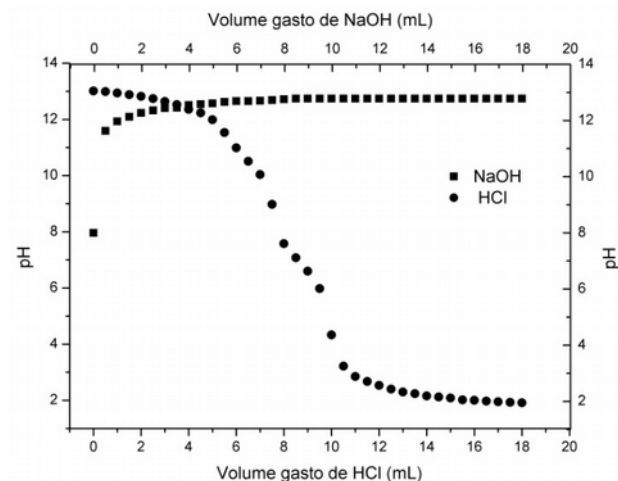


Figura 06 – Curvas da titulação potenciométrica do volume gasto de HCl e $\text{NaOH } 0,1\text{mol L}^{-1}$ em função do pH.

De acordo com a Figura 6, verifica-se que durante a titulação foi gasto maior volume de HCl do que NaOH para estabilização do pH das soluções que estiveram em contato com as microesferas, o que indica que provavelmente a superfície do adsorvente possui mais grupos básicos do que ácidos. Segundo



Backfolk et al (2002, p. 5-12), os íons principais da superfície da fase calcita do carbonato de cálcio são constituídos por Ca^{2+} e CO_3^{2-} , sendo que outras espécies em solução não tem influência significativa sobre a carga da superfície da calcita em valores de pH entre 7 e 12. Essa afirmação indica que a maior quantidade de grupos básicos na superfície das microesferas é referente à presença do carbonato de cálcio.

A presença de mais grupos básicos nas microesferas é confirmada através dos cálculos da Equação 1, os quais apresentam a quantidade de grupos básicos e ácidos presentes na superfície das microesferas (Tabela 1).

Tabela 01 – Quantidade de grupos básicos e ácidos presentes na superfície das microesferas de CMC/ CaCO_3

Grupos funcionais	mEq g^{-1} de microesferas
Grupos básicos	4,7
Grupos ácidos	0,8

4. CONCLUSÃO

Os resultados observados através das análises de espectroscopia e difratometria confirmam que ocorre interação entre a CMC e o CaCO_3 na formação das

microesferas, no entanto, para concluir a respeito da intensidade da interação das microesferas com o DS, são necessários mais estudos, como por exemplo o de análise térmica. Os difratogramas indicam que os materiais formados apresentam a fase calcita como dominante na estrutura do material.

As micrografias dos materiais indicam que a estrutura formada apresenta geometria esférica, no entanto parecem não ser compactas, pois é possível visualizar a presença de camadas se interpondo ao longo dessa estrutura. Também é possível observar nas micrografias que há uma distribuição de tamanho regular, ficando em torno de 8,84 μm .

Conclui-se ainda pelos resultados apresentados que a metodologia utilizada não se apresenta muito eficaz na adsorção do DS.

Agradecimentos

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) e ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos (PPGTP) pelas condições oferecidas para realização do trabalho e pelo espaço cedido. E a CAPES pelo apoio concedido através de bolsa de estudo.

Production of microspheres the CMC/ CaCO_3 and immobilization drug diclofenac sodium

Abstract – The search for new materials with biodegradable characteristics, low toxicity and good biocompatibility has been the object of investigation in the development of controlled-release drug systems. Biopolymers with inorganic compounds such as calcium carbonate (CaCO_3), has characteristics for this type of application. The objective of this work was to produce carboxymethylcellulose (CMC) with calcium carbonate (CaCO_3) microspheres and perform the immobilization of the drug diclofenac sodium (DS). The production of microspheres was from the mixture of a CMC, calcium chloride (CaCl_2) and sodium carbonate (Na_2CO_3) solution. The drug immobilization was made by microsphere adsorption process in a solution containing 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ DS. The materials produced have gone through infrared analysis (IR), x-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscopy (MEV). The microspheres without the drug also have gone through a process of determining the total acidity and total alkalinity, to check what the surface characteristics of the material produced.

Keywords: Carboxymethylcellulose. diclofenac sodium (DS). calcium carbonate (CaCO_3). microspheres.



REFERÊNCIAS

- BACKFOLK, K.; LAGERGE, S.; ROSENHOLM J. B.; EKLUND, D. Aspects on the Interaction between Sodium Carboxymethylcellulose and Calcium Carbonate and the Relationship to Specific Site Adsorption. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 248, p. 5-12, 2002.
- BOEHM, H. P. Surface oxides on carbon and their analysis: a critical assessment. *Carbon*, v. 40, p. 145-149, 2002.
- BRITTO, D.; ASSIS O. B. G. Thermal degradation of carboxymethylcellulose in different salty forms. **Thermochemica Acta**, v. 494, p. 115-122, 2009.
- BURGAZ, M. G.; TORRADO, G.; TORRADO, S. Characterization and superficial transformation son mini-matrices made of interpolymer complexes of chitosan and carboxymethylcellulose during in vitro clarithromycin release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, p. 130-139, 2009.
- JANIĆIJEVIĆ, J.; KRAJIŠNIK, D.; ČALIJA, B.; DOBRIČIĆ, V.; DAKOVIĆ, A.; KRSTIĆ, J.; MARKOVIĆ, M.; MILIĆ, J. Inorganically modified diatomite as a potential prolonged-release drug carrier. **Materials Science and Engineering C**, v. 42, p. 412-420, 2014.
- KENAWI, I. M.; BARSOUM, B. N.; YOUSSEF, M. A. Drug-drug interaction between diclofenac, cetirizine and ranitidine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, p. 655-661, 2005.
- KHRAISHEH, M.; HOLLAND C.; CREANY, C.; HARRIS, P.; PAROLIS, L. Effect of molecular weight and concentration on the adsorption of CMC onto talc at different ionic strengths. **International Journal of Mineral Processing**, v. 75, p. 197-206, 2005.
- LU, Z.; ZHANG, J.; MA, Y.; SONG, S.; GU, W. Biomimetic mineralization of calcium carbonate/carboxymethylcellulose microspheres for lysozyme immobilization. **Materials Science and Engineering C**, v. 32, p. 1982-1987, 2012.
- LV, J.; FENG, J.; ZHANG, W.; SHI, R.; LIU, Y.; WANG, Z.; ZHAO, M. Identification of Carbonates as Additives in Pressure-Sensitive Adhesive Tape Substrate with Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Its Application in Three Explosive Cases. **Journal of Forensic Sciences**, v. 58, p. 134-137, p. 2013.
- MIHAI, M. BUCĂTARIU, F.; AFLORI, M.; SCHWARZ, S. Synthesis and characterization of new CaCO₃/poly(2 acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid-co-acrylic acid) polymorphs, as templates for core/shell particles. **Journal of Crystal Growth**, v. 351, p. 23-31, 2012.
- NAYAK, A. K.; PAL, D. Development of pH-sensitive tamarind seed polysaccharide-alginate composite beads for controlled diclofenac sodium delivery using response surface methodology. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 49, p. 784-793, 2011.
- PENG, C.; ZHAO, Q.; GAO C. Sustained delivery of doxorubicin by porous CaCO₃ and chitosan/alginate multilayers-coated CaCO₃ microparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 353, p. 132-139, 2010.
- QIU, N.; YIN, H.; JI, B.; KLAUKE, N.; GLIDLE, A.; ZHANG, Y.; SONG, H.; CAI, L.; MA, L.; WANG, G.; CHEN, L.; WANG, W. Calcium carbonate microspheres as carriers for the anticancer drug camptothecin. **Materials Science and Engineering C**, v. 32, p. 2634-2640, 2012.
- SARIİŞIK M.; ARICI, M.; TOPBAŞ, Ö.; KARAVANA, S. Y.; ÖZTÜRK, C.; ERTAN, G. Design of orthopedic support material containing diclofenac sodium microparticles: preparation and characterization of microparticles and application to orthopedic support material. **Textile Research Journal**, v. 83, p. 1030-1043, 2013.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- SILVA, M. V. R. **Adsorção de cromo hexavalente por carvão ativado granulado comercial na presença de surfactante aniônico (LAS)**. 2012. 80 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.
- WANG, C.; XIAO, P.; ZHAO, J.; ZHAO, X.; LIU, Y.; WANG, Z. Biomimetic synthesis of hydrophobic calcium carbonate nanoparticles via a carbonation route. **Powder Technology**, v. 170, p. 31-35, 2006.
- WU, J.; DING, S.; CHEN, J.; ZHOU, S.; DING, H. Preparation and drug release properties of chitosan/organomodified palygorskite microspheres. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 68, p. 107-112, 2014.
- YADAV, M.; RHEE, K. Y.; PARK S. J. Synthesis and characterization of grapheme oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 18-25, 2014.
- ZHAO, L.; WANG, J. Biomimetic synthesis of hollow microspheres of calcium carbonate crystals in the presence of polymer and surfactant. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 393, p. 139-143, 2012.



Correspondência:

Rafaela Oliveira

rafaela-oliveira@bol.com.br, UTFPR Câmpus Pato Branco, Pato Branco, Brasil.

Recebido: 30/07/2014

Aprovado: 07/04/2015

Como citar: OLIVEIRA, Rafaela; MARQUES, Patricia Teixeira. Elaboração de microesferas de CMC/CaCO₃ e imobilização do fármaco diclofenaco de sódio. *Syn. Scy. UTFPR*, Pato Branco, v. 10, n. 1, p. 14–21, jan./mar. 2015. ISSN 2316-4689 (Eletrônico). Artigos convidados da SIMTEQ 2014, Pato Branco-PR. Disponível em: <<https://periodicos.utfpr.edu.br/synscy>>. Acesso em: DD mmm. AAAA.

DOI: “em processo de registro”

Direito autoral: Este artigo está licenciado sob os termos da Licença Creative Commons-Atribuição 4.0 Internacional.