



**Universidade Federal de Uberlândia
Instituto de Química**

Sabrina Dias Ribeiro

Síntese e caracterização de membranas de triacetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de drogas

Uberlândia

2012

Sabrina Dias Ribeiro

Síntese e caracterização de membranas de triacetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de drogas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Química, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Profº. Dr. Guimes Rodrigues Filho

Co-orientadora: Profª. Dra. Rosana Maria Nascimento de Assunção e Profª. Dra. Carla Meireles Silva

Uberlândia

2012



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Ata da defesa de DISERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em
Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 148/COPGQ.

DATA: 26/07/2012

DISCENTE: Sabrina Dias Ribeiro

MATRÍCULA: 11022QMI007

TÍTULO DO TRABALHO: Síntese e caracterização de membranas de acetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de drogas.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Físico-Química de Macromoléculas e Coloides

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Reciclagem de polímeros a partir de resíduos industriais e urbanos.

Às quinze horas do dia vinte e seis de julho do ano dois mil e doze, no Auditório A do Bloco 50, Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Harumi Otaguro, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz, do Instituto de Química da UFU e Guimes Rodrigues Filho, professor orientador e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa apresentou a candidata e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Interna nº 01/2010/COPGQ. Em seguida, o presidente da mesa concedeu a palavra à candidata para a exposição do seu trabalho e, em seqüência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o apresentador. A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e Aprovou o candidato. Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será

Síntese e caracterização de membranas de acetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de drogas

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 20 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 16 horas e 18 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Harumi Otaguro
Profª Dra. Harumi Otaguro – UFRGS

Rodrigo Abarza
Prof. Dr. Rodrigo Alejandro Abarza Muñoz –
IQUFU

Guimes Rodrigues
Orientador: Prof. Dr. Guimes Rodrigues Filho – IQUFU

Universidade Federal de Uberlândia - Avenida João Naves de Ávila, nº 2121, Bairro Santa Mônica - 38.408-144 - Uberlândia – MG

+55 – 34 – 3239-4385

cpgquimica@ufu.br

<http://www.cpgquimica.iq.ufu.br>

*“Nada me perturbe.
Nada me amedronte.
Tudo passa.
A paciência tudo alcança.
A quem tem Deus nada falta.
Só Deus basta.”*

Santa Tereza D'ávila

Dedico este trabalho, com muito amor e carinho, a toda minha família, em especial aos meus pais Lourdes e Francisco, também a Dayanne, Fernando, Maria Fernanda e Lucílio, que me apóiam diariamente. O amor e a atenção de vocês foram essenciais para a conclusão desse trabalho.

Obrigada por toda confiança depositada.

Agradecimentos

“Todos que passam em nossas vidas, de alguma forma, nos ensinam. Ensinamentos que, às vezes aparentemente simples, ajudam na nossa formação. Na busca constante pelo aperfeiçoamento como ser humano, cada um contribui e vem contribuindo. A estes, meu reconhecimento como forma de agradecimento por tudo que me acrescentaram e que ainda me acrescentam.” (Autor Desconhecido)

Primeiramente à Deus pela vida, pela minha família, por mais essa conquista, por me abençoar sempre, e por tudo que tem me proporcionado.

Aos meus pais, Lourdes e Francisco, pelo carinho, pelo incentivo, por todo o apoio, por sonhar comigo os meus sonhos e pela dedicação incondicional;

A minha irmã Dayanne, meu cunhado Fernando e meu Tio Lucílio, pelo incentivo e companhia diária.

A Maria Fernanda, minha sobrinha, que veio pra alegrar nossos dias, e consegue com apenas um sorriso inocente aliviar todo o cansaço e preocupação.

A toda minha família por sempre ter acreditado em mim e me apoiado na luta pela realização dos meus ideais, obrigada pela torcida.

Ao Prof. Dr. Guimes Rodrigues Filho pela orientação e oportunidade de trabalho.

A Profª Dra. Rosana Maria Nascimento de Assunção pelo apoio, pelas ricas discussões, contribuições e amizade.

Aos meus amigos do Grupo de Reciclagem de Polímeros e dos demais Laboratórios, por todo o companheirismo, por tantos momentos alegres juntos, pela convivência diária e pela contribuição na realização deste trabalho.

Ao Ms. Moacir Ferreira Fernandes Junior, que me acompanhou e ensinou com muita disposição os primeiros experimentos. Ao Prof. Dr. Daniel Alves Cerqueira, que muito contribuiu para o meu crescimento profissional.

A Profª. Dra. Carla da Silva Meireles, por toda amizade, atenção, risadas, ensinamentos, paciência e contribuição. Você foi essencial para a realização desse projeto.

Aos meus amigos de longa data, que a amizade se faz presente sempre, e é essencial para as minhas conquistas.

Aos professores e técnicos do Instituto de Química por todo o apoio e companheirismo;

Ao Departamento de Química e Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Araraquara/SP e principalmente ao Dr. Hernane Barud.

Ao Departamento de Físico – Química da Universidade de Caxias do Sul e ao Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS) pelas análises de microscopia de eletrônica de varredura.

A Faculdade de Engenharia Mecânica pelas medidas do micrômetro.

A CAPES pela bolsa de mestrado e pela disponibilização do Portal de Periódicos.

Ao CNPq pelo apoio financeiro através do “Projeto Casadinho” Convênio UFU/UFG/UFMS (620181/2006-0).

A FAPEMIG pelo projeto CEX-APQ-02356/08.

Ao Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – Fiocruz/Bahia.

Ao Instituto de Química da UFU pelo uso de sua estrutura.

Muito Obrigada!

ÍNDICE

Índice de Figuras.....	i
Índice de Tabelas.....	iii
Lista de Símbolos e Abreviações.....	iv
Publicações oriundas desse trabalho.....	vii
Resumo.....	viii
Abstract.....	ix
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aproveitamento de Resíduos Agroindustriais.....	2
1.2 Bagaço de cana – de – açúcar.....	3
1.3 Desenvolvimento sucroalcooleiro nacional	4
1.4 Composição do bagaço de cana – de – açúcar.....	5
1.4.1 Lignina.....	6
1.4.2 Hemicelulose.....	8
1.4.3 Celulose.....	9
1.5 Acetato de Celulose.....	12
1.6 Membranas.....	14
1.7 Sistemas de Administração de Fármacos.....	16
1.7.1 Sistema Convencional.....	16
1.7.2 Sistema de Liberação Controlada.....	17
1.8 Utilização de Membranas em Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos.....	20
1.9 Mecanismos de Liberação Controlada de Fármacos.....	21
1.10 Doxiciclina.....	24
1.11 Naproxeno.....	25
CAPÍTULO 2 OBJETIVOS.....	27
CAPÍTULO 3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	29
3.1 Obtenção e caracterização da matéria – prima.....	30
3.1.1 Lignina Klason.....	30
3.1.2 Obtenção da Holocelulose.....	30
3.1.3 Obtenção da Hemicelulose A, B e Celulose.....	31
3.2 Deslignificação do Bagaço de Cana – de – Açúcar.....	32
3.3 Produção e Caracterização do Acetato de Celulose.....	32
3.3.1. Reação de Acetilação.....	32
3.3.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	33
3.3.3 Determinação do Grau de Substituição.....	33

3.4 Determinação da Massa Molecular Média Viscosimétrica.....	34
3.5 Análise Termogravimétrica	36
3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial.....	36
3.7 Produção e Caracterização das Membranas.....	37
3.7.1 Preparação das membranas.....	37
3.7.2 Microscopia Eletrônica de Varredura.....	38
3.7.3 Incorporação de Naproxeno nas Membranas Assimétricas II.....	38
3.7.4 Calorimetria Exploratória Diferencial.....	38
3.7.5 Índice de Intumescimento.....	39
3.7.6 Estudo da Cinética de Liberação de Doxiciclina e Naproxeno <i>in vitro</i>	40
3.7.7 Cálculo do Coeficiente de Difusão.....	40
3.7.8 Teste de Citotoxicidade.....	40
CAPITULO 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
4.1 Caracterização do Bagaço Bruto e Purificado.....	43
4.1.1 Lignina Klason.....	43
4.1.2 Teor de Polissacarídeos.....	43
4.1.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	45
4.1.4 Massa Molecular Média Viscosimétrica	48
4.2 Produção e Caracterização do Acetato de Celulose.....	48
4.2.1 Síntese.....	48
4.2.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	50
4.2.3 Grau de Substituição	51
4.2.4 Massa Molecular Média Viscosimétrica.....	52
4.2.5 Análise Térmica.....	53
4.3 Produção e Caracterização das Membranas.....	54
4.3.1 Aspectos Físicos das Membranas.....	54
4.3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura.....	55
4.3.3 Incorporação do naproxeno.....	61
4.3.4 Análise Térmica.....	62
4.3.5 Teste de Intumescimento.....	71
4.3.6 Liberação do naproxeno e doxiciclina.....	73
4.3.7 Cálculo do Coeficiente de Difusão dos Fármacos.....	78
4.3.8 Teste de Citotoxicidade.....	81
CAPÍTULO 5 CONCLUSÕES.....	82
CAPÍTULO 6 SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS.....	85
CAPÍTULO 7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	86

Índice de Figuras

Figura 1- Composição química média do bagaço de cana – de – açúcar.....	6
Figura 2- Unidades estruturais da lignina- G- guaiacilpropano, S- siringilpropano, H-p-hidroxifenilpropano	7
Figura 3- Açúcares que compõem as unidades de hemiceluloses.....	8
Figura 4- Estrutura química da D-glicose.....	9
Figura 5- Estrutura parcial da celulose com representação da unidade repetitiva, Celobiose.....	10
Figura 6- Estrutura de uma fibra vegetal. A imagem de MEV se refere à fibra de Eucalipto.....	11
Figura 7- Estrutura do acetato de celulose.....	14
Figura 8- Esquema da reação da produção do acetato de celulose.....	15
Figura 9- Representação esquemática da secção transversal dos diferentes tipos de morfologia de membranas.....	16
Figura 10- Comparaçao ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A, a administração do fármaco.....	18
Figura 11- Estrutura química do hclato de doxiciclina.....	25
Figura 12- Estrutura química do naproxeno.....	26
Figura 13- Esquema do viscosímetro de Ostwald.....	35
Figura 14- Degradação oxidativa das unidades fenólicas da lignina com dióxido de cloro.....	44
Figura 15- Fotografia do bagaço bruto (A) e deslignificado (B).....	45
Figura 16- Espectro de FTIR do bagaço de cana-de-açúcar bruto (BB) e deslignificado (BD).....	46
Figura 17- Espectros de FTIR, ampliados na região de 700 a 1700 cm^{-1} , do bagaço de cana-de-açúcar antes e após a deslignificação.....	48
Figura 18- Mecanismo da reação homogênea de acetilação da celulose.....	49
Figura 19- Aspecto físico do acetato de celulose obtido.....	50
Figura 20- Espectro de infravermelho para o acetato de celulose.....	51
Figura 21- Mecanismo da reação de saponificação do acetato de celulose.....	53
Figura 22- Curva de TGA e DSC do TAC.....	55

Figura 23- Aspecto físico da membrana simétrica (A) e assimétrica (B).....	56
Figura 24- MEV das fraturas e superfícies das membranas simétricas.....	57
Figura 25- MEV das fraturas e superfícies das membranas assimétricas II.....	59
Figura 26- MEV das fraturas e superfícies das membranas assimétricas II.....	61
Figura 27- Curvas de primeira varredura de DSC das matrizes. Membranas Simétricas (A), Membranas Assimétricas I (B) e Membranas Assimétricas II (C).....	65
Figura 28- Curvas de TGA e DTA do naproxeno (A) e da doxiciclina (B).....	67
Figura 29- Curva de segunda varredura de DSC das matrizes. Membranas Simétricas (A), Membranas Assimétricas I (B) e Membranas Assimétricas II (C).....	71
Figura 30- Curva do Teste de Ii das membranas.....	75
Figura 31- Curva de liberação da doxiciclina a partir das membranas simétrica (A) e assimétrica I (B).....	78
Figura 32- Curva de liberação do naproxeno a partir das membranas simétrica (A) e assimétrica I (B).....	79
Figura 33- Curva de liberação do naproxeno a partir das membranas assimétricas II, MEMB8 (A) e MB-90SNAP (B).....	80
Figura 34- Gráfico da porcentagem de liberação dos fármacos versus $t^{1/2}$	83
Figura 35- Resultado de Citotoxicidade.....	85

Índice de Tabelas

Tabela 1- Composição física média do bagaço de cana – de – açúcar.....	4
Tabela 2 - Formulações utilizadas nas preparações das membranas.....	38
Tabela 3 - Teor de polissacarídeos presentes no bagaço de cana – de – açúcar.....	44
Tabela 4 - Atribuições das bandas dos espectros de infravermelho para o BB e BD.....	47
Tabela 5 - Atribuições das principais bandas no FTIR do triacetato de celulose.....	52
Tabela 6 - Teor de naproxeno incorporado.....	64
Tabela 7 - Parâmetros obtidos a partir primeira varredura de DSC.....	68
Tabela 8 – Parâmetros obtidos a partir da segunda varredura de DSC.....	72
Tabela 9 - Valores do Coeficiente de Difusão (D) da doxiciclina.....	84
Tabela 10 - Valores do Coeficiente de Difusão (D) do naproxeno – Simétrica e Assimétrica I.....	84
Tabela 11 - Valores do Coeficiente de Difusão (D) do naproxeno – Assimétrica II.....	84

Lista de Símbolos e Abreviaturas

- **CONAB** – Companhia Nacional de Abastecimento
- **GS** – Grau de Substituição
- **SC** – Sistema Convencional
- **SLC** – Sistema de Liberação Controlada
- **OROS** – Sistema osmótico oral de liberação controlada
- **FDA** – Administração de alimentos e fármacos
- **PEVA** – Poli (etileno – co – acetate de vinila)
- **PP** – Polipropileno
- **PLGA** – Poli (L – ácido láctico – co – ácido glicólico)
- ***M_t*** - Quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo *t*
- ***t*** – Tempo
- ***M_∞*** - Quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito
- ***b*** – Quantidade inicial de fármaco na solução
- ***D*** – Coeficiente de Difusão do Fármaco
- ***l*** – Espessura da membrana
- ***k*** – Constante Cinética
- ***K₁*** e ***K₂*** – Constantes que refletem as contribuições relativas dos mecanismo de difusão Caso I e II
- **DOX** – Doxiciclina
- **NAP** – Naproxeno
- **RNA** – Ácido Ribonucléico
- **AINE** – Anti – inflamatório não esteróide
- **COX** – ciclooxygenase
- **FTIR** - Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier
- **TGA** – Análise Termogravimétrica
- **DSC** – Calorimetria Exploratória Diferencial
- **MEV** – Microscopia Eletrônica de Varredura
- **%GA** - Porcentagem de grupos acetila
- ***V_{b_i}*** - Volume de hidróxido de sódio adicionado

- V_{b_t} - Volume de hidróxido de sódio obtido na titulação
- μ_b - Molaridade do hidróxido de sódio
- V_a - Volume de ácido clorídrico adicionado
- μ_a - Molaridade do ácido clorídrico
- M - Massa molar dos grupos acetila
- m_{ac} - massa de acetato utilizada
- M_v - Massa Molecular Média Viscosimétrica
- a - Parâmetro do solvente utilizado em viscosimetria
- K - Parâmetro do solvente utilizado em viscosimetria
- t - Tempo de escoamento da solução
- t_0 - Tempo de escoamento do solvente
- $[n]$ - Viscosidade intrínseca
- n_r e n_{rel} - Viscosidade relativa
- n_{sp} - Viscosidade específica
- C - Concentração
- GP - Grau de Polimerização
- AC - Acetato
- TAC - Triacetato de Celulose
- Ii - Índice de Intumescimento
- FSG - Fluido de Simulação Gástrica
- FSI - Fluido de Simulação Intestinal
- M_1 - Massa inicial utilizada no teste de intumescimento
- M_2 - Massa inicial utilizada no teste de intumescimento
- **MB-SIM** - Membrana simétrica sem fármaco
- **MB-SIMdox** - Membrana simétrica com doxiciclina
- **MB-SIMnap** - Membrana simétrica com naproxeno
- **MB-ASS** - Membrana assimétrica I sem fármaco
- **MB-ASSdox** - Membrana assimétrica I com doxiciclina
- **MB-ASSnap** - Membrana assimétrica I com naproxeno
- **MB-60S** - Membrana assimétrica II com 60 segundos de evaporação sem fármaco
- **MB-60Snap** - Membrana assimétrica II com 60 segundos de evaporação com fármaco
- **MB-90S** - Membrana assimétrica II com 90 segundos de evaporação sem fármaco

- **MB-90Snap**–Membrana assimétrica II com 90 segundos de evaporação com naproxeno

- **MTT** - Brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio utilizado no teste de citotoxicidade

- **BB** – Bagaço de Cana-de-Açúcar Bruto

- **BD** – Bagaço de Cana-de-Açúcar Deslignificado

- **T_{H2O}** – Temperatura de dessorção de água

- **ΔH_{H2O}** – Entalpia de dessorção de água

- **T_{fus}** – Temperatura de fusão

- **ΔH_{fus}** – Entalpia de fusão

- **T_g** – Transição Vítreia

-

Publicações oriundas dessa Dissertação

- Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymmetric membranes produced from recycled agroindustrial residue: Sugarcane bagasse. *Industrial Crops and Products*, 33, 566–571, 2011.
- Estudo da liberação controlada do naproxeno através de membranas assimétricas de acetato de celulose obtidas do bagaço de cana-de-açúcar. Artigo a ser submetido

Resumo

Esse trabalho apresenta um estudo da utilização de bagaço de cana – de – açúcar como fonte alternativa de celulose, para a obtenção de triacetato de celulose (TAC) e consequentemente produção de membranas para o uso em sistema de liberação controlada (SLC) dos fármacos naproxeno (lipossolúvel) e doxiciclina (hidrossolúvel). O bagaço de cana – de – açúcar foi deslignificado a partir de três refluxos sucessivos de uma mistura 20/80 (v/v) de ácido nítrico concentrado e etanol hidratado, e posteriormente tratado em solução NaOH. A partir da análise de Lignina Klason, observou – se que no bagaço deslignificado (BD) houve uma redução no teor de lignina de 98 % em relação ao bagaço bruto. O TAC produzido apresentou grau de substituição $2,80 \pm 0,09$, classificando-o como triacetato de celulose (TAC). As formulações utilizadas, TAC/diclorometano/ fármaco e TAC/diclorometano/água/ fármaco levaram à produção de membranas simétricas e assimétricas I, respectivamente. A formulação com o sistema solvente dioxano/acetona resultou em membranas assimétricas II com poros na espessura e superfície mais densa, morfologias observadas a partir das análises de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV). Os resultados da análise térmica mostraram que há interações entre os fármacos e o TAC. As matrizes poliméricas apresentaram Índice de Intumescimento (Ii) de aproximadamente 12 %, resultado que influenciou na cinética de liberação das drogas. O teor do naproxeno liberado foi 8,50 e 25 % a partir das membranas simétricas, assimétricas I e assimétricas II, respectivamente. A doxiciclina apresentou teor de liberação de 14 % nos experimentos com as membranas simétricas e 80 % com as assimétricas I. O estudo do SLC das drogas mostrou que a morfologia das membranas exerce grande influência na dessorção dos fármacos e a liberação ocorre predominantemente por difusão.

PALAVRAS - CHAVE: Bagaço de Cana-de-Açúcar, Triacetato de Celulose, Membranas, Liberação Controlada, Doxiciclina e Naproxeno.

Abstract

This work presents a study of the use of sugarcane bagasse as an alternative source of cellulose, for obtaining cellulose triacetate (CTA) and consequently production of membranes for use in controlled release system (CRS) of the drugs naproxen (water insoluble) and doxycycline (water soluble). The sugarcane bagasse was delignified from three successive reflux of a mixture 80/20 (v/v) nitric acid concentrated and ethanol, subsequently treated in NaOH solution. From the analysis of Klason Lignin, noted that in delignified bagasse (DB) there was a reduction in lignin content of 98% compared with gross bagasse. CTA produced presented degree of substitution (DS) 2.80 ± 0.09 , what classifies as cellulose triacetate (CTA). The formulations used, CTA/dichloromethane/drug and CTA/dichloromethane/water/drug led to the production of symmetric and asymmetric I membranes, respectively. The formulation with the system solvent dioxane/acetone resulted in asymmetric II membranes with pores in thickness and dense surface, morphologies observed from the analysis of scanning electron microscopy (SEM). The results of the thermal analysis showed that there are interactions between drugs and the CTA. The polymeric matrices showed Swelling index (Si) approximately 12%, a result that will influence on the release kinetics of drugs. The content of naproxen released was 8, 50 and 25% from symmetric, asymmetric I and asymmetric II membranes, respectively. Doxycycline presented release content 14% in experiments with symmetric membranes and 80% with asymmetric I membranes. The study of CRS of drugs showed that membrane morphology has great influence on drugs desorption and the release occurs predominantly by diffusion.

KEYWORDS: Sugarcane Bagasse, Cellulose Triacetate, Membrane, Controlled Release, Doxycycline and Naproxen.

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

1.1 Aproveitamento de Resíduos Agroindustriais

A preocupação com a questão ambiental está cada vez mais forte na sociedade. Além da qualidade do produto, discute-se também a importância da questão ambiental, pois não considera – se apenas a satisfação imediata dos usuários diante de um produto específico, mas sim o futuro da humanidade ao longo do tempo, bem como a qualidade de vida da população a curto e médio prazo (SILVA, 2002).

Há várias organizações e medidas voltadas para a preservação ambiental. Uma delas é o aproveitamento de resíduos agroindustriais. Com essa prática pode-se reduzir a extração de matérias-primas naturais, o consumo de energia para produção de materiais e a emissão de gases na atmosfera, contribuindo para melhorar a qualidade de vida sem, entretanto, comprometer as gerações futuras, premissa básica do desenvolvimento sustentável. Aspectos de marketing, caso dos selos verdes, também contribuem para a difusão do uso de materiais reciclados pela sociedade. A indicação de produto ambientalmente favorável pode contribuir na hora da escolha do consumidor consciente (SILVA, 2002).

O aproveitamento de resíduos é considerado como parte fundamental do desenvolvimento sustentável de qualquer país. Os resíduos agroindustriais são provenientes de atividades como agricultura, indústrias têxteis, de papel e automobilísticas etc. Para o seu emprego como matéria - prima é importante o conhecimento de suas características químicas, físicas e dos prováveis riscos que essa utilização possa vir a causar ao ambiente. A análise dessas características possibilita o direcionamento mais adequado do aproveitamento, levando-se em conta os potenciais intrínsecos apresentados pelos resíduos (NASCIMENTO, 2010).

Os resíduos agroindustriais podem ser uma alternativa atrativa para a obtenção de celulose, já que muitos apresentam elevado teor do polímero presente em sua composição (PANDEY et. al., 2000).

A obtenção de celulose, a partir dos mais diversos tipos de matrizes lignocelulósicas, envolve uma série de processos que têm como principal objetivo o isolamento das fibras de celulose. Isto é realizado por meio do desmembramento do complexo lignina-celulose-poliose por técnicas de pré-tratamento e deslignificação sem a destruição das fibras celulósicas, método esse usualmente conhecido por polpação, em que a lignina e a hemicelulose são seletivamente removidas da fibra por métodos

térmicos, químicos, mecânicos ou por combinações destes, dependendo do grau de separação requerido e do fim a que se destina o processo (SILVA, 2009).

O Grupo de Reciclagem de Polímeros (GRP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) há alguns anos, estuda o uso de resíduos agroindustriais como fonte de celulose. O processo de deslignificação utilizado consiste na oxidação da lignina e sua posterior solubilização no meio reacional, enquanto a hemicelulose é extraída na etapa seguinte, em um tratamento básico (SOBOLEV, 1960).

Os resíduos agroindustriais já utilizados pelo GRP são bagaço de cana – de – açúcar, caroço de manga, palha de milho, jornal pós - uso e casca de soja. A celulose obtida a partir desses resíduos é usada para a produção de alguns derivados, como o acetato de celulose, metilcelulose e sulfato de acetato de celulose. Esses derivados estão sendo aplicados em diversas áreas, como na construção civil, em processo de separação e para a liberação de fármacos (VIEIRA et. al., 2007; CERQUEIRA et. al., 2009, 2007; RODRIGUES FILHO et. al., 2007, 2008, 2009; MEIRELES et. al., 2010; NASCIMENTO et. al., 2012; CRUZ et. al., 2011).

1.2 Bagaço de cana – de – açúcar

O bagaço é um resíduo lignocelulósico fibroso do colmo da cana-de-açúcar, produzido após moagem e extração do caldo, formado por um conjunto heterogêneo de partículas de tamanho variável entre 1,00 e 25,00 mm (média de 20,00 mm). A distribuição em tamanho das partículas do bagaço depende, fundamentalmente, dos equipamentos de preparação da cana e, em menor grau, dos moinhos e da variedade da cana-de-açúcar (SARMIENTO, 1996).

De um modo geral, o bagaço consiste de fibras e medula, nas proporções de aproximadamente 65% e 35% respectivamente, conforme mostrado na Tabela 1. As células que constituem as frações de fibra e de medula são bastante diferentes fisicamente. As fibras possuem uma grande razão comprimento/diâmetro (cerca de 70) e um elevado coeficiente de expansão e contração sob processos de umedecimento e secagem. Isto ocasiona forte integração entre as fibras e contribui para a força e coesão necessárias para a produção de papel. (RABELO, 2007).

Tabela 1- Composição física média do bagaço de cana – de – açúcar (RABELO, 2007).

Fibras	Casca	50%
	Vasos e vasculares	15%
Material não fibroso	Medula	30%
	Epiderme não fibrosa	5 %

1.3 Desenvolvimento sucroalcooleiro nacional

As primeiras mudas de cana-de-açúcar foram introduzidas no Brasil em 1532, através da expedição colonizadora de Martim Afonso de Souza. Com o clima adequado, o solo fértil e, mais tarde, com a mão-de-obra escravizada, a cana-de-açúcar foi responsável por um importante ciclo econômico na história brasileira, o chamado Ciclo do Açúcar. Desde sua introdução, a produção de cana passou por algumas fases de ascensão e declínio (FRANCO, 2008).

Atualmente o Brasil é o maior produtor mundial de cana-de-açúcar (Agência de Informação Embrapa). A produção de cana existe em quase todos os estados brasileiros, porém está concentrada nas regiões Sudeste e Centro, nas quais ocorrem 90% da produção, e Nordeste (FRANCO, 2008).

Segundo a Companhia Nacional de Abastecimento (CONAB), a lavoura de cana-de-açúcar continua em expansão no Brasil. As áreas em produção tiveram aumento considerável, sendo mais significativo nos Estados de Minas Gerais (83.100 ha), Mato Grosso do Sul (84.700 ha), Goiás (79.110 ha) e Mato Grosso (13.040 ha). Nestes estados, além do aumento da área cultivada, outras novas usinas entraram em funcionamento na safra passada, ficando assim distribuídas: três no Estado de Minas Gerais, duas em São Paulo, duas em Goiás, uma nos Estados de Mato Grosso, Mato Grosso o Sul e Rio de Janeiro.

A estimativa da CONAB é que a safra 2012/ 2013 sofra aumento de 5,4%, chegando a 602,18 milhões de toneladas. Na safra anterior, foram colhidos 571,44 milhões de toneladas. De acordo com o levantamento, as lavouras deverão recuperar em 2,9% seu rendimento médio e aumentar a área de corte de 8,368 milhões para 8,567 milhões de hectares. O aumento da produção de açúcar deverá ser aproximadamente 5,34%, passando de 36,88 milhões para 38,85 milhões de toneladas. A produção de etanol deverá crescer 4,81% em relação aos 22,86 bilhões de litros produzidos a partir

da safra anterior. Com isso, a expectativa é que sejam produzidos 23,96 bilhões de litros. O etanol anidro, destinado à mistura com a gasolina, deverá apresentar aumento de 7,44%, enquanto o etanol hidratado, destinado aos veículos flex, deverá crescer 3,07%.

O bagaço de cana-de-açúcar é um resíduo dessa atividade sucroalcooleira. Para cada tonelada de cana-de-açúcar são produzidos 280 Kg de bagaço. Grande parte desse bagaço é queimada para produzir vapor que, por sua vez pode ser utilizado para gerar eletricidade e potência mecânica para os motores das usinas (GURGEL, 2007). Porém, devido ao aumento crescente na produção de cana – de – açúcar e, consequentemente o acumulo de bagaço de cana, é de extrema importância que se continue pensando em alternativas para se aproveitar o bagaço de cana-de-açúcar.

O uso do bagaço, como fonte de materiais lignocelulósicos, apresenta uma série de vantagens: já vem processado das moendas; está disponível em grandes quantidades; tem custo mínimo; está pronto para uso no local, evitando aumento de custo devido ao transporte (RABELO, 2007).

1.4 Composição do bagaço de cana – de – açúcar

O bagaço de cana-de-açúcar é composto, basicamente, por celulose, hemiceluloses, lignina e constituintes menores.

A celulose, principal componente da parede celular da fibra, é um polissacarídeo linear, constituído por um único tipo de unidade de açúcar (D'ALMEIDA, 1988).

As hemiceluloses também são polissacarídeos, porém diferem da celulose por serem constituídas de vários tipos de unidades de açúcar, além de serem polímeros ramificados e de cadeia mais curta (D'ALMEIDA, 1988).

A lignina é uma macromolécula, de composição química complexa, que confere firmeza e rigidez ao conjunto de fibras de celulose (D'ALMEIDA, 1988).

Os constituintes menores incluem compostos orgânicos de diversas funções químicas e, em quantidade menor, compostos inorgânicos. Os constituintes menores solúveis em solventes orgânicos, em água, ou ainda em ambos, são normalmente denominados extractivos (D'ALMEIDA, 1988).

O bagaço de cana-de-açúcar “in natura” é composto por 45% de fibras lignocelulósicas, 50% de umidade, 2 a 3% de sólidos insolúveis e 2 a 3% de sólidos solúveis em água. A fração de celulose é a mais abundante correspondendo a cerca de

38 a 50%. A composição química média do bagaço de cana-de-açúcar seco pode ser vista na Figura 1.

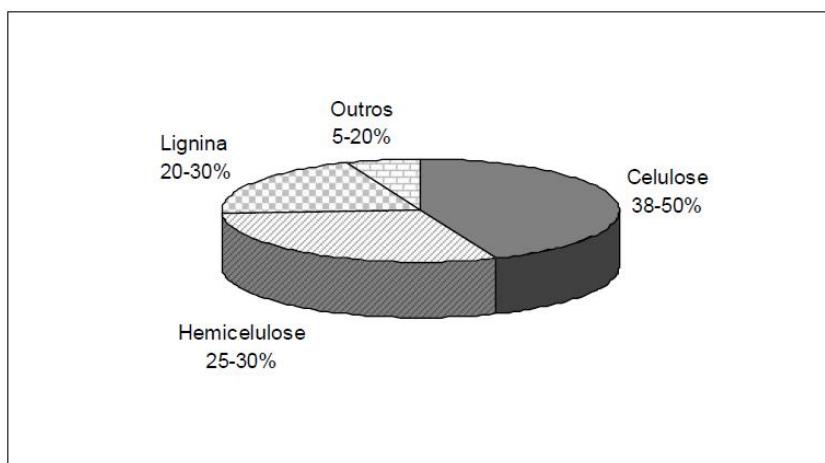


Figura 1 – Representação gráfica da composição química média do bagaço de cana – de – açúcar (NASCIMENTO, 2010).

Sendo a fração de celulose a mais abundante no bagaço de cana, a produção de derivados celulósicos através da modificação química deste resíduo agroindustrial torna-se possível.

1.4.1 Lignina

É uma macromolécula existente nos vegetais lenhosos, cuja principal função é “cimentar” as fibras, agindo como um agente de endurecimento e uma barreira à degradação enzimática da parede celular (GURGEL, 2007).

É uma macromolécula derivada de grupos fenilpropanóides, denominado C_6C_3 ou, simplesmente unidades C_9 , repetidas de forma irregular, que tem sua origem na polimerização desidrogenativa dos seguintes precursores primários: álcool trans – coníferílico, álcool trans – sinapílico e álcool trans – para - cumárico (GURGEL, 2007 e D’ALMEIDA, 1988). Apesar de todos os estudos realizados até hoje sobre a lignina, muitos pontos, relativos principalmente à sua estrutura, permanecem em dúvida. Isto decorre da grande diversidade da estrutura das ligninas quando se passa de uma espécie vegetal para outra ou, até mesmo, dentro da mesma espécie, quando são analisadas partes diferentes do vegetal. A lignina é uma macromolécula de constituição difícil de ser estabelecida, por causa não somente da complexidade de sua formação, baseada em unidades fenilpropanóides interligadas por diferentes tipos de ligações, como também

porque sofre modificações estruturais durante seu isolamento das paredes celulares (SALIBA et. al., 2001) As ligninas podem conter núcleos aromáticos do tipo guaiacilpropano, siringilpropano ou p-hidroxifenilpropano, cujas unidades estruturais podem ser observados na Figura 2, em proporções diferentes, de acordo com sua origem.

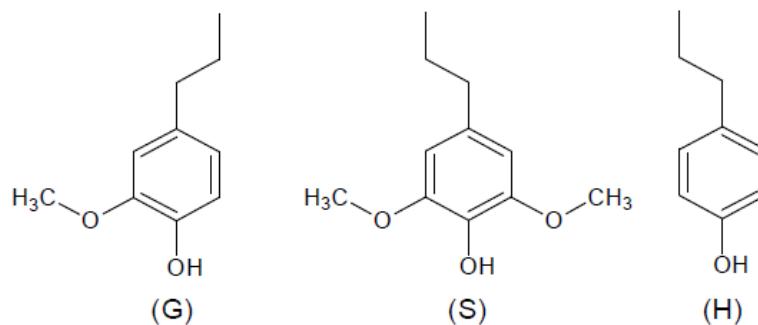


Figura 2 - Unidades estruturais da lignina: G- guaiacilpropano, S- siringilpropano, H- p-hidroxifenilpropano (MEIRELES, 2011).

A lignina pode reagir com uma série de agentes químicos, formando derivados solúveis. Geralmente, quando a lignina é submetida ao ataque ácido em meio a solventes orgânicos, têm-se como produtos solúveis as ligninas denominadas organossolúveis. Outra classe se refere aos produtos das reações das ligninas com reagentes inorgânicos sendo os produtos as tioligninas, as ligninas alcalinas e lignossulfato. Nesse caso, a lignina sofre reações com os reagentes inorgânicos sulfeto de sódio, hidróxido de sódio e sulfito de sódio, respectivamente. A aplicação de reagentes inorgânicos tem sido a base para os principais processos industriais de deslignificação (NASCIMENTO, 2010).

No Brasil, o processo de deslignificação mais difundido é o da polpação Kraft, que envolve o cozimento de cavacos de madeira com uma solução de hidróxido de sódio e sulfeto de sódio, em temperaturas em torno de 160 °C. Como resultado do processo, grande parte da lignina é removida, mas a polpa resultante apresenta uma coloração escura devido à presença de lignina residual, sendo necessárias outras etapas de deslignificação ou branqueamento da lignina residual para se obter níveis de alvura aceitáveis (NASCIMENTO, 2010).

1.4.2 Hemicelulose

O termo hemicelulose refere-se a uma mistura de polissacarídeos de baixa massa molecular (D'ALMEIDA, 1988). O grau de polimerização destes carboidratos raramente excede 200. São polissacarídeos ramificados. Enquanto a celulose, como substância química, contém exclusivamente a D - glicose como unidade fundamental, a hemicelulose é constituída por mistura de açúcares em proporções variadas: β -D-xilose, β -D-manose, β -D-glicose, α -L-arabinose, α -D-galactose, ácido β -D-glucourônico, ácido β -D-galactourônico e ácido α -D-4-O-metilglucourônico. A Figura 3 mostra as unidades de açúcar mais comuns que constituem as hemiceluloses.

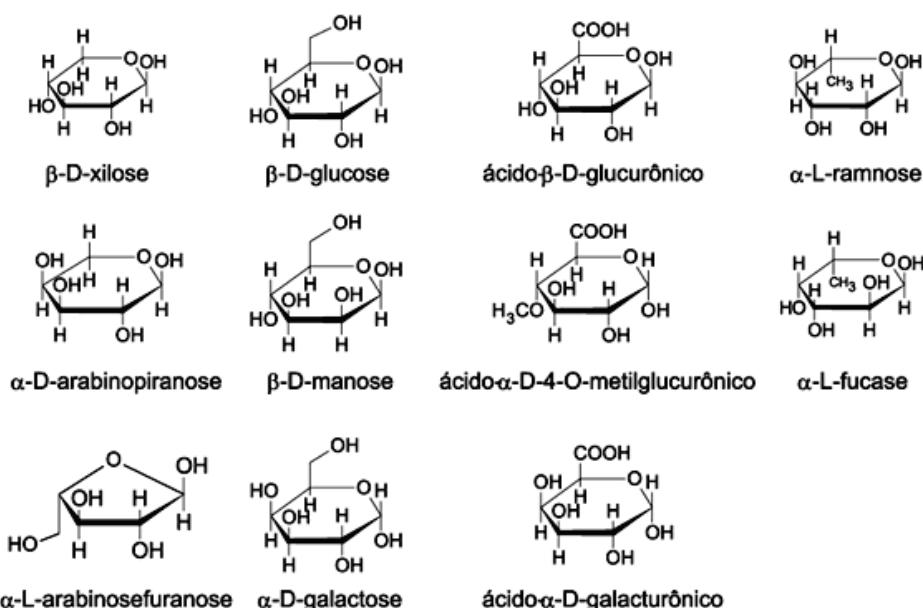


Figura 3 - Açúcares que compõem as unidades de hemiceluloses (CRUZ, 2010).

As hemiceluloses diferem da celulose por apresentarem várias unidades de diferentes açúcares que formam polímeros de cadeia mais curta e ramificada. A estrutura ramificada da hemicelulose diminui as energias de ligações e também a cristalinidade, tornando-a mais facilmente hidrolisada que a celulose (GURGEL, 2007).

As hemiceluloses são classificadas em A e B, elas se diferenciam devido à sua complexa composição e também pela diferença de solubilidade em solução alcalina. A hemicelulose A é solúvel em solução aquosa de KOH 5 % e a B em 24 %. Essa diferença de concentração é devido à diferença estrutural dos açúcares. A hemicelulose possui uma estrutura mais amorfa que a B, portanto se dissolve em soluções menos concentrada (LIMA et. al., 2007 e BLAKE et. al., 1970).

1.4.3 Celulose

A celulose, respondendo isoladamente por aproximadamente 40% de toda reserva de carbono disponível na biosfera, é a fonte mais abundante deste elemento, base dos componentes orgânicos. Está presente em todas as plantas, desde árvores altamente desenvolvidas até em organismos mais primitivos e seu conteúdo nestas espécies varia de 20 a 99% (RABELO, 2007).

A celulose constitui a fonte polimérica renovável mais abundante do planeta sendo ainda a maior constituinte das plantas e árvores. É um homopolímero linear composto de unidades de anidro-glicose, as quais são ligadas entre si através de ligações β - (1 - 4) - glicosídicas. As ligações glicosídicas são do tipo 1 - 4, pois estes são os únicos carbonos não ligados a grupos hidroxila e por isso disponíveis para a formação de pontes entre as unidades glicosídicas (KLEMM et. al., 2005)

O polímero é denominado como sendo anidro devido ao fato de ter sido eliminada água da unidade de glicose, no momento de sua condensação para formá-lo. A designação D refere-se ao posicionamento do grupo OH (hidroxila) à direita do átomo de carbono assimétrico, C₂, Figura 4 (CRUZ, 2010).

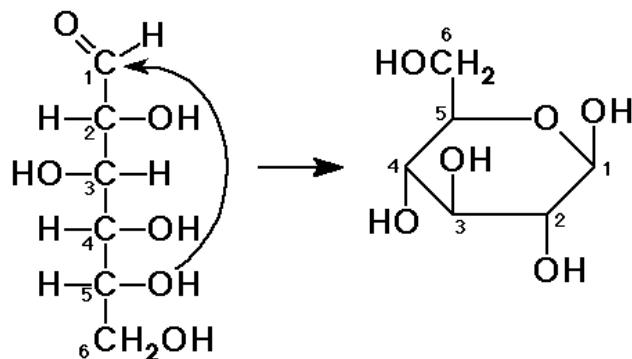


Figura 4 - Estrutura química da D-glicose (CRUZ, 2010).

A ligação β resulta na rotação de 180° do plano das unidades alternadas da glicose, essa ligação glicosídica é do tipo 1,4. Duas unidades de anéis glicosídicos invertidos entre si, com um ângulo de 180° em relação a um mesmo plano, formam uma unidade de celulose denominada celobiose (KLEMM, et. al., 2005), observada na Figura 5.

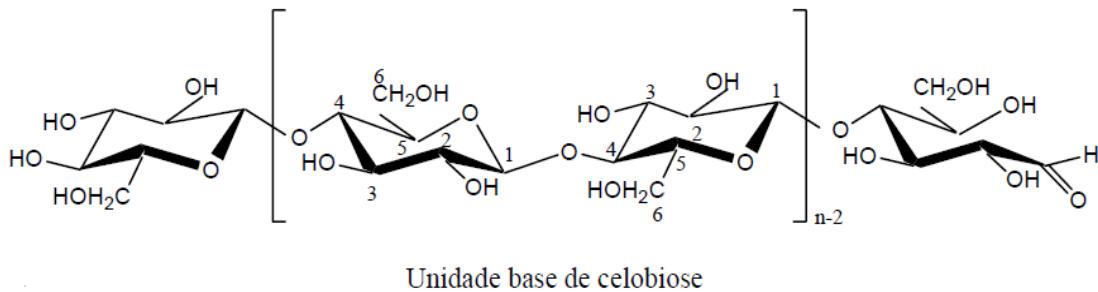


Figura 5 - Estrutura parcial da celulose com representação da unidade repetitiva, celobiose (MEIRELES, 2011).

Como mostrado na Figura 5, cada unidade de glicose contém três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6, respectivamente. Devido à disponibilidade destes grupos hidroxilas, as macromoléculas de celulose tendem a formar ligações de hidrogênio intermoleculares (entre unidades de glicoses de moléculas adjacentes) e intramoleculares (entre unidades de glicose da mesma molécula), as quais são extremamente importantes para suas características químicas e físicas (MEIRELES, 2011). Suas propriedades físicas resultam da massa molecular muito alta (cerca de 3000 unidades de glicose) e do fato de que não há ramificações.

As ligações intramoleculares conferem à celulose uma significativa rigidez, enquanto as intermoleculares são responsáveis pela formação da fibra vegetal, ou seja, as moléculas de celulose se alinham, formando as microfibrilas, as quais formam as fibrilas que, por sua vez, se ordenam para formar as sucessivas paredes celulares da fibra (D'ALMEIDA, 1988). A Figura 6 mostra a organização de uma fibra vegetal.

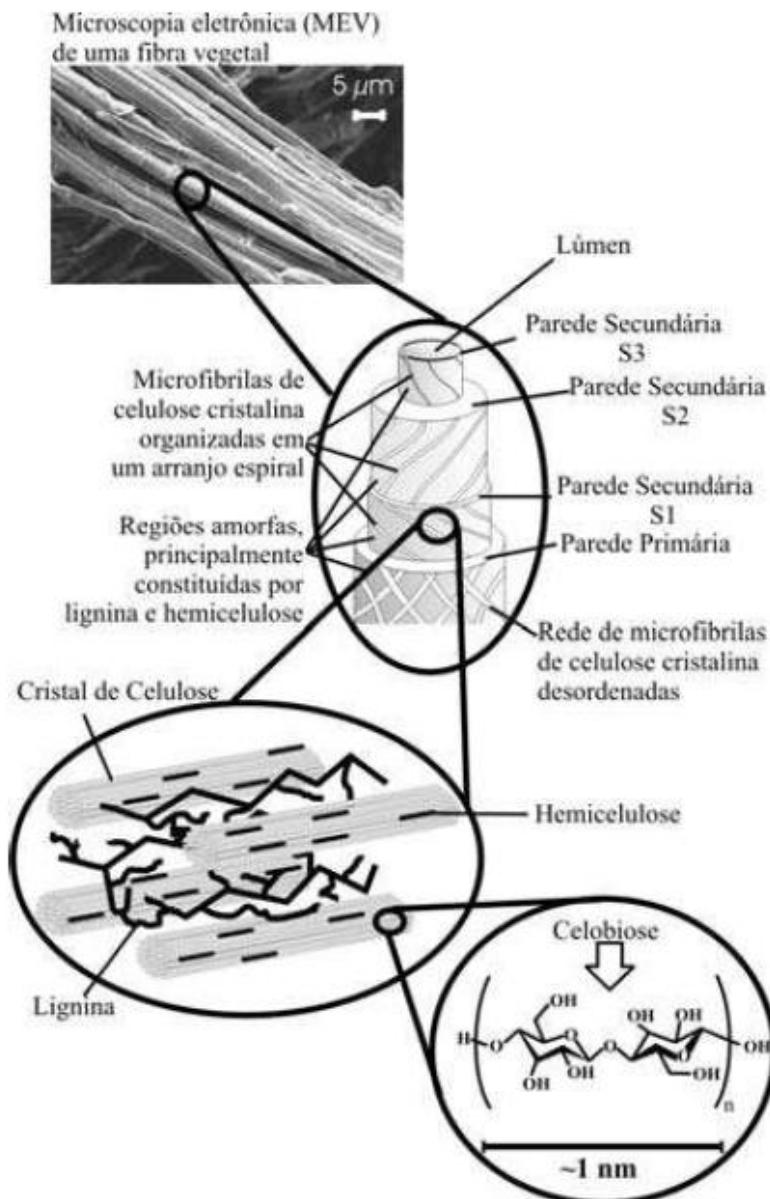


Figura 6 - Estrutura de uma fibra vegetal. A imagem de MEV se refere à fibra de Eucalipto (SILVA, 2009).

As primeiras camadas de microfibrilas a se formarem, constituem a parede primária em que as fibrilas de celulose são arranjadas em camadas delgadas que se cruzam formando um aspecto de redes. A quantidade de celulose na parede primária é muito limitada, contém também polioses (hemiceluloses), pectina e proteínas imersas numa matriz de lignina. Em muitas células, camadas adicionais são depositadas internamente à parede primária, formando a parede secundária; essas camadas são denominadas S1, S2 e S3, respectivamente, sendo que a última pode estar ausente. A porcentagem de celulose pode chegar a 90% ou mais, resultando num arranjo denso e

paralelo dependendo das fibrilas. Na parede secundária, o arranjo das microfibrilas se dá de diversas maneiras diferentes (FENGEL e WEGENER, 1989).

Na celulose existem duas fases distintas dentro das microfibrilas: uma fase com grande ordenamento das moléculas denominada fase cristalina e outra, com baixo ordenamento, denominada porção amorfa. Estas regiões não possuem fronteiras bem definidas, mas parece haver uma transição de um arranjo ordenado das cadeias de celulose para um estado desordenado ou amorfo, no qual estas cadeias apresentam uma orientação menor. As regiões ordenadas são conhecidas sob os nomes de microcristalitos, cristalitos e micelas (D'ALMEIDA, 1988).

Na região cristalina, a fibra tem maior resistência à tração, ao alongamento, e à solvatação (absorção de solvente). A resistência à tração na região cristalina é quinze vezes maior do que o valor apresentado na região amorfa, onde a fibra tem sua maior flexibilidade (D'ALMEIDA, 1988).

A estrutura física da celulose é responsável por suas reações não-uniformes e, também por algumas de suas propriedades. Por exemplo, a fração de grupos hidroxilos disponíveis para interagir com a água é limitada, a ponto de tornar a celulose insolúvel nesse meio, apesar de sua polaridade. Outro fato é a presença de regiões amorfas e cristalinas, nas quais a acessibilidade de agentes químicos normalmente difere, levando a produtos de reação não-uniformes (NASCIMENTO, 2010). Normalmente a celulose é convertida em derivados que possuem propriedades físicas e químicas muito peculiares abrindo caminho para uma série de aplicações. Dentre as aplicações está a produção de ésteres celulósicos, que têm se mostrado de grande importância comercial (EDGAR et. al., 2001).

1.5 Acetato de Celulose

O acetato de celulose é um dos derivados mais importante da celulose, é amplamente utilizado na produção de fibras, plásticos, revestimentos resistentes a solventes, membranas para processos de separação, em sistemas de liberação controlada de fármacos, entre outros (FISHER, 2008). Sua estrutura é observada na Figura 7.

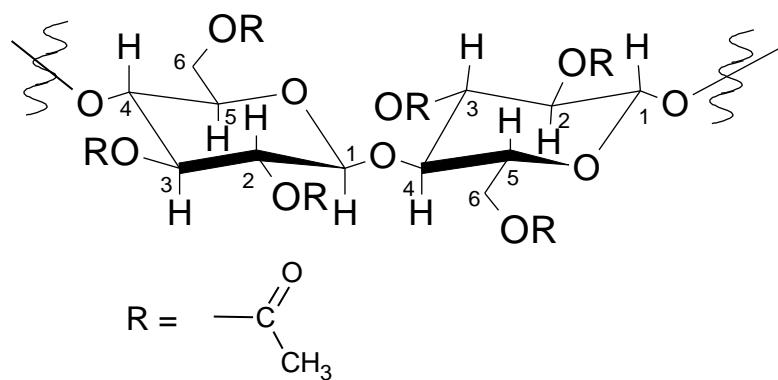


Figura 7 - Estrutura do acetato de celulose (CRUZ, 2010).

O acetato é produzido pela esterificação dos grupos hidroxila das unidades de glicose com grupos acetila. Uma vez que cada unidade de glicose contém três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6, pode se obter materiais com diferentes graus de substituição, GS (número médio de grupos hidroxila esterificados com grupos acetila por unidade de glicose da celulose) (FISHER, 2008). O GS pode variar de zero, para a celulose, até três para um triacetato (PULEO et. al., 1989).

O acetato de celulose pode ser obtido a partir de uma reação de acetilação da celulose, pelo método homogêneo ou heterogêneo. Ambos os métodos caracterizam-se pela reação da celulose com uma mistura de ácido acético e anidrido acético, na presença de ácido sulfúrico ou perclórico como catalisador. A principal diferença entre os dois métodos é que na acetilação heterogênea, utiliza-se um agente não-inchante, como o tolueno, que mantém a estrutura fibrosa da celulose. Na acetilação homogênea não se utiliza, este agente e, então a celulose é solubilizada no meio reacional, o que causa mudanças na morfologia das fibras de celulose (SASSI e CHANZY, 1995). A Figura 8 mostra o esquema da reação de acetilação da celulose.

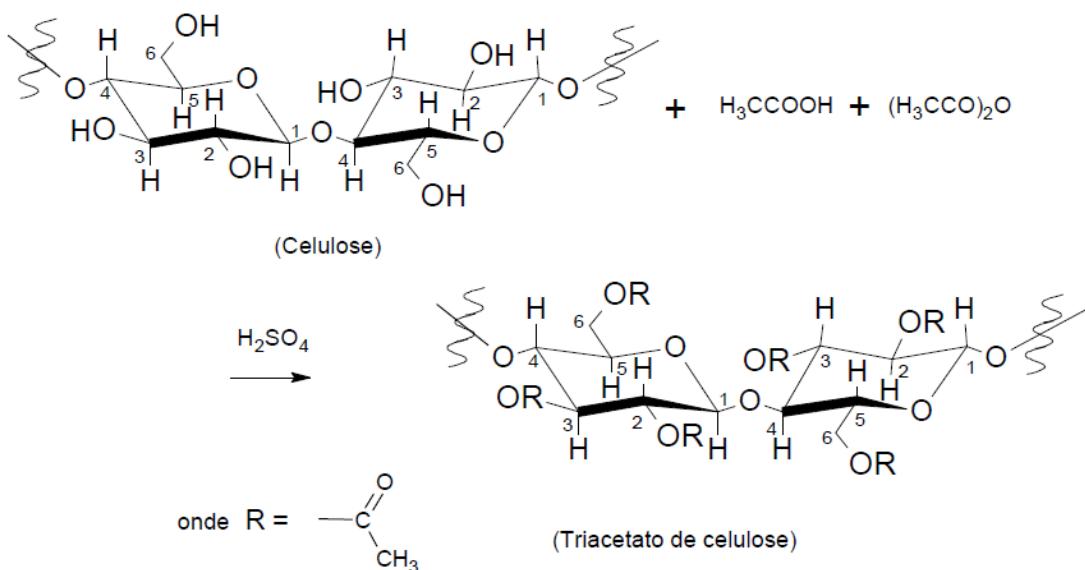


Figura 8 - Esquema da reação de produção do acetato de celulose (CRUZ, 2010).

SASSI e SHANZY, 1995, propuseram que quando as cadeias de celulose tornam-se suficientemente acetiladas, desprendem-se do cristal tornando-se solúveis no meio reacional. Em consequência o cristal torna-se quebradiço e isso pode ser identificado por uma série de entalhes de onde foram retiradas as cadeias acetiladas. No caso da reação heterogênea, o agente não – inchante evitaria que as cadeias se desprendessem dos microcristais, mesmo depois de acetiladas, ou seja, a acetilação ocorre apenas nas cadeias localizadas na superfície das fibras de celulose.

Uma das aplicações do acetato de celulose é a produção de membranas para revestimento, processos de separação e liberação controlada de fármacos.

1.6 Membranas

As membranas podem ser classificadas de acordo com a sua natureza como sendo natural ou sintética. As sintéticas comerciais são produzidas a partir de materiais orgânicos, em sua grande maioria polímeros como polisulfona, poliamida, policarbonato, poliacrilonitrila, acetato de celulose; e materiais inorgânicos como metais e cerâmicas, carbono e óxidos metálicos (HABERT et. al., 2006).

De acordo com suas aplicações as membranas apresentam diferentes morfologias e se classificam em densas e porosas. Podem ser simétricas (isotrópicas) ou

assimétricas (anisotrópicas), ou seja, podem ou não apresentar as mesmas características morfológicas ao longo de sua espessura (HABERT et. al., 2006).

As membranas simétricas podem ser totalmente densas, possuir poros de tamanho uniforme ao longo da seção transversal ou poros cilíndricos que atravessam toda a espessura da membrana (HABERT et. al., 2006).

As membranas assimétricas podem apresentar um gradiente de porosidade ao longo da estrutura ou ainda possuir uma camada superior fina (denominada “pele”), densa ou com poros muito pequenos, responsável pela seletividade, suportada sobre uma subestrutura porosa, que na maioria dos casos proporciona resistência mecânica à “pele” e oferece pouca resistência ao transporte. Se ambas as camadas são do mesmo material, a membrana é dita assimétrica integral, caso contrário, se diferentes materiais são empregados no preparo das camadas da membrana, ela é chamada assimétrica composta. Uma representação esquemática dos diferentes tipos de morfologia das membranas (HABERT et. al., 2006) é apresentada na Figura 9.

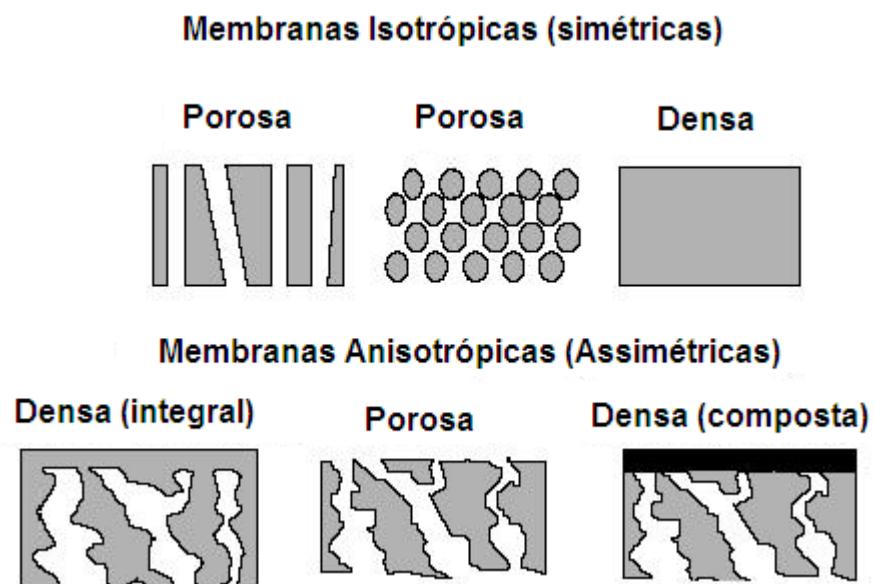


Figura 9 - Representação esquemática da secção transversal dos diferentes tipos de morfologia de membranas (MEIRELES, 2011).

As membranas simétricas podem ser formadas a partir do espalhamento de uma solução polimérica, seguido da evaporação da mesma.

Já as membranas assimétricas são produzidas a partir da inversão de fases. Nesse processo, um polímero é dissolvido em um solvente adequado e a solução é espalhada formando um filme de espessura uniforme. A inversão se inicia pela desestabilização da

solução por indução de supersaturação tornando-se termodinamicamente instável dando origem a duas fases líquidas, uma rica e uma pobre em polímero. Na formação da membrana, a fase rica em polímero dá origem à estrutura da membrana enquanto a fase pobre dá origem aos poros. A desestabilização pode ocorrer de distintas formas, dentre elas:

- ✓ Evaporação do solvente (dry): a solução polimérica possui um não-solvente e à medida que o solvente evapora a concentração do polímero aumenta ocasionando a precipitação do polímero.
- ✓ Imersão em banho de coagulação (wet): a solução polimérica é espalhada e imersa em um banho de não solvente que se difunde pela solução enquanto o solvente se difunde para o banho, ocasionando a precipitação.
- ✓ Evaporação-imersão (dry-wet): solução polimérica é espalhada, o solvente deixado evaporar por algum tempo e em seguida a solução é imersa em banho de não solvente onde ocorre precipitação.
- ✓ Precipitação térmica: solução é preparada em alta temperatura e então resfriada, desestabilização é causada pela mudança de temperatura.
- ✓ Precipitação induzida por vapor de não solvente: filme da solução polimérica é exposto a vapores de não solvente que se difunde na solução até que ocorra a precipitação (MEIRELES, 2011).

Independente da técnica utilizada para produção de membranas, pequenas variações na síntese, como o banho de coagulação, tempo de evaporação do solvente e composição da solução polimérica, podem acarretar diferenças significativas na morfologia da estrutura formada.

1.7 Sistemas de Administração

1.7.1 Sistema de Convencional

O Sistema Convencional (SC) de administração de medicamentos é caracterizado por apresentarem liberação imediata do fármaco. São consagrados na terapêutica, sendo disponíveis, comercialmente, há vários anos. Do ponto de vista tecnológico, são de fácil preparação, uma vez que sua produção é bem estabelecida, não

requerendo componentes e equipamentos sofisticados (AULTON, 2005 e SWARBRICK, 2007).

Apesar do amplo uso no setor farmacêutico, os sistemas convencionais apresentam algumas limitações, tais como, necessidade de dosagens sucessivas, possibilidade do fármaco não alcançar o nível terapêutico ou atingir o nível tóxico e dificuldade de atuar no órgão alvo.

Depois da administração, o princípio ativo atravessa barreiras fisiológicas por diferentes caminhos, podendo sofrer degradação ao ter contato com fluídos biológicos e atingir outros órgãos, assim diminuindo sua dosagem inicial até que chegue ao local desejado e causando efeitos colaterais (GERALDO, 2008).

Diante dessas várias limitações, muitos pesquisadores, de diversas áreas do conhecimento, se dedicam para desenvolver sistemas que solucionem esses problemas.

1.7.2 Sistema de Liberação Controlada

Sistemas de liberação controlada (SLC) são, idealmente, dispositivos que disseminam um agente ativo quando e onde ele é necessário e num nível de concentração suficiente para gerar o efeito esperado (MEIER, 2004).

É um sistema de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos. Desta forma, alterações cíclicas na concentração são eliminadas e a disponibilidade biológica do fármaco é aumentada. Também, pode ser conseguida redução da toxicidade, supressão de reações adversas, diminuição do número de doses administrada, maior segurança na utilização de fármacos de elevada potência, maior facilidade de adesão ao paciente e aumentar a concentração plasmática de princípios ativos de meia – vida relativamente curta. Além de apresentarem liberação modificada do fármaco, a fabricação dos SLCs requer, muitas vezes, o emprego de equipamentos, processos e componentes específicos (VILLANOVA et. al., 2010 e LYRA et. al., 2007).

Os SLCs, cuja liberação do fármaco é prolongada, requerem administrações menos freqüente do medicamento em relação às formas convencionais, nas quais a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente sanguínea, atinge um pico máximo e então declina (Figura 10). Desde que cada fármaco possua uma faixa de ação

terapêutica acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, isso se torna mais crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica. Neste fato reside uma das grandes vantagens dos sistemas de liberação controlada sobre os métodos convencionais, com a manutenção da concentração terapeuticamente efetiva de fármacos no sistema circulatório por um extenso período de tempo (LYRA et. al., 2007).

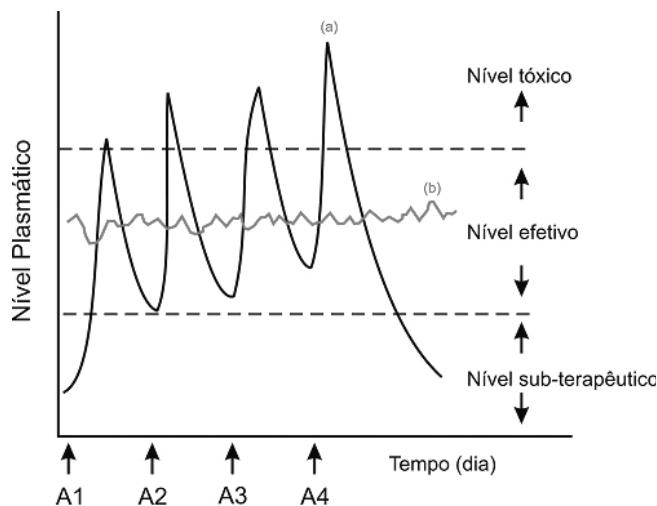


Figura 10 - Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A, a administração do fármaco (LYRA et. al., 2007).

A melhoria no desenvolvimento dos SLCs depende da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Diante das várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tais funções (LOPES et. al., 2005).

Polímeros atuam na liberação de agentes ativos controlando a difusão destes através da matriz polimérica. Portanto, para atingir índices de liberação adequados é importante conhecer as propriedades físico-químicas tanto do agente ativo como do polímero (MEIER, 2004).

Os SLCs podem apresentar diversas formas, dependendo da sua aplicação, como por exemplo: membranas para dispositivos de liberação transdérmica (GUY, 1996; KALIA e GUY, 2001) e para revestimento de comprimidos (NARISAWA et al., 1994), matrizes poliméricas contendo o fármaco disperso para uso em implantes (SIEGEL e LANGER, 1990), géis, soluções, micro e nanopartículas para ingestão oral ou parenteral (MEIER, 2004).

No mercado há vários produtos que utilizam os SLCs. Como exemplos, podemos citar: i) a Aspirina® Protect, utiliza os copolímeros do ácido metacrílico e do metacrilato de metila para proteger o fármaco da degradação em ambiente ácido; ii) o Asacol® HD, da farmacêutica Procter & Gamble, que utiliza o mesmo sistema polimérico, possui revestimento cuja finalidade é proteger o fármaco do pH ácido e promover sua liberação em pH acima de 7; (VILLANOVA et. al., 2010) iii) o OROS® (*Osmotic-controlled Release Oral Systems*), sistema desenvolvido pela Bayer, que é utilizado na preparação dos comprimidos Adalat® OROS, empregados no tratamento da hipertensão. Nesta tecnologia, os comprimidos são revestidos por uma membrana semipermeável (hidroxipropilcelulose e acetato de celulose). A pressão interna é aumentada mediante expansão dos polímeros intumescidos, que estão no interior do comprimido, forçando a saída do fármaco através de um orifício feito a *laser* (PEZZINI et. al., 2007 e CONLEY et. al., 2006).

Os sistemas terapêuticos transdérmicos são medicamentos preparados para atuar sobre a pele. O primeiro adesivo desenvolvido e aprovado para uso tópico pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1979 veiculava escopolamina (Transderm-Scop®), para a prevenção de náuseas e vômitos. O sistema foi preparado a partir do poli (etileno-co-acetato de vinila) (PEVA) ou do polipropileno (PP) poroso e liberava o fármaco por um período de três dias, nos medicamentos atuais, a liberação pode ser sustentada por até 30 dias. O ORABASE® é um produto também disponível no mercado, é preparado a partir da pectina e derivados da celulose, utilizado para incorporação de fármacos administrados na mucosa oral. Outros medicamentos bioadesivos, comercialmente disponíveis, são o gel bucal Perioidin® (Laboratório Gross), empregado no tratamento de doenças periodontais localizadas, e, o Acidform®, um gel vaginal capaz de prevenir a gravidez e inibir o desenvolvimento local de patógenos. Tais medicamentos são baseados na hidroxietilcelulose e na goma xantana, respectivamente (VILLANOVA et. al., 2010).

Entre os anos 1960 e 1980 foram desenvolvidos os primeiros sistemas implantáveis em tecidos ou órgãos para liberação controlada de fármacos. O Progestasert® - implante intrauterino contendo progesterona - foi lançado pela empresa americana Alza. No Progestasert®, a liberação é controlada por membranas não biodegradáveis de (PEVA) (HOFFMAN, 2008). O Zoladex® LA é um medicamento para implante subcutâneo, contendo o fármaco (acetato de goserelina) disperso em uma matriz de poli (L-ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) que, após controlar a

liberação do fármaco por 3 meses, é biodegradada e eliminada do organismo (VILLANOVA et. al., 2010). O Septopal® (laboratório Merck S.A.) é um dispositivo, comercialmente disponível, apresentado na forma de cordão compostos por esferas de copolímero de metacrilato de metila e acrilato de metila, unidas por fio cirúrgico. As esferas contêm sulfato de gentamicina, um agente antibiótico que pode ser usado no tratamento de infecções de ossos e tecidos moles. As esferas não degradáveis podem ser utilizadas a curto ou longo prazo, sendo removidas manualmente ou através de intervenções cirúrgicas, respectivamente (HOFFMAN, 2008).

Os primeiros medicamentos injetáveis comercializados na forma de microesferas foram o Parlodel® LAR e o Sandostatin® LAR (laboratório Sandoz), ambos baseados em matrizes de PLGA (TAMILVANAN, 2008).

1.8 Utilização de Membranas em Sistemas de Liberação Controlada (SLC) de Fármacos

As membranas são amplamente utilizadas nos SLCs. Vários medicamentos que utilizam membranas na sua composição já são comercializados. Além disso, muitos pesquisadores desenvolvem projetos que visam a criação de novas membranas para a aplicação no setor farmacêutico.

THOMBRE et. al. (1999) estudaram a performance de membranas assimétricas de acetato de celulose para a liberação osmótica do fármaco doxazosina *in vivo* e *in vitro*. Os resultados mostraram que o sistema utilizado pode alcançar perfis de liberação interessantes para drogas de moderada a alta solubilidade em água.

MEIER et. al. (2004) estudaram a permeação do paracetamol em membranas de acetato de celulose com morfologias diferentes. Utilizaram água como não – solvente e poli (caprolactona triol) como plastificante. Os resultados indicam que a combinação de diferentes quantidades de plastificante e do agente formador de poros é uma estratégia viável para modular o perfil de permeação de agentes ativos. Entretanto, para filmes de elevada porosidade, a presença do plastificante deixa de ser relevante.

BHARGAVA et. al. (2007) realizaram estudos com membranas assimétricas de acetato de celulose. Avaliaram a influência da concentração do polímero, da glicerina, usada como agente formador de poros, e da temperatura do banho de coagulação, na liberação do fármaco propanolol. A partir das análises realizadas, constatou – se que as membranas assimétricas apresentam potencial para a liberação controlada de fármacos e

que a variação dos parâmetros de preparação da membrana permite alcançar diferentes perfis de liberação.

MA e McHUGH (2007, 2010) publicaram artigos que estudam a liberação do naproxeno a partir de membranas de acetato de celulose, poli (n-butil-cianoacrilato). Durante os experimentos, o fármaco foi incorporado nas membranas com diferentes morfologias, e verificou que estas desempenham funções relevantes na cinética de liberação de fármaco.

RODRIGUES FILHO et. al. (2007, 2009) estudaram a citotoxicidade e as propriedades térmicas de membranas de triacetato de celulose obtido a partir da celulose, originada do bagaço de cana – de – açúcar, juntamente com PEG 600 como agente formador de poros. Posteriormente estudaram a incorporação da doxiciclina nas mesmas membranas e observaram que as membranas apresentam grande potencial para o uso em SLC.

1.9 Mecanismos de Liberação Controlada de Fármacos

A liberação de um agente ativo a partir de uma matriz polimérica ocorre a partir dos processos de difusão, de intumescimento e erosão. Podem ocorrer individual ou simultaneamente (LOPES et. al., 2005).

A difusão através da matriz polimérica é definida como um processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico e associado a um gradiente de concentração (MARTIN, 1993). Ocorre preferencialmente através das regiões amorfas do polímero, onde as cadeias encontram-se mais desordenadas e o volume livre entre as cadeias é maior (MEIER, 2004).

O intumescimento/ relaxamento é o processo em que algumas matrizes quando em contato com o meio de dissolução ou com o fluido aquoso gastrointestinal, absorvem água, sobretudo através dos poros do sistema matricial, as cadeias poliméricas começam a se separar, alargando os espaços onde a difusão do fármaco ocorre. À medida que a água penetra na matriz, preenche os espaços entre as cadeias poliméricas e difunde-se para as regiões mais densas do polímero, induzindo as cadeias restantes do polímero a se separar, resultando no processo de erosão (LOPES et. al., 2005). Por consequência, a difusão do fármaco é determinada pela velocidade de intumescimento do polímero (EVANGELISTA, 1998).

SLC por erosão são aqueles em que o polímero se desgasta à medida que suas cadeias são fragmentadas devido a reações químicas, liberando o agente ativo para o meio externo. Os sistemas de erosão estão divididos em dois grupos: imobilização física ou química do agente ativo. Este tipo de sistema apresenta grandes vantagens em implantes ou administração oral, visto que o dispositivo irá degradar, dispensando intervenções cirúrgicas para removê-los (EVANGELISTA, 1998).

Há vários trabalhos na literatura que utilizam modelos matemáticos para explicar a cinética de liberação de um agente ativo a partir de sistemas poliméricos (WADA et.al., 1995, MA e McHUGH, 2007, 2010, TAHARA et. al., 1996)

O primeiro modelo, designado por cinética de ordem zero baseia - se na liberação lenta da substância ativa a partir de matrizes que não se desagregam. Este modelo pode ser expresso pela seguinte expressão:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 t + b \quad \text{Eq. 1}$$

na qual M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t e M_∞ é a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico no $t = 0$; K_0 é uma constante cinética e b é a quantidade inicial de fármaco na solução. Muitas vezes, esta quantidade inicial do fármaco resulta de uma liberação imediata (“burst effect”) motivada ou pela liberação do fármaco existente à superfície do sistema matricial ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema com consequente liberação imediata do fármaco seguido de liberação mais lenta. De maneira ideal, as preparações destinadas a transportar substâncias ativas segundo liberação prolongada apresentam um perfil de liberação de ordem zero, verificando-se que a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a difusão constante do fármaco. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de obter na prática (LOPES et. al., 2005).

Outro modelo proposto para estudar a cinética de liberação de fármaco, baseia-se na equação de Higuchi, que descreve o mecanismo como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo (Caso I). Este modelo pode-se aplicar com grande exatidão a matrizes unidimensionais pouco

solúveis, que não apresentem capacidade de intumescimento, como por exemplo, o acetato de celulose (TAHARA et. al., 1996). As equações 2 e 3 representam a equação de Higuchi expressa como fração de massa liberada:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi l^2} \right)^{1/2} = kt^{1/2} \quad \text{quando} \quad 0 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0.6 \quad \text{Eq. 2}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp \left(-\frac{\pi^2 Dt}{l^2} \right) \quad \text{quando} \quad 0.4 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 1.0 \quad \text{Eq. 3}$$

onde k corresponde à constante de liberação de Higuchi, que reflete as características da matriz, D é o coeficiente de difusão e l corresponde a espessura da membrana.

Outro modelo baseia-se na equação semi-empírica proposta por KORSMEYER et al., 1981, 1983. Esta equação é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano, Caso I) e do transporte Caso II (não - Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) (RITGER e PEPPAS, 1987). Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo é igual a:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n + b \quad \text{Eq. 4}$$

em que K é uma constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo, e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

Esta equação é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco que obedece às leis de Fick ou transporte Fickiano, e outro consequência

dos fenômenos de inchamento/relaxamento do gel (expansão dinâmica) e que envolve a transição de um estado semirígido a outro mais flexível, chamado transporte Caso-II. Nesta equação tem-se em conta não só a difusão do fármaco, mas também o relaxamento do gel como processos determinantes na liberação do fármaco (LOPES et al., 2005).

Por último, PEPPAS e SAHLIN (1989), em uma tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenômenos responsáveis pela liberação (difusão e relaxamento), introduziram um segundo termo na equação de Korsmeyer - Peppas, surgindo o modelo de Peppas e Sahlin, equação 5:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad \text{Eq. 5}$$

em que K_1 e K_2 representam constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana e do mecanismo de erosão/relaxamento (transporte Caso II), respectivamente, e o coeficiente m é o expoente de difusão Fickiana da preparação farmacêutica que apresente uma liberação modificada, qualquer que seja a sua forma (LOPES, et. al., 2005).

1.10 Doxiciclina

A doxiciclina (DOX), cuja estrutura química é mostrada na Figura 11, é um derivado sintético da tetraciclina. Ela é um agente bacteriostático que inibe a síntese da proteína bacteriana devido à perturbação do RNA transportador e RNA mensageiro nos sítios ribossomais. É usado no tratamento de periodontite e gengivite (CARRANZA e SAGLIE, 1990).

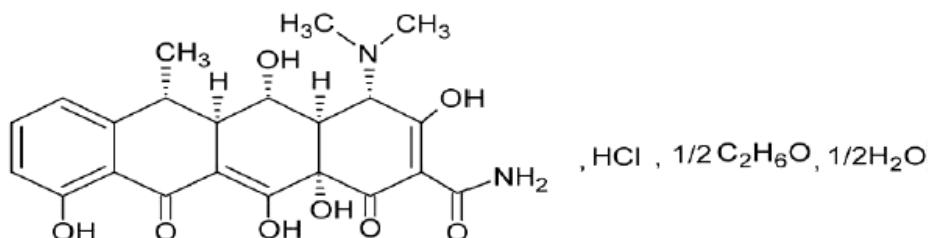


Figura 11 - Estrutura química do hidrato de doxiciclina (Farmacopéia Brasileira 5^a edição, 2010).

Como visto na Figura 11, a doxiciclina possui uma estrutura complexa, é composta por diversas funções química, tais como hidroxila, amina, amida e insaturações. É solúvel em água e metanol, ligeiramente solúvel em etanol e soluções de hidróxidos alcalinos. É um pó cristalino, amarelo, higroscópico, odor levemente alcoólico, sabor amargo, em soluções aquosas seu pH é entre 2 e 3 e massa molar é 512,9 g/mol (Farmacopéia Brasileira 5^a edição, 2010).

Há alguns problemas na administração de antibióticos para o tratamento de periodontites, como baixa concentração do fármaco no local e rápido declínio da concentração de antibiótico a níveis sub – terapêuticos. Esses problemas prejudicam o sucesso do tratamento, e uma alternativa é o uso de sucessivas dosagens, o que não é benéfico, pois na maioria das vezes provoca efeitos colaterais. Portanto o estudo de SLC no tratamento de periodontites com doxiciclina mostra – se como uma alternativa interessante que além de melhorar a eficiência do processo, diminui a incidência de efeitos colaterais (RAVAL, et. al., 2011).

1.11 Naproxeno

O naproxeno (NAP), mostrado na Figura 12, é um antiinflamatório não esteróide (AINE), é um fármaco amplamente prescrito e age como inibidor da enzima ciclooxygenase (COX) presente em processos inflamatórios, sendo também responsável pela síntese de prostaglandinas envolvidas nos processos fisiológicos (BATEMAN, 2007).

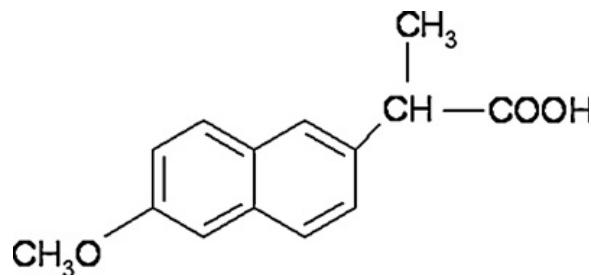


Figura 12 - Estrutura química do naproxeno (AMARAL, 1997).

Sua estrutura é composta por éter, ácido carboxílico e insaturações. É um pó cristalino branco, com sabor amargo e inodoro. O naproxeno é solúvel em álcool, em clorofórmio e em metanol, é pouco solúvel em éter e praticamente insolúvel na água,

apresentando um pK_a de 4,2 a 25°C. Este composto funde entre 154 e 158°C (AMARAL, 1997).

A administração oral deste tipo de composto está geralmente associada a efeitos indesejáveis principalmente a nível gastro-intestinal. Por este motivo, têm sido investigadas vias alternativas para a administração deste tipo de fármacos (AMARAL, 1997).

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

Objetivo Geral:

O objetivo principal desse trabalho é estudar a cinética de liberação controlada da doxiciclina e do naproxeno a partir de membranas de triacetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do bagaço de cana-de-açúcar.

Objetivos Específicos:

- I. Aproveitamento do bagaço de cana – de – açúcar para a produção de acetato de celulose.
- II. Caracterização da celulose e do acetato de celulose através das seguintes técnicas: Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), determinação de grupos de substituição de grupos acetilas via química, determinação da massa molecular viscosimétrica média, análise termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).
- III. Produção de membranas simétricas e assimétricas de acetato de celulose, utilizando água como agente formador de poros e o método de inversão de fase.
- IV. Incorporação de doxiciclina (hidrossolúvel) e naproxeno (lipossolúvel) nas membranas.
- V. Caracterização das membranas através das técnicas Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), avaliação do teor de fármaco incorporado, índice de intumescimento, citotoxicidade, estudo da cinética de liberação.

CAPÍTULO 3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

3.1 Obtenção e caracterização da matéria – prima

O bagaço de cana – de açúcar foi gentilmente cedido pela Usina Caeté, situada na cidade de Delta, Minas Gerais, sendo posteriormente lavado, triturado e caracterizado.

3.1.1 Lignina Klason

Para a obtenção da lignina Klason (ou lignina insolúvel em ácido) do bagaço de cana-de-açúcar foi seguido o procedimento recomendado pela Associação Técnica Brasileira em Celulose e Papel (ABCP) M10/71, com algumas modificações. O procedimento é descrito a seguir e foi realizado em triplicata. Transferiu-se aproximadamente 1,00 g de bagaço, sem extractivos, para um balão onde foram adicionados 30,00 mL de ácido sulfúrico (72% m/v), lentamente e sob agitação. A amostra foi então mantida durante 2 horas em um banho à temperatura ambiente (25 °C) sob agitação. Ao conteúdo do balão foi então adicionado 560,00 mL de água destilada. O sistema foi colocado sob refluxo a uma temperatura de 100 °C, para que não ocorresse perda de água por evaporação, e consequentemente, alteração na concentração da solução de ácido. Após 4 horas, o sistema foi deixado em repouso para a sedimentação do material insolúvel. Este material foi filtrado em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavado com 500,00 mL de água destilada quente. Em seguida, foi seco em estufa a 105 °C, por 12 horas, e pesado para quantificação do resíduo e determinação da lignina Klason (LIMA et. al., 2007).

3.1.2 Obtenção da Holocelulose

O conteúdo de holocelulose do bagaço foi determinado, em triplicata, de acordo com o procedimento descrito por LIMA et. al., 2007, como segue: aproximadamente 5,00 g de bagaço seco, foram colocados em um balão e adicionou-se 200,00 mL de água destilada. O balão foi colocado em banho-maria, a 75 °C e adicionou-se 2,00 mL de ácido acético glacial e 3,00 g de clorito de sódio, nesta ordem, tampando o balão para não ocorrer a perda do gás cloro produzido na reação. Após 1 hora, adicionou-se novamente 2,00 mL de ácido acético glacial e 3,00 g de clorito de sódio. Esse processo foi repetido por mais duas vezes. A mistura foi então resfriada a 10 °C, filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavada com água destilada a 5 °C até que o

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi então seco em estufa a 105 °C por 6 horas, resfriado em dessecador e pesado para se quantificar o rendimento da holocelulose.

3.1.3 Obtenção da Hemicelulose A, B e Celulose

O teor de celulose do bagaço foi determinado, em triplicata, de acordo com o procedimento de LIMA et. al., 2007, como segue: transferiu-se cerca de 3,00 g de holocelulose para um erlenmeyer de 250,00 mL, adicionou-se 100,00 mL de solução de KOH (5%) e fez-se uma atmosfera inerte pela passagem de gás nitrogênio, durante os dez minutos iniciais da extração para evitar a oxidação com a celulose. O erlenmeyer foi vedado, e mantido em agitação constante por 2 horas. A mistura foi então filtrada em funil de placa porosa, lavada com 50,00 mL de solução de KOH (5%) e em seguida com 100,00 mL de água destilada. Recolheu-se o filtrado em um erlenmeyer de 1L e o precipitou com uma solução de partes iguais de ácido acético glacial e etanol (completando-se o volume do erlenmeyer). A mistura foi deixada em repouso por 24 horas e posteriormente filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado. Secou-se o funil com o precipitado em estufa a 80 °C por 6 horas, resfriando-o em seguida em um dessecador e pesando-o para se quantificar o rendimento da hemicelulose A.

Para a obtenção da hemicelulose B, o resíduo fibroso retido no funil, depois da filtragem após a agitação por 2 horas, foi transferido novamente para o erlenmeyer de 250,00 mL, e o mesmo procedimento para a obtenção da hemicelulose A foi então repetido, utilizando solução de KOH (24%). Para lavagem do resíduo fibroso retido no funil, utilizou-se 25,00 mL de solução de KOH (24%), 50,00 mL de água destilada, 25,00 mL de ácido acético (10%) e 100,00 mL de água destilada, respectivamente. O filtrado recolhido em erlenmeyer de 1 L, foi precipitado com uma solução de partes iguais de ácido acético glacial e etanol (completando-se o volume do erlenmeyer). A mistura foi deixada em repouso por 24 horas e posteriormente filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado. Secou-se o funil com o precipitado em estufa a 80 °C por 6 horas, resfriando-o em seguida em um dessecador e pesando-o para se quantificar o rendimento da hemicelulose B.

Após a extração das partes solúveis em soluções aquosas de hidróxido de potássio, lavou-se sucessivamente o resíduo fibroso assim obtido, com água destilada até que o filtrado apresentasse pH neutro e em seguida lavou-o com 50,00 mL de

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

acetona. O funil com o resíduo foi então seco em estufa a 105 °C por 6 horas e pesado. Esse resíduo é denominado celulose.

3.2 Deslignificação do Bagaço de Cana – de – Açúcar

A deslignificação do bagaço de cana – de – açúcar foi realizada seguindo o procedimento relatado por MEIRELES et.al. 2011, como descrito a seguir: 10 g de bagaço lavado e triturado foram colocados em refluxo com três porções sucessivas de uma mistura 20/80 v/v de ácido nítrico concentrado e etanol hidratado. Trocou-se a mistura reacional a cada hora, e o bagaço foi lavado antes do seguinte refluxo. Depois disso a mistura foi lavada com água destilada até que a mesma adquirisse uma coloração clara. A seguir, adicionou – se 40,0 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 1,0 mol L⁻¹ na mistura. Depois de 24 horas, o bagaço foi lavado e neutralizado com uma solução 10 % de ácido acético e seco a 105 °C por 3 horas. Quando seco o bagaço purificado foi triturado em um liquidificador. Após a síntese do material purificado, este foi caracterizado com relação ao teor de lignina, hemiceluloses e celulose como descrito anteriormente nos itens 3.1.1., 3.1.2. e 3.1.3., respectivamente.

3.3 Produção e Caracterização do Triacetato de Celulose

3.3.1 Reação de Acetilação

O procedimento utilizado para a produção do triacetato de celulose foi feito de acordo com o CERQUEIRA et. al. 2009, como descrito a seguir: adicionou-se 50,0 mL de ácido acético glacial a 2,00 g do bagaço purificado. Agitou-se por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se uma solução contendo 0,16 mL de H₂SO₄ concentrado em 18,0 mL de ácido acético glacial e agitou se por 25 minutos em temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Ao filtrado adicionou-se 64,0 mL de anidrido acético, agitou-se e retornou-se o filtrado ao frasco inicial com o material. A solução foi agitada por mais 30 minutos e deixada em repouso. Após 24 horas adicionou-se água destilada ao meio reacional até que não houvesse mais a formação de precipitado. Filtrou-se a mistura a vácuo lavando com água destilada e o material foi neutralizado com uma solução 10 % (m/v) de bicarbonato de sódio. O material foi seco em estufa por 90 minutos a 105° C.

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

3.3.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

O material foi preparado na forma de pastilhas de KBr, na proporção de 1:100 (m/m) e analisados em um equipamento de Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier Shimadzu IR Prestige-21. Foram feitas 32 varreduras com resolução de 4 cm^{-1} , na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} .

3.3.3 Determinação do Grau de Substituição

Para determinar o grau de substituição do material produzido, seguiu – se o procedimento disponível em CERQUEIRA et. al., 2010. Adicionou-se 5,0 mL de hidróxido de sódio $0,25\text{ mol L}^{-1}$ e 5,0 mL de etanol a 0,10 g de triacetato de celulose e deixou-se a mistura em repouso. Após 24 horas adicionou-se 10,0 mL de ácido clorídrico $0,25\text{ mol L}^{-1}$ e deixou-se em repouso por mais 30 minutos, em seguida a solução foi titulada com hidróxido de sódio, utilizando-se o indicador fenolftaleína. A determinação do grau de substituição (GS) por via química baseia-se na determinação da porcentagem (% m/m) de grupos acetila (%GA) que foram substituídos na cadeia celulósica. O GA é calculado a partir da equação 6:

$$\%GA = \frac{[(Vb_i + Vb_t)\mu_b - (Va \cdot \mu_a)]M \cdot 100}{m_{ac}} \quad \text{Eq. 6}$$

Onde,

%GA = porcentagem de grupos acetila

Vb_i = volume de hidróxido de sódio adicionado

Vb_t = Volume de hidróxido de sódio obtido na titulação

μ_b = molaridade do hidróxido de sódio

Va = volume de ácido clorídrico adicionado

μ_a = molaridade do ácido clorídrico

M = massa molar dos grupos acetila

m_{ac} = massa de acetato utilizada

Com o resultado obtido pela Eq. 6, o GS pode ser calculado a partir da equação 7, de acordo com CERQUEIRA et. al., 2010:

$$GS = \frac{162.\%G.A.}{M.100 - 42.\%G.A.} \quad \text{Eq. 7}$$

3.4 Determinação da Massa Molecular Média Viscosimétrica

Para determinação da massa molecular média viscosimétrica da celulose seguiu-se o procedimento descrito na norma ABNT NBR 7730. Pesou-se 0,25 g do bagaço de cana – de açúcar purificado, triturado e seco em estufa em temperatura aproximada de 105 °C. Transferiu-se para um erlenmeyer e adicionou-se 25 mL de água destilada, agitou-se continuamente até que a pasta estivesse completamente dispersa. Transferiu-se 25 mL da solução de cuproetilenodiamina e purgou-se com N₂ por 1 minuto. O frasco foi vedado e colocado em agitação até a dissolução do material, aproximadamente 1 hora. Para as medidas de viscosidade usou-se um viscosímetro capilar de Ostwald, Figura 13, imerso em um banho termostatizado de aproximadamente 25°C. O viscosímetro foi preenchido, com 8 mL do solvente, solução usada para dissolver a celulose. Esperou-se 5 minutos para que a temperatura do solvente entrasse em equilíbrio térmico com o banho. Com o auxílio de um pipetador de borracha elevou-se o nível do sistema solvente até a marca superior do capilar e marcou-se o tempo de escoamento até a segunda marca. Foram feitas cinco medidas e em seguida repetiu-se o mesmo procedimento para a solução do bagaço purificado.

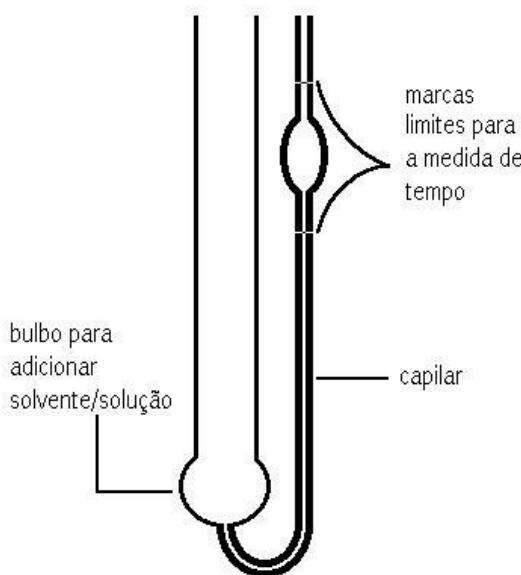


Figura 13 - Esquema do viscosímetro de Ostwald (MEIRELES, 2011).

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

A partir dos tempos de escoamento do solvente e da solução pode-se calcular a viscosidade relativa da solução, pela equação 8, que é a viscosidade em relação ao solvente puro.

$$\eta_r = \frac{t}{t_0} \quad \text{Eq. 8}$$

Em que: t é tempo de escoamento da solução e t_0 é o tempo de escoamento do solvente.

Utilizando os valores de η_r (nrel) e a equação 9, é possível obter a viscosidade específica.

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \quad \text{Eq. 9}$$

A viscosidade intrínseca foi determinada pelo método do ponto único (SOLOMON e CIUTĂ, 1962), utilizando a equação 10:

$$[\eta] = \frac{\sqrt{2(\eta_{sp} - \ln(\eta_{rel}))}}{C} \quad \text{Eq. 10}$$

C é uma constante adimensional com valor igual a 0.005. A massa molecular da celulose é obtida pela equação 11 abaixo:

$$M_v = 162 \times GP \quad \text{Eq. 11}$$

Em que: 162 é a massa de uma unidade glicosídica e GP é o grau de polimerização calculado por $GP^{0,905} = 0,75x[n]$.

Para o cálculo da massa molecular média viscosimétrica do triacetato de celulose foi utilizado o sistema solvente diclorometano/etanol (8/2 v/v) na concentração de 2,0 g/L (KNAUS e BAUER-HEIM, 2003).

A viscosidade intrínseca, calculada pela equação 10, está diretamente relacionada com a massa molecular de modo que quanto maior a viscosidade maior será a massa molecular. A relação é dada pela equação 12:

$$[\eta] = K(\overline{M}_v)^a \quad \text{Eq. 12}$$

Onde, $[\eta]$ é a viscosidade intrínseca; M_v é a massa molecular; K e a são constantes para um par polímero-solvente em particular a uma dada temperatura (SPERLING, 1992). As constantes do sistema solvente utilizado são $K=13,9 \times 10^{-3}$ mL g⁻¹ e $a = 0,834$ (KNAUS e BAUER-HEIM, 2003).

3.5 Análise Termogravimétrica (TGA)

As análises foram feitas em um equipamento modelo TGA-50 da Shimadzu. Cerca de 7 mg da amostra foi aquecida, em cadinhos de alumínio, até 600°C na velocidade de aquecimento de 10°C·min⁻¹, sob atmosfera de nitrogênio a 50 cm³·min⁻¹.

3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Os experimentos foram realizados em um equipamento modelo Q-20, TA Instruments. Cerca de 7 mg da amostra foi aquecida em cadinhos de alumínio, da temperatura de 20 °C a 350 °C. A velocidade de aquecimento utilizada foi de 10 °C·min⁻¹ em atmosfera de nitrogênio a 50 cm³·min⁻¹.

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

3.7 Produção e Caracterização das Membranas

3.7.1 Preparação das membranas

Prepararam – se diferentes tipos de membranas, primeiramente com o sistema TAC (triacetato de celulose)/ diclorometano/ fármaco (membrana simétrica) e TAC/ diclorometano/ água/ fármaco (membrana assimétrica) (MEIER et. al., 2004). Por último, utilizou – se como solvente a mistura dioxano/ acetona (YILMAZ e McHUGH, 1986). As proporções usadas estão apresentadas na Tabela 2:

Tabela 2 – Composição das formulações utilizadas nas preparações das membranas.

Morfologia	Membranas	TAC (g)	CH ₂ Cl ₂ (mL)	H ₂ O (mL)	Dioxano (mL)	Acetona (mL)	DOX (g)	NAP (g)
Simétricas	MB-SIM	1,00	10,0				0,05	0,05
	MB-SIMdox	1,00	10,0					
	MB-SIMnap	1,00	10,0					
Assimétricas I	MB-ASS	1,00	9,0	1,0			0,05	0,05
	MB-ASSdox	1,00	9,0	1,0				
	MB-ASSnap	1,00	9,0	1,0				
Assimétricas II	MB-60S	1,00			6,0	3,2		0,05
	MB-60Snap	1,00			6,0	3,2		
	MB-90S	1,00			6,0	3,2		
	MB-90Snap	1,00			6,0	3,2		0,05

As soluções das membranas simétricas e assimétricas I foram agitadas por 24 horas e espalhadas em uma placa de vidro utilizando um espalhador com abertura de 200 µm. O tempo de evaporação do solvente foi aproximadamente 10 minutos, tempo suficiente para que as membranas se destacassem das placas.

As soluções das membranas assimétricas II foram mantidas sob agitação por 48 horas e espalhadas em uma placa de vidro com um espalhador com abertura de 300 µm. Depois do tempo de evaporação de 60 (MB-60S e MB-60S-nap) e 90 segundos (MB-90S e MB-90S-nap) as placas foram imersas em um banho de coagulação, utilizando a

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

água como não solvente a 4 °C. As membranas permaneceram no banho durante aproximadamente 5 minutos.

Esse procedimento utilizado para a produção das membranas assimétricas II foi realizado somente com o naproxeno pois com a etapa do banho de coagulação é inviável utilizar a doxiciclina que é hidrossolúvel. O tempo que a membrana permanece no banho é suficiente para a doxiciclina solubilizar em água, não ocorrendo sua incorporação na membrana.

A espessura das membranas foram medidas com um micrometro da marca Digimess.

3.7.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Foram feitas análises das superfícies e fraturas das membranas no Departamento de Físico – Química – Universidade de Caxias do Sul e no Departamento de Química da Universidade Estadual Paulista. Os equipamentos utilizados foram o Microscópio Eletrônico de Varredura modelo Shimadzu SSX-550 operando a 10 kV e o FEG-MEV JSM 6330F. A fratura foi obtida por quebra em nitrogênio líquido. As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro.

3.7.3 Incorporação do Naproxeno nas Membranas Assimétricas II

Para medir a quantidade de naproxeno incorporado pelas membranas assimétricas II, uma alíquota da água do banho de coagulação foi analisada em um espectrofotômetro na região UV-Visível (UV-250 PC Shimadzu) a 230,2 nm. Foi construída uma curva de calibração na faixa de 5,0 – 30,0 $\mu\text{g L}^{-1}$.

3.7.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

O procedimento utilizado para a realização da primeira varredura foi o mesmo visto no item 3.6. Para a segunda varredura, primeiramente, realizou – se um aquecimento de 20 °C a 250 °C a uma taxa de 50 ° min⁻¹, para apagar quaisquer eventos térmicos. Em seguida, resfriou o equipamento até 80 °C e aqueceu novamente até 250 °C a 10 °C min⁻¹.

3.7.5 Índice de Intumescimento

O procedimento utilizado para determinar o Índice de Intumescimento (Ii) das membranas foi uma adaptação do método descrito por MOUSTAFINE et. al., 2006. Primeiramente pesou-se uma amostra de membrana, em seguida a mesma foi imersa em 40 mL do Fluído de Simulação Gástrica (FSG), onde permaneceu durante uma hora a 36,5 °C. Após ser retirada do FSG, foi colocada no Fluído de Simulação Intestinal (FSI), onde permaneceu durante vinte três horas também a 36,5 °C. Durante todo o experimento a membrana foi retirada dos fluidos seca e pesada, periodicamente. O tempo de permanência em cada fluido é uma simulação do trajeto que o fármaco percorre, passa pelo estômago por aproximadamente uma hora, e permanece no intestino durante a liberação.

Os FSG e FSI foram preparados de acordo com a Farmacopéia Brasileira 5^a edição/ 2010. O procedimento é descrito a seguir:

- Fluído de Simulação Gástrica (FSG)

Dissolveu 2 g de cloreto de sódio em 100 mL de água. Adicionar 7,0 mL de ácido clorídrico e diluir para 1000 mL com água. Ajustou o pH em $1,2 \pm 0,1$ com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio 10 mol L^{-1} .

- Fluído de Simulação Intestinal (FSI)

Dissolveu 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, adicionar 77 mL de hidróxido de sódio $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ e ajustar o pH em $7,5 \pm 0,1$ com hidróxido de sódio $0,2 \text{ mol L}^{-1}$. Completou para 1000 mL com água.

O índice de intumescimento foi calculado a partir da equação 13. Os experimentos foram feitos em triplicata.

$$Ii = (M_2 - M_1) * 100/M_1 \quad \text{Eq. 13}$$

Onde,

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

M_1 é o valor da massa inicial;

M_2 é a massa final da amostra.

3.7.6 Estudo da Cinética de Liberação de Doxiciclina e Naproxeno *in vitro*

O procedimento utilizado para avaliar a liberação dos fármacos a partir das membranas foi de acordo com a Farmacopéia Brasileira 5^a edição/ 2010 e MA e McHUGH, 2007. A liberação do naproxeno e da doxiciclina foi feita imergindo a membrana em um fluído de simulação intestinal (FSI) com pH 7,4 na temperatura de 36,5°C. Controlou-se periodicamente a quantidade de fármaco liberado. Utilizou-se um espectrofotômetro na região UV-Visível (UV-250 PC Shimadzu) a 230,2 nm para o naproxeno e 275,0 nm para a doxiciclina, respectivamente. As transições eletrônicas que envolvem a absorção de luz pela doxiciclina e pelo naproxeno nestes comprimentos de onda se referem principalmente as transições $\pi - \pi^*$, proveniente das duplas dos anéis aromáticos e da transição proibida característica de grupos carbonilicos $n\pi - \pi^*$ (SILVENSTEIN, 2005). Os experimentos foram feitos em triplicata. A curva de calibração foi feita na faixa de $1,0 \cdot 10^{-5} - 1,5 \cdot 10^{-4}$ mol. L⁻¹ para ambos os fármacos.

3.7.7 Cálculo do Coeficiente de Difusão

As curvas de liberação dos fármacos a partir das membranas e das partículas foram utilizadas para calcular o valor do coeficiente de difusão (D) para cada sistema, de acordo com MA e MCHUGH 2007 e WADA et. al. 1995. Utilizou – se as equações 2 e 3.

3.7.8 Teste de Citotoxicidade

Realizou – se o teste de citotoxicidade para as membranas MB-60S-nap e MB-90S-nap, pois é um sistema até então desconhecido em SLC.

Plaqueou - se 10^5 células de linhagem fibroblástica e as membranas cortadas foram colocadas homogeneamente sob cada cultura durante 48h. Em seguida, retirou – se as membranas das culturas e realizou - se o ensaio de citotoxicidade utilizando a

Capítulo 3 – Procedimento Experimental

técnica do sal brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). Esta técnica se baseia na análise do metabolismo mitocondrial, onde colocando a solução de MTT sob as células, elas reduzem o MTT em um composto colorido. Mediu - se esta coloração através de espectrofotômetro SpectraMax 190 Absorbance Microplate Reader no comprimento de onda 570 nm.

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

4.1 Caracterização do Bagaço Bruto e Purificado

4.1.1 Lignina Klason

Nesse método, o ácido dissolve os polissacarídeos, deixando como resíduo a lignina, ou seja, ocorre a hidrólise dos carboidratos, isolando a lignina (D'ALMEIDA, 1988).

A lignina Klason é a lignina insolúvel em ácido sulfúrico 72% (m/v). Nessa determinação foi obtido um valor de $23\% \pm 1$ para o bagaço bruto e de $0,41 \pm 0,02$ para o bagaço purificado. Verifica-se, portanto, que houve uma redução de aproximadamente 98 % no teor de lignina, após o procedimento de deslignificação que é baseado na oxidação da lignina. A reação do bagaço com o ácido nítrico em solução alcoólica oxida a lignina, levando à sua fragmentação e dissolução no meio reacional (SOBOLEV, 1960). A remoção da lignina ocorre também por meio das reações de clivagens das ligações α -aril éter e β -aril éter feitas pelos ânions hidróxido que clivam a macromolécula de lignina em fragmentos menores e solúveis nos meios aquoso e alcalino (SILVA, 2009).

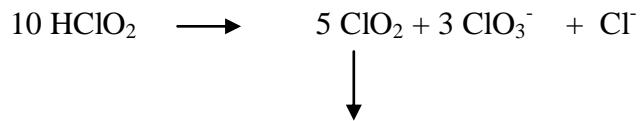
4.1.2 Teor de Polissacarídeos

A holocelulose é constituída de celulose e hemicelulose. Portanto, através deste procedimento determina – se os teores de celulose, hemicelulose A e de hemicelulose B. A extração sucessiva da holocelulose com hidróxido de potássio 5 e 24% (m/v) resulta em valores que, somados, representam verdadeiramente a fração de hemiceluloses do bagaço. Assim, a fração de hemiceluloses solubilizada pelo hidróxido de potássio 5% é designada hemicelulose A, a fração solubilizada pelo hidróxido de potássio 24% é designada hemicelulose B e o resíduo fibroso após as duas extrações é designado celulose (MORAIS, 2005). A celulose distingue-se analiticamente dos extractos pela sua insolubilidade em água e solventes orgânicos, das hemiceluloses pela sua insolubilidade em soluções alcalinas aquosas e da lignina pela sua relativa resistência a agentes oxidantes e à hidrólise por ácidos.

No procedimento de determinação da holocelulose as reações que ocorrem são de degradação oxidativa da lignina, a representação esquemática das reações que ocorrem podem ser visualizadas na Figura 14:



Aproximadamente 70 °C e 75°C:



(reage com a lignina)

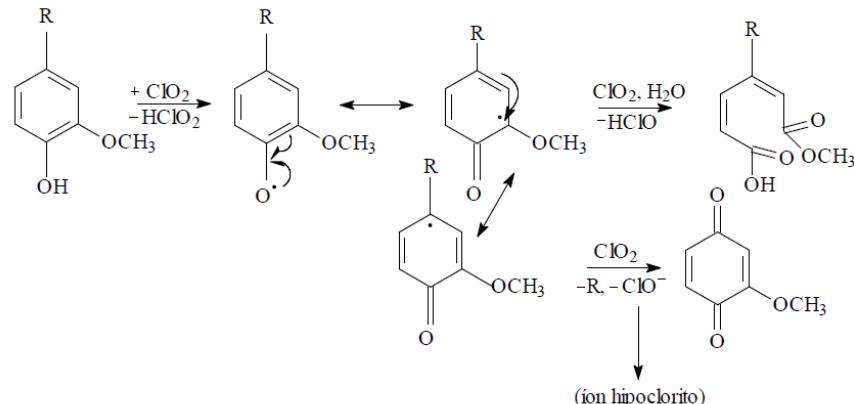


Figura 14 - Degradação oxidativa das unidades fenólicas da lignina com dióxido de cloro (NASCIMENTO, 2010).

Os valores em porcentagem do teor de cada polissacarídeo presente no bagaço de cana – de – açúcar são vistos na Tabela 3:

Tabela 3 - Teor de polissacarídeos presentes no bagaço de cana – de – açúcar.

Polissacarídeo	Bagaço Bruto (%)	Bagaço Deslignificado (%)
Holocelulose	80 ± 1	100 ± 2
Hemicelulose A	21 ± 2	8 ± 1
Hemicelulose B	9 ± 1	$5,2 \pm 0,9$
Lignina	23 ± 1	$0,41 \pm 0,007$
Celulose	50 ± 2	88 ± 2

Na Figura 15 é apresentada a foto do bagaço bruto e deslignificado.



Figura 15 - Fotografia do bagaço bruto (A) e deslignificado (B).

4.1.3 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Outra evidência de modificação na constituição do bagaço após a deslignificação foi observada a partir da técnica Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).

A Figura 16 mostra os espectros de FTIR do bagaço de cana-de-açúcar antes e depois da deslignificação. Na Tabela 4 encontram-se as principais atribuições das bandas na região do infravermelho para materiais lignocelulósicos.

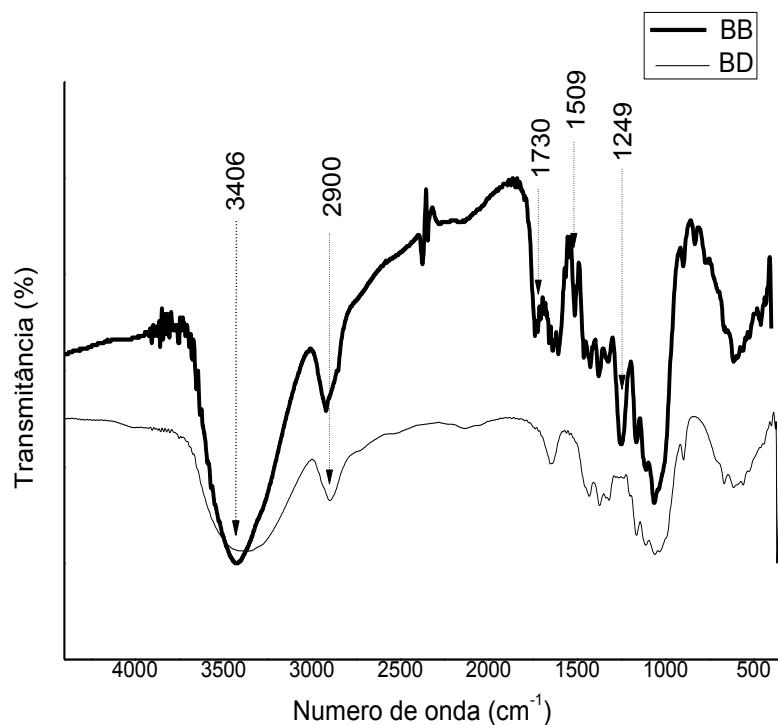


Figura 16 - Espectro de FTIR do bagaço de cana-de-açúcar bruto (BB) e deslignificado (BD).

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

Tabela 4 - Atribuições das bandas dos espectros de infravermelho para o BB e BD (PANDEY e PITMAN, 2003; TEJADO et. al., 2007).

Número de onda (cm ⁻¹)		Atribuições
BB	BD	
3426	3406	Estiramento O-H
2910	2880	Estiramento C-H de grupos CH ₂ e CH ₃
1730	-	Estiramento C=O de ácidos ou ésteres conjugados com anéis aromáticos de hemicelulose
1641	1644	Estiramento O-H de água absorvida
1509	-	Estiramento C-C de anéis aromáticos
1424	1430	Estiramento CH ₂
1374	1371	Estiramento C-H
1324	1321	Estiramento O-H no plano
1249	-	Estiramento C-O de anéis guaiacila
1165	1168	Estiramento C ₅ -O-C ₁
1061	1061	Estiramento O-H/ C=O
899	897	Estiramento C ₁ -O-C ₄

Como as principais mudanças entre os materiais ocorrem entre as bandas 1700 e 700 cm⁻¹, essa região foi ampliada para facilitar a discussão, Figura 17.

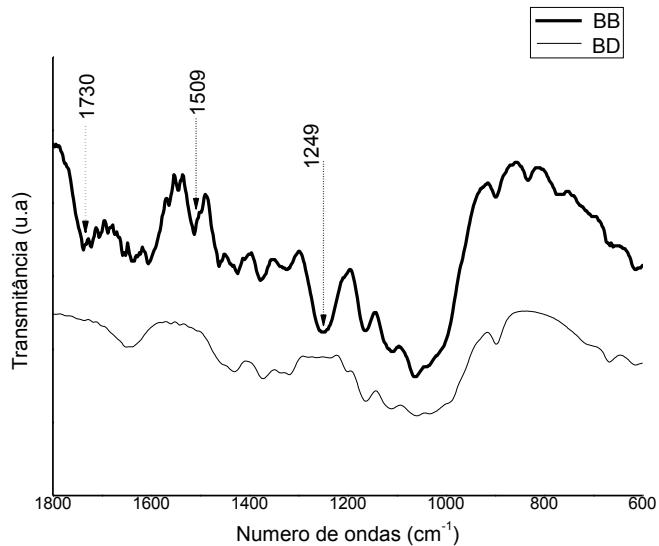


Figura 17 - Espectros de FTIR, ampliados na região de 700 a 1700 cm⁻¹, do bagaço de cana-de-açúcar antes (BB) e após a deslignificação (BD).

Os espectros na região do infravermelho, apresentados na Figura 17, apresentam o perfil típico esperado para materiais lignocelulósicos. É observado o desaparecimento de algumas bandas atribuídas a lignina e hemicelulose no espectro do BD, por exemplo, as bandas em 1730 cm^{-1} atribuída ao estiramento C=O de ácidos ou ésteres conjugados com anéis aromáticos de hemicelulose, 1509 cm^{-1} atribuída ao estiramento C-C de anéis aromáticos na lignina, 1249 cm^{-1} e 897 cm^{-1} atribuídas ao estiramento C-O de anéis guaiacílicos (PANDEY e PITMAN, 2003; TEJADO et. al., 2007). Este fato está de acordo com os teores de lignina e hemicelulose retido na celulose após purificação e com a eficiência do processo de deslignificação.

4.1.4 Massa Molecular Média Viscosimétrica

A massa molecular média viscosimétrica é uma das propriedades responsáveis pela utilização dos polímeros em inúmeras aplicações (LUCAS et. al., 2001). Por isso é importante estudar essa propriedade. O valor da celulose obtida a partir do bagaço de cana – de – açúcar é $113 \pm 3 \cdot 10^3\text{ g mol}^{-1}$. Na produção do acetato de celulose ocorre como reação inversa a hidrólise da celulose, diante disso é necessário que o material de partida, o bagaço deslignificado apresente uma massa moderada para que ocorra a formação do produto.

4.2 Produção e Caracterização do Acetato de Celulose

4.2.1 Síntese

O acetato de celulose foi produzido a partir da reação de acetilação homogênea, onde o ácido acético é utilizado como solvente, o ácido sulfúrico como catalisador e o anidrido acético como agente acetilante. Na Figura 18 é visto um mecanismo proposto para essa reação:

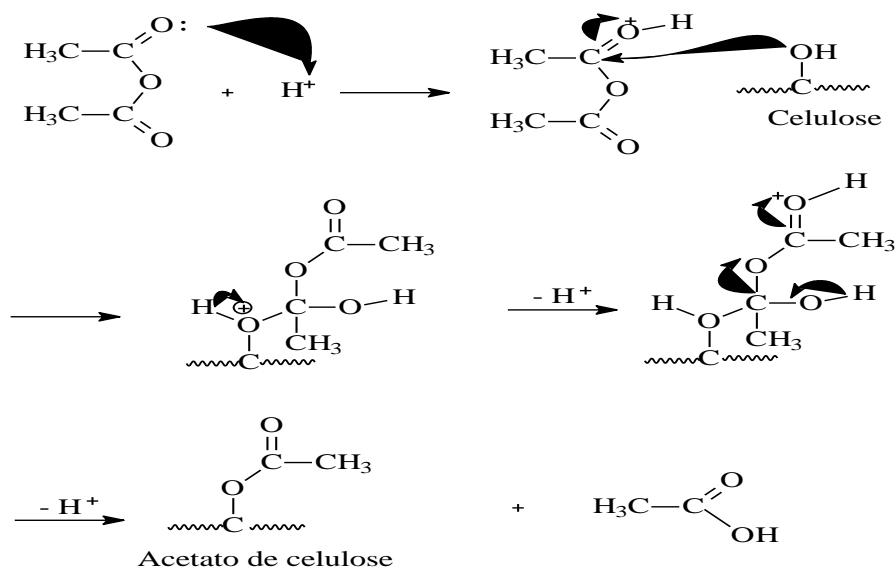


Figura 18 - Mecanismo da reação homogênea de acetilação da celulose (CRUZ, 2010).

Diante das ligações de hidrogênio inter e intramoleculares da celulose, a acessibilidade de reagentes e solventes às hidroxilas da celulose é restrita. Deste modo se faz necessário a ativação da celulose com adição de ácido acético e catalisador, no início da reação para que promovam um inchamento das fibras (MEIRELES, 2011).

Durante a adição do anidrido acético, após a ativação das fibras, o reagente vai sendo consumido e desintegrando as fibras no meio reacional, ocorrendo assim a reação de acetilação. O acetato de celulose produzido fica solubilizado no meio (reação homogênea) vindo a ser precipitado com água ao final da reação.

A reação ocorre com excesso de anidrido e sem a presença de água para que não ocorra reação inversa de hidrólise do acetato produzido, uma vez que a esterificação está em equilíbrio com a reação inversa de hidrólise (STEINMEIER, 2004). O rendimento da reação é de aproximadamente 87%. O material obtido possui coloração branca, fibroso, insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos, como o diclorometano. Seu aspecto físico é visto na Figura 19.



Figura 19 - Aspecto físico do acetato de celulose obtido.

4.2.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Uma das formas de verificar a formação do acetato de celulose é utilizar a técnica de FTIR. A Figura 20 apresenta o espectro do material produzido, e na Tabela 5 as atribuições das principais bandas observadas.

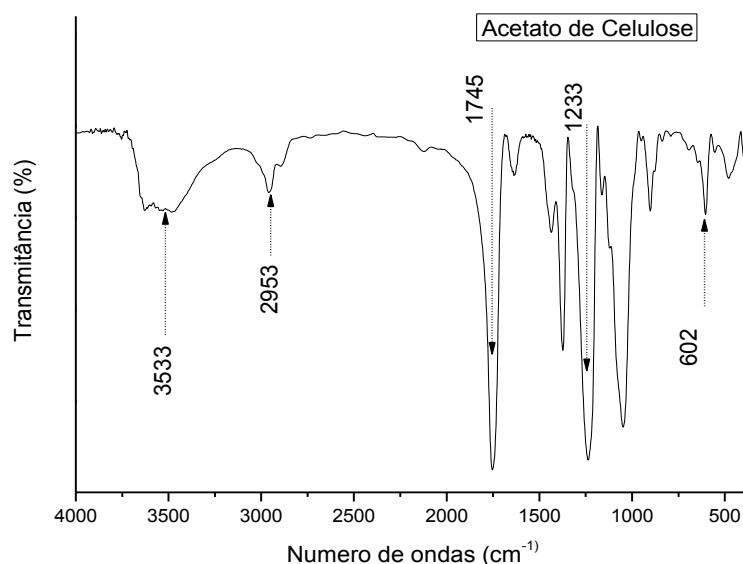


Figura 20- Espectro de infravermelho para o triacetato de celulose.

Tabela 5 - Atribuições das principais bandas no FTIR do triacetato de celulose (HE et. al., 2009).

Número de Onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3533	Estiramento O-H
2953	Estiramento assimétrico CH ₃
1745	Estiramento de carbonila de éster
1640	Deformação da água
1432	Deformação assimétrica CH ₂
1376	Deformação simétrica CH ₃
1233	Estiramento C-O de acetato
1168	Estiramento C-O
1054	Estiramento C-O
602	Estiramento C-O dos grupos acetilas

Em aproximadamente 3533 cm⁻¹ ocorre uma diminuição na intensidade da banda referente ao estiramento O – H, surgimento de uma intensa banda em 1745 cm⁻¹ atribuída a carbonila de éster, 1233 cm⁻¹ que corresponde ao estiramento C – O do acetato e 602 cm⁻¹ referente a ligação C – O dos grupos acetilas. Diante das modificações observadas nos espectros, é possível afirmar que ocorreu uma substituição dos grupos hidroxilas pelos grupos ésteres, ocasionando a formação do acetato de celulose.

4.2.3 Grau de Substituição

A partir da reação de acetilação é possível formar materiais mono, di ou tri substituídos. CERQUEIRA et. al. 2007, mostraram que vários fatores influenciam a variação do grau de substituição, como temperatura, concentração de reagentes e tempo de reação.

É possível determinar o GS do acetato de celulose formado a partir de uma reação de saponificação, como é visto na Figura 21:

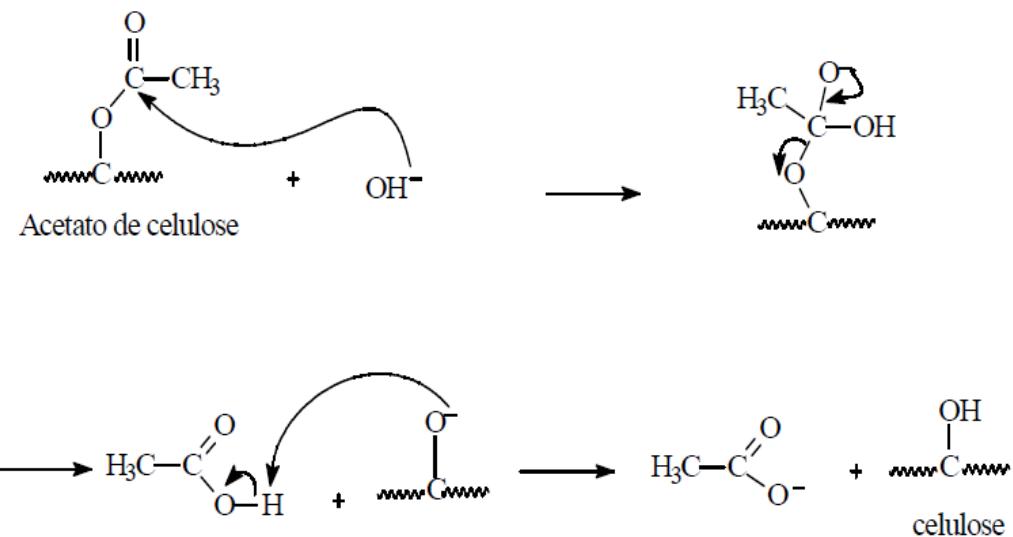


Figura 21 - Mecanismo da reação de saponificação do acetato de celulose (MEIRELES, 2011).

Esse processo consiste em um éster reagindo com uma base forte, ocorrendo uma substituição nucleofílica caracterizada por duas etapas: na etapa 1 o nucleófilo adiciona-se à carbonila formando um intermediário tetraédrico; na etapa 2 ocorre a transformação do intermediário pela eliminação do grupo de saída (ALLINGER, 1978).

A partir de titulação ácido/ base e da Eq. 6, é possível determinar a quantidade de grupos hidroxilas que reagiram com o acetato de celulose formado, e consequentemente a porcentagem (% m/m) de grupos acetila (GA) que foram substituídos na cadeia polimérica. O material produzido nesse trabalho apresentou porcentagem de grupo acetila (% GA) de 43,06. O valor do grau de substituição (GS) obtido a partir da Eq. 7 foi de $2,80 \pm 0,09$, o que classifica o material como um triacetato de celulose (TAC). (PULEO et. al. 1989).

4.2.4 Massa Molecular Média Viscosimétrica

Um parâmetro importante para a aplicação do TAC é a massa molecular média viscosimétrica, que foi obtida a partir das equações 8 a 12. O valor encontrado para o TAC produzido foi $39.000 \text{ g mol}^{-1}$. Ao comparar o valor do TAC com o bagaço purificado ($112.640 \text{ g mol}^{-1}$), observa – se uma significante redução, fato que é explicado pela reação de acetilação acontecer em equilíbrio com a reação inversa de

hidrólise (STEINMEIER, 2004). Assim, à medida que o material vai sendo acetilado, ocorre também hidrólise das cadeias.

A massa molecular média viscosimétrica é uma propriedade importante na produção de membranas. Materiais que possuem massa molecular mais elevada são capazes de formar membranas mais resistentes (MEIRELES, 2011).

4.2.5 Análise Térmica

Nesse trabalho, utilizou – se duas técnicas, a primeira foi a Análise Termogravimétrica (TGA) que é definida como um processo contínuo que envolve a medida da variação de massa de uma amostra em função da temperatura (varredura de temperatura) ou do tempo a uma temperatura constante (modo isotérmico). O efeito do calor sobre a estabilidade de materiais poliméricos é um processo que desperta interesse e é extensivamente estudado. Os polímeros, quando submetidos a um tratamento térmico, podem apresentar mudanças estruturais caracterizadas por ruptura de ligações químicas nas cadeias principais e laterais (LUCAS et. al., 2001).

A outra técnica utilizada foi a Calorimetria Diferencial e Varredura (DSC), que consiste na medida de variação de entalpia correspondente a processos físicos ou químicos que uma substância sofre, quando submetida a um tratamento térmico com taxa de aquecimento controlada (LUCAS et. al., 2001).

A partir dos dados de DSC e TGA é possível verificar o comportamento do TAC em função da temperatura. Na Figura 22, observa – se a curva de perda de massa e de DSC do TAC.

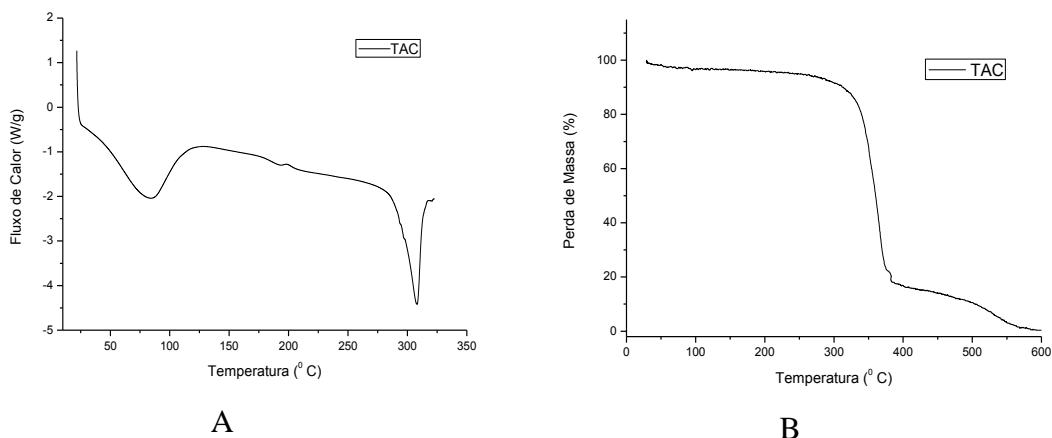


Figura 22 - Curvas de DSC (A) e TGA (B) do TAC.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

A degradação térmica do acetato de celulose é reportada na literatura como ocorrendo em três estágios. Na curva de TGA em aproximadamente 100 °C é observado uma perda de massa de aproximadamente 5 %, o que corresponde à saída de água presente no material. Fato também observado na curva de DSC, que apresenta uma endoterma em aproximadamente 90 °C. E em relação a entalpia envolvida nesse processo, ΔH , 77,94 J/g é gasto para que ocorra a dessorção de água. Por volta de 310 °C é visto um pico endotérmico na curva de DSC, com ΔH de 38,86 J/g, correspondente a fusão do material, seguida pela desacetilação e despolimerização da cadeia celulósica, uma vez que na curva de TGA nesta mesma temperatura é observado um início de perda de massa para esse material. Por último, entre 410 e 500 °C ocorre a decomposição pirolítica da cadeia polimérica (SHAIKH et. al., 2009). No termograma de DSC em aproximadamente 198 °C é visto uma discreta exoterma, correspondente ao processo de cristalização, onde a parte amorfa da cadeia se cristaliza durante o experimento. (HE et al., 2009; KAMIDE e SAITO, 1985).

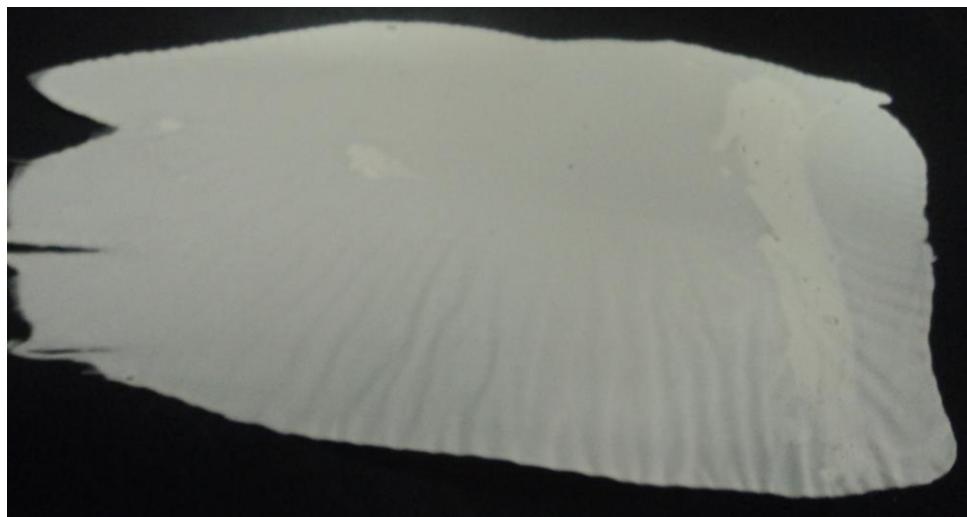
4.3 Produção e Caracterização das Membranas

4.3.1 Aspectos Físicos das Membranas

As membranas simétricas possuem aspecto físico transparente, enquanto que as membranas assimétricas são opacas. Na Figura 23, observa – se as fotos de membranas simétricas e assimétricas I, obtidas neste trabalho, com a formulação vista na Tabela 2.



A



B

Figura 23 - Aspecto físico da membrana simétrica (A) e assimétrica I sem fármaco (B).

Essa diferença na opacidade é um forte indicio que as diferentes formulações utilizadas na preparação são capazes de produzir membranas com diferentes morfologias. Para verificar as diferenças morfológicas das membranas é necessário análises de microscopia eletrônica de varredura.

4.3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia de uma matriz exerce papel relevante na cinética de liberação controlada de fármacos, portanto é imprescindível um estudo mais detalhado dessa propriedade das membranas. Na Figura 24, são apresentadas as microscopias das membranas simétricas sob dois aspectos: de sua superfície e da região fraturada, corte transversal.

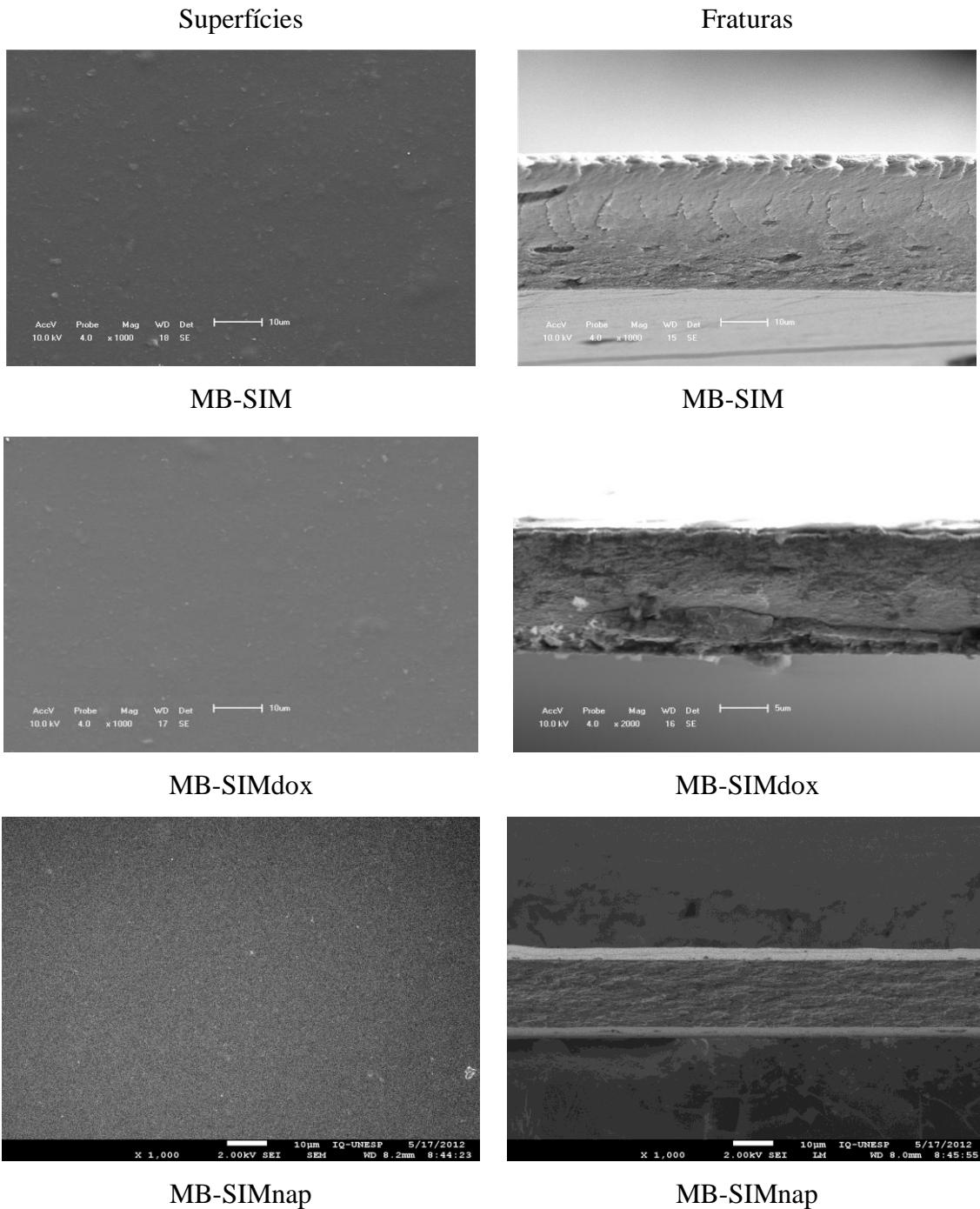


Figura 24 - MEV das fraturas e superfícies das membranas simétricas, 1000x.

A partir das microscopias das membranas simétricas, é possível afirmar que as formulações utilizadas são capazes de formar membranas densas, aspecto observado tanto na superfície, quanto na fratura.

A MB-SIM que é composta apenas por TAC e diclorometano apresenta uma estrutura densa, observada tanto na superfície, quanto no corte transversal. Com a adição de doxiciclina ou naproxeno nessa formulação, a membrana continua

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

apresentando a mesma morfologia. As MB-SIM, MB-SIMdox e MB-SIMnap são classificadas como simétricas.

A Figura 25 apresenta as microscopias das membranas assimétricas I.

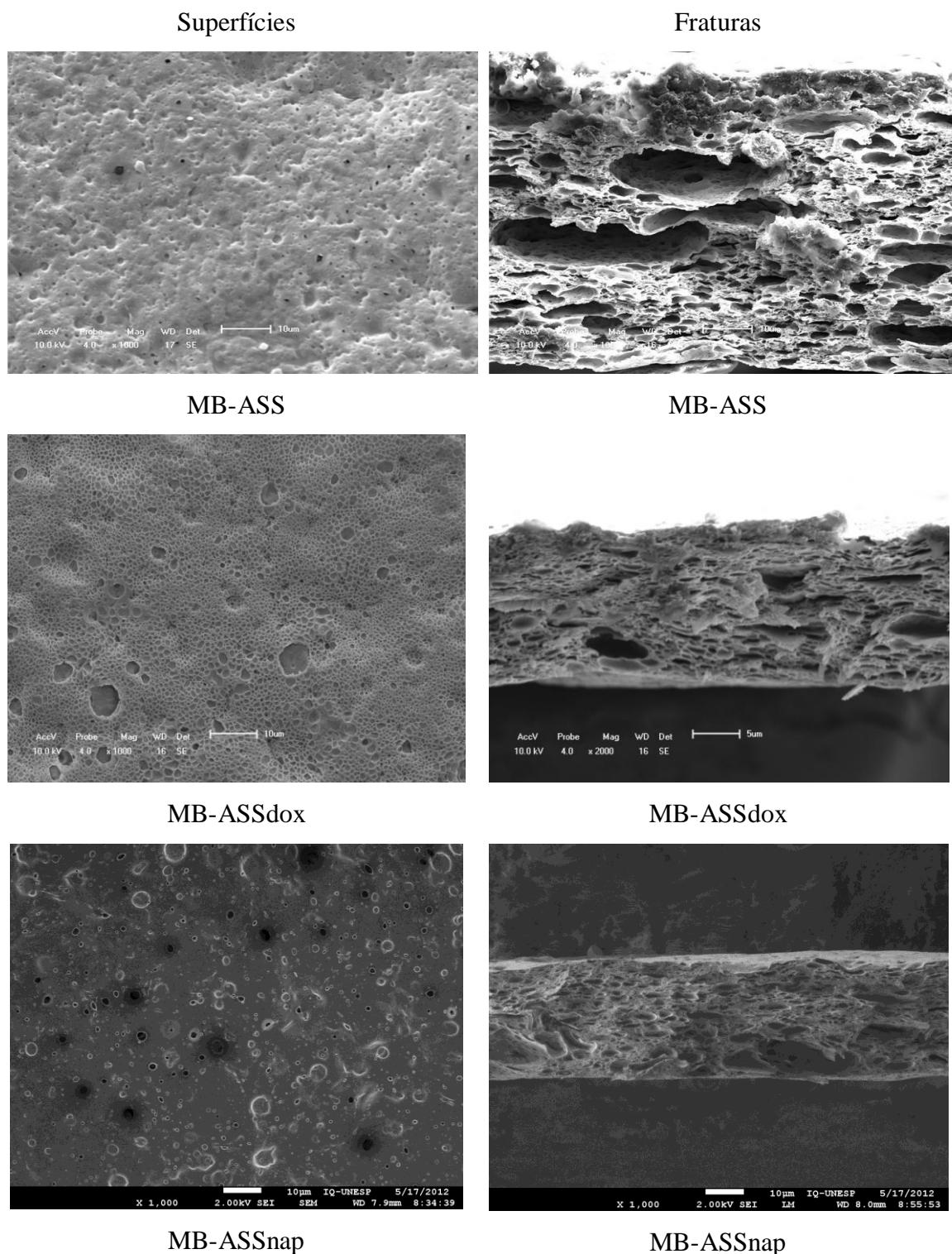


Figura 25 - MEV das fraturas e superfícies das membranas assimétricas I, 1000x.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

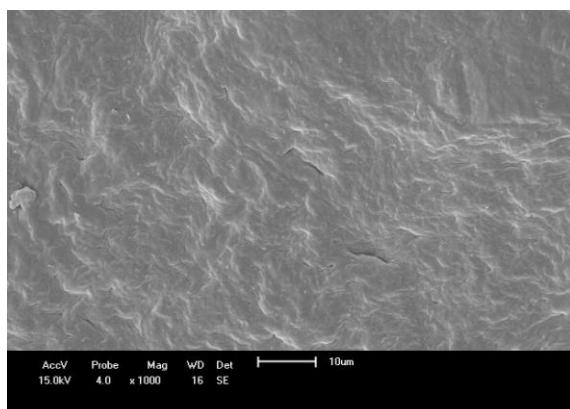
As membranas assimétricas I, que são produzidas com a água, como não solvente, apresentam poros na sua superfície e também ao longo da sua espessura. Os poros possuem tamanhos não – uniformes e são distribuídos ao longo da membrana de forma irregular onde são observadas regiões com diferentes densidades poliméricas, o que classifica a membrana como assimétrica.

Essas diferenças morfológicas são diretamente associadas ao processamento utilizado. Durante a formação da membrana a partir da solução (TAC/ diclorometano/ água) o solvente (diclorometano) e o não solvente (água) evaporam a diferentes taxas. O solvente evapora mais rápido do que a água, causando dois efeitos: aumento no tempo de coalescência da membrana, levando à separação de fases e aumento da concentração de água na estrutura polimérica, ocasionando a formação de poros.

A adição de ambos os fármacos causa uma diminuição e homogeneidade no tamanho dos poros. A água provoca uma desestabilização no sistema e consequentemente à separação de fases. A presença do fármaco diminui a intensidade desses fenômenos. A separação de fases ocorre mais lentamente e em menor proporção, levando à formação de poros menores e com tamanhos mais uniformes.

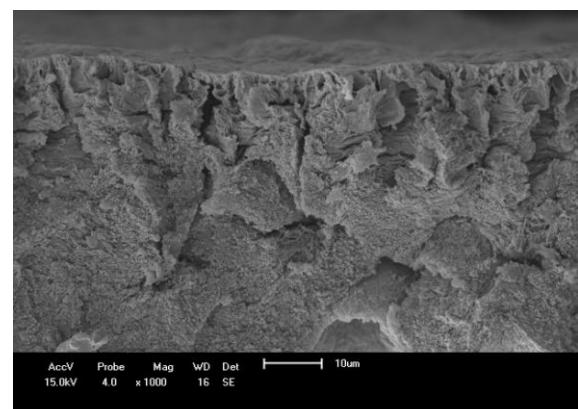
Por último, observa – se na Figura 26, as morfologias das membranas assimétricas II.

Superfícies



MB-60S

Fraturas



MB-60S

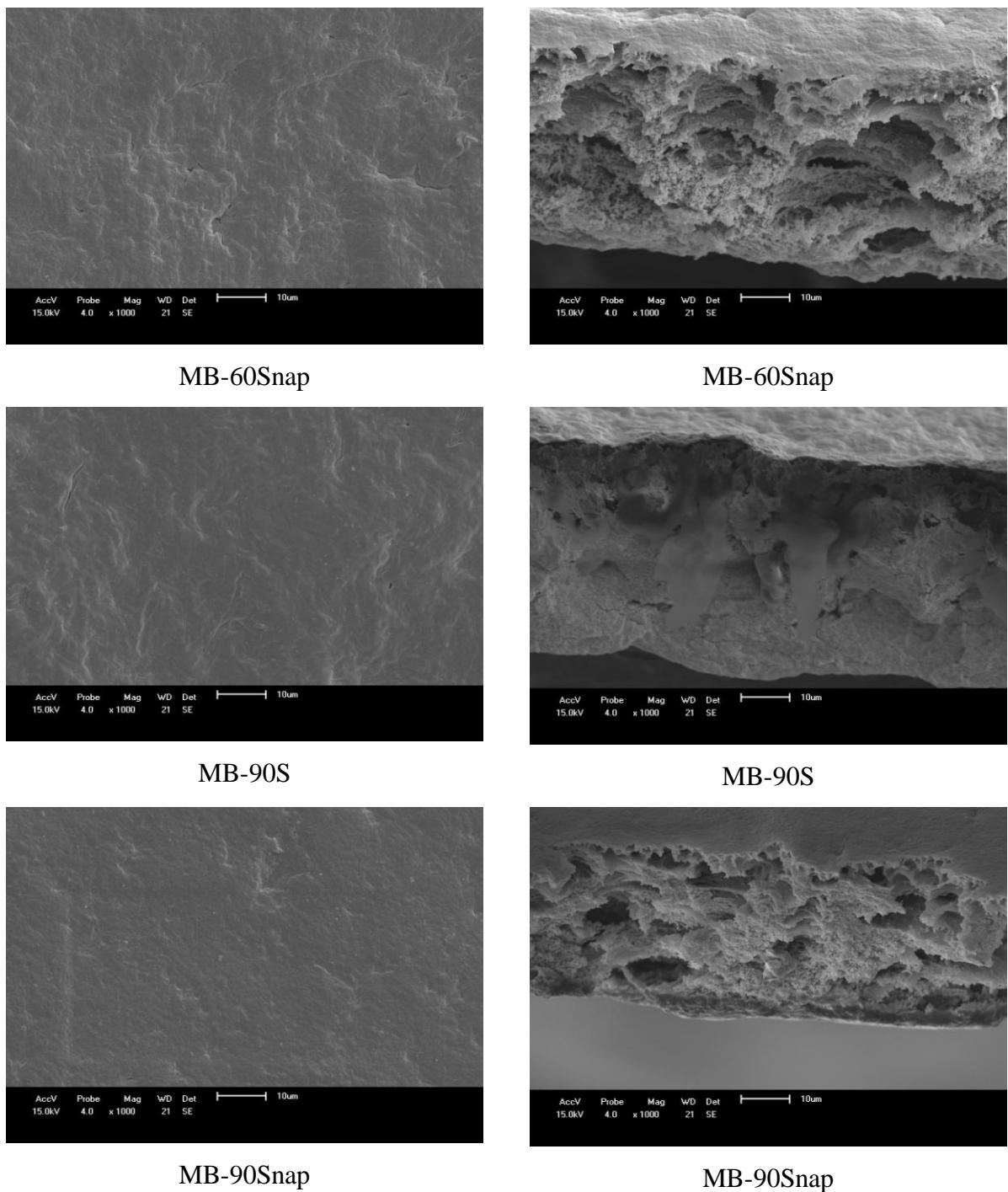


Figura 26 - MEV das fraturas e superfícies das membranas assimétricas II, 1000x.

Nas membranas assimétricas II também é observada uma estrutura assimétrica sendo que nas mesmas tem-se uma fina camada densa. As diferenças morfológicas podem ser explicadas a partir do processamento: para a membrana preparada com 60 segundos (MB-60S e MB-60SNAP) de evaporação do solvente, com imersão após este período, no banho de coagulação, observa-se a formação de uma camada densa seguida por uma estrutura porosa (membrana assimétrica). Neste caso, o processo pode ser

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

pensado em duas etapas onde a evaporação inicial do solvente leva à densificação da camada superior da membrana com a concentração da solução polimérica e na segunda etapa dentro do banho de coagulação a velocidade de evaporação do solvente diminui devido à presença do não solvente, levando à separação de fase da camada superior rica em polímero formando o filme denso e de uma fase líquida pobre em polímero que forma uma estrutura microporosa na espessura do filme, que é precipitada na presença do não solvente.

Para as membranas MB-90S e MB-90SNAP, a formação de uma camada superior mais densa é favorecida pelo maior tempo (90 segundos) de evaporação livre do solvente. A formação de uma estrutura assimétrica ocorre em menor proporção, uma vez que o processo de separação de fase (fase rica e fase pobre em polímero, separação de fase produzida em decorrência de lenta evaporação do solvente no banho de não solvente) é menor devido à evaporação do solvente ocorrida fora do banho de coagulação.

A adição do fármaco nas formulações também altera a morfologia das membranas. Este fato pode ser observado principalmente para a membrana MB-60SNAP (60s de evaporação da mistura de solvente). Observa-se a mudança no formato e tamanho dos poros quando comparamos a MB-60S e a MB-60SNAP. A estrutura mais porosa produzida quando o fármaco foi adicionado sugere que a presença deste leva a uma rápida separação de fase, fato que pode ser explicado pela baixa solubilidade do fármaco em água, favorecendo a formação da camada densa fina e de uma estrutura mais porosa na espessura da membrana. O mesmo efeito pode ser percebido para a MB-90Snap em comparação com MB-90S.

A principal diferença entre as membranas assimétricas I e II, é que a metodologia utilizada na preparação das assimétricas II, causa uma desestabilização acentuada devido à presença do não – solvente consequentemente obtém-se uma estrutura assimétrica, porém esse sistema não permite um controle na formação e tamanho dos poros. Alguns trabalhos mostraram que o sistema utilizado na preparação das membranas assimétricas II permite maior controle na formação de poros devido à inversão de fases ocorrida no banho de coagulação e à variação do tempo de evaporação do solvente (JOSHI e RAO, 1984; YILMAZ e McHUGH, 1986; KUNST et. al. 1996).

Diante dessa diversidade de morfologia, é interessante estudar o seu efeito na incorporação, no índice de intumescimento e na cinética de liberação controlada do naproxeno e da doxiciclina.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

4.3.3 Incorporação do naproxeno

Durante a preparação das membranas assimétricas II, as mesmas foram imersas em um banho de coagulação, onde a água é utilizada como não solvente. O tempo que as membranas ficam submersas no banho pode ser suficiente para que ocorra a partição do naproxeno em água, portanto é imprescindível verificar a quantidade de fármaco que realmente é incorporado na matriz. A Tabela 6 apresenta os valores, em porcentagem, da incorporação do naproxeno pela membrana de TAC.

Tabela 6 - Teor de naproxeno incorporado.

Membranas	Teor de Naproxeno Incorporado (%)
MB-60Snap	98,6 (\pm 0,7)
MB-90Snap	99,8 (\pm 0,1)

Para cada grama de triacetato de celulose são adicionados à solução de preparação das membranas 0,0500 g de fármaco. Os resultados, obtidos a partir do experimento de incorporação do naproxeno, mostraram que, são efetivamente incorporados 0,0493 e 0,0499 g de naproxeno na MB-60Snap e MB-90Snap, respectivamente. Os valores obtidos mostram que praticamente todo o fármaco adicionado é incorporado e que o processo de incorporação independe da estrutura da membrana formada em decorrência da variação do tempo de evaporação do solvente antes do banho de coagulação.

O naproxeno é um fármaco antiinflamatório não esteroidal, lipofílico, $pK_a = 4,2$, praticamente insolúvel em água, é solúvel apenas em soluções aquosas com valores de pH superiores a 7,4 (MA e McHUGH, 2007). A sua estrutura apresenta grupos carboxílicos que se ligam fortemente com os grupos hidroxilas do triacetato de celulose, formando ligações de hidrogênio, fato que explica a boa compatibilidade entre o fármaco e o polímero e a alta porcentagem de incorporação do naproxeno na membrana e sua baixa partição no banho de água (banho de coagulação).

As demais membranas, que não foram submersas em banho de coagulação, não foram submetidas a experimentos de incorporação, pois todo fármaco adicionado permanece na matriz.

4.3.4 Análise Térmica – DSC

O comportamento térmico da matriz e a interação existente entre o polímero e o fármaco são parâmetros relevantes para o SLC. Além disso, os fármacos podem exercer influência no comportamento térmico das membranas. Nesse trabalho utilizou a técnica de DSC para avaliar tais propriedades e TGA para verificar a estabilidade térmica dos fármacos. A Figura 27 apresenta as curvas de TGA e DSC do naproxeno e da doxiciclina.

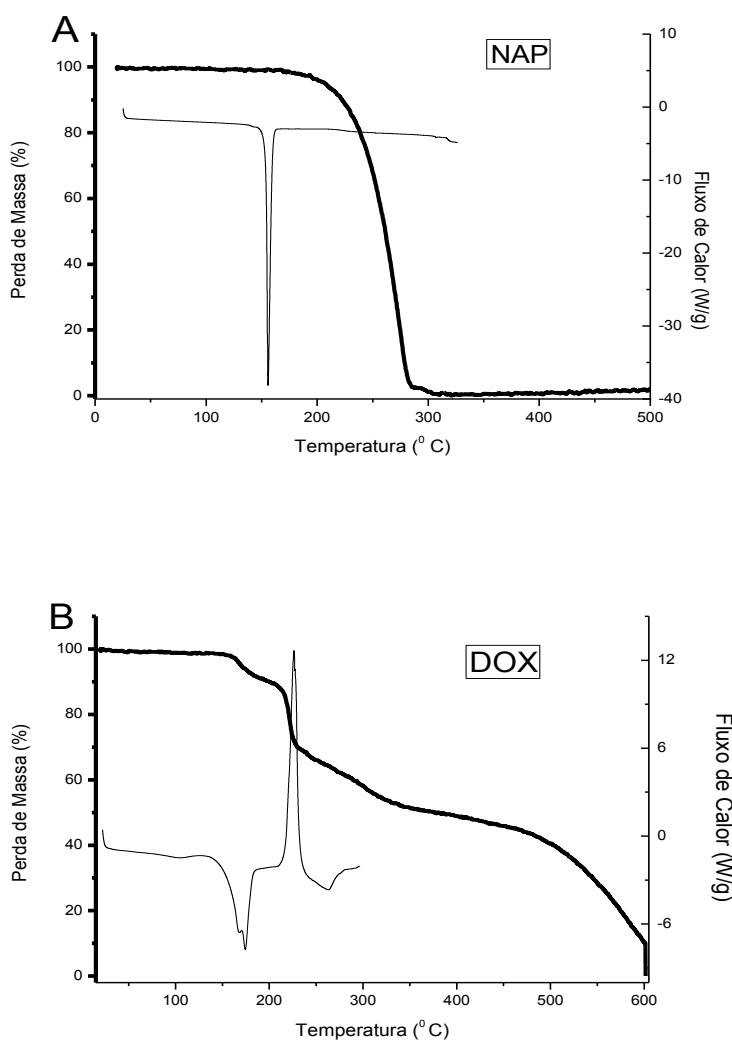


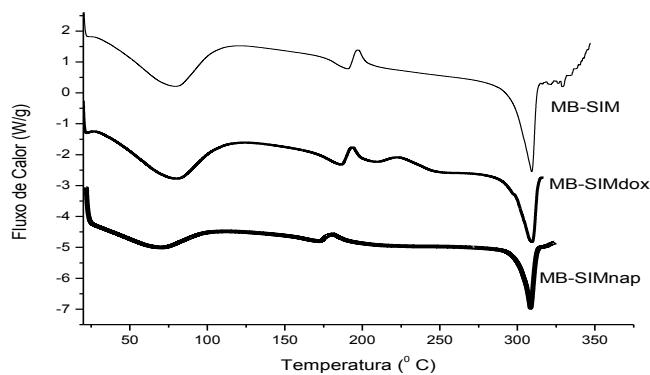
Figura 27 - Curvas de TGA e DSC do naproxeno (A) e da doxiciclina (B).

A Figura 27A apresenta as curvas de TGA e DSC do naproxeno, onde é visto um pico endotérmico em aproximadamente 155 °C, que é atribuído a fusão do fármaco. (AMARAL, 1997). E em 210 °C inicia o processo de degradação da droga, o qual ocorre em apenas um estágio, alcançando 100 % perda de massa. Na Figura 28B, é

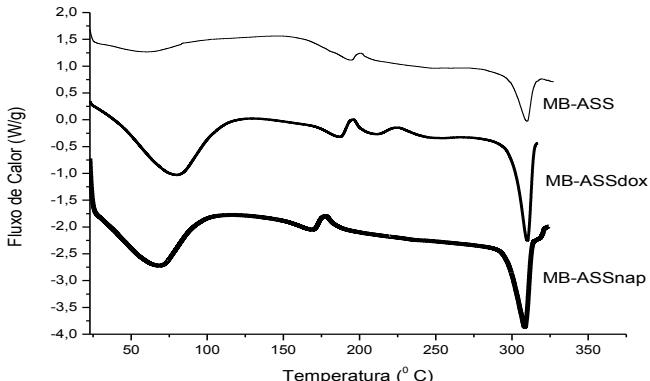
Capítulo 4 – Resultados e Discussão

observado as curvas de TGA e DSC da doxiciclina. Em 170 °C é visto uma endotermia, que é atribuída ao primeiro estágio de degradação do fármaco com 10 % de perda de massa. Em 220 °C há um pico exotérmico atribuído também a degradação do fármaco, pois é observado na curva de TGA 30 % de perda de massa. Por último em 450 °C observa – se uma endotermia e uma redução de 90 % na massa total.

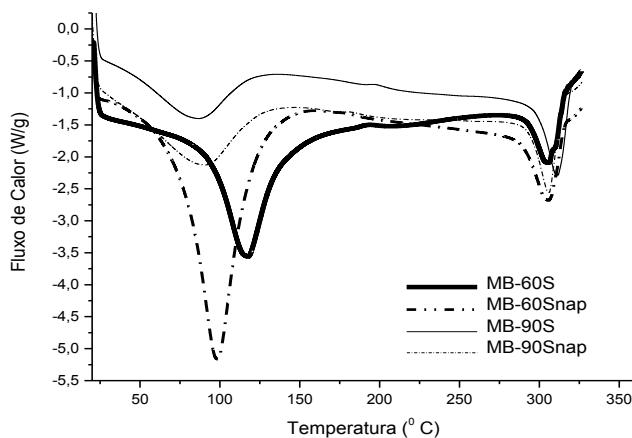
Para investigar a influência que as moléculas dos fármacos podem exercer na matriz polimérica, a Figura 28 apresenta as curvas de DSC de todas as membranas.



A



B



C

Figura 28 - Curvas de primeira varredura de DSC das matrizes. Membranas Simétricas (A), Membranas Assimétricas I (B) e Membranas Assimétricas II (C).

As curvas de primeira varredura apresentam o perfil típico do acetato de celulose: entre 60 e 130 ° C há uma endoterma em todas as membranas atribuída à dessorção de água (SHAIKH, et. al., 2009). Nas membranas simétricas, assimétricas I, MB-60S e MB-90S é observada uma discreta exoterma em aproximadamente 200 °C, que corresponde ao processo de cristalização (HE, et. al., 2009; KAMIDE e SAITO, 1985) porém esse evento não é visto nas assimétricas II com fármaco (MB-60Snap e MB-90Snap). A ausência desse pico está relacionada com a presença do naproxeno nas membranas assimétricas II, juntamente com o procedimento utilizado na sua preparação. Simultaneamente, tais fatores provocam alterações na cadeia polimérica impedindo a formação de estruturas cristalizáveis durante a análise de DSC.

As membranas MB-SIMdox e MB-ASSdox apresentam uma segunda exoterma em aproximadamente 220 °C, que está relacionada com a degradação térmica da doxiciclina, como visto na Figura 27B.

Para facilitar a discussão dos termogramas de DSC, a Tabela 7 apresenta um resumo dos parâmetros obtidos das Figuras 29.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

Tabela 7 - Parâmetros obtidos a partir da primeira varredura de DSC.

Morfologia	Membrana	T _{H2O} (°C)	ΔH _{H2O} (J. g ⁻¹)	T _{fus} (°C)	ΔH _{fus} (J. g ⁻¹)
Simétrica	MB-SIM	80,10	60,17	309,21	26,44
	MB-SIMdox	82,20	56,65	309,68	22,40
	MB-SIMnap	68,11	33,20	308,90	17,51
Assimétrica I	MB-ASS	70,50	68,68	308,40	11,04
	MB-ASSdox	80,65	67,05	310,12	21,07
	MB-ASSnap	68,40	43,04	308,38	18,97
Assimétrica II	MB-60S	116,31	101,40	305,92	22,08
	MB-60Snap	97,70	163,30	306,05	23,65
	MB-90S	86,41	48,80	307,98	30,55
	MB-90Snap	89,47	72,20	308,56	35,87

✓ Membranas Simétricas

Ao analisar os valores da entalpia de dessorção de água (ΔH_{H2O}) das membranas simétricas, observa – se que a presença dos fármacos reduz o valor dessa grandeza. Quando a doxiciclina é adicionada ocorre uma diminuição de 3,5 J. g⁻¹, já para o naproxeno, a redução é de 27 J. g⁻¹. Esse evento está relacionado com as propriedades de cada fármaco, devido ao caráter hidrofóbico do naproxeno, a interação entre as moléculas de fármaco e água será menor, e consequentemente a quantidade de energia necessária para que ocorra a dessorção de água também será menor.

Outro parâmetro que deve ser analisado é a entalpia de fusão (ΔH_{fus}), a qual está relacionada à cristalinidade do sistema. Observa – se uma diminuição no valor de ΔH_{fus} , 4 J. g⁻¹ para a doxiciclina, e principalmente na presença de naproxeno 9 J. g⁻¹. Isso significa que ao ser adicionado, as moléculas do fármaco contribuem para a desorganização do sistema, e quanto mais forte a interação fármaco – polímero, como no caso do naproxeno, maior será a mudança no arranjo estrutural.

✓ Membranas Assimétricas I

Em relação à entalpia de dessorção de água (ΔH_{H_2O}), é observado o mesmo comportamento ocorrido com as membranas simétricas. Quando a doxiciclina é adicionada, a variação dessa grandeza não é significante, já para o naproxeno a redução é 25 J.g^{-1} . Evento relacionado com o caráter hidrofóbico do naproxeno.

Já para a entalpia de fusão (ΔH_{fus}), é observado um comportamento contrário do que o visto nas simétricas. O valor de ΔH_{fus} , inicialmente baixo, devido à instabilidade do sistema provocada pela presença da água utilizada como não solvente, aumenta com adição dos fármacos, que atua como agente nucleante, diminuindo a tensão superficial existente entre o solvente e o não-solvente, o que promove a estabilização do sistema TAC/diclorometano/água.

✓ Membranas Assimétricas II

Nas membranas assimétricas II, que foram produzidas, utilizando o sistema solvente dioxano/ acetona, observa – se a formação de estrutura porosa e assimétrica ao longo da espessura e uma superfície densa. Essa diferença na morfologia provoca diferença no comportamento térmico das matrizes.

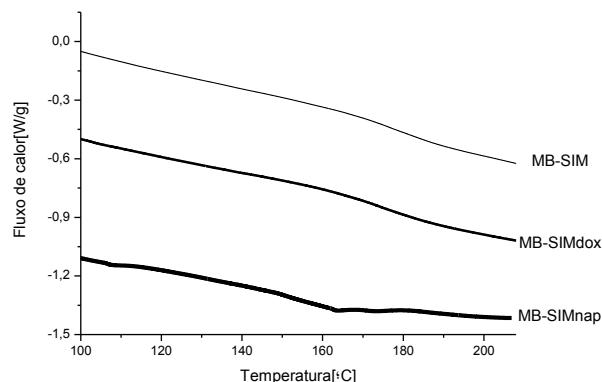
O tempo de evaporação do solvente fora do banho de coagulação influencia a morfologia das membranas, fator que modifica os valores de entalpia de dessorção de água (ΔH_{H_2O}). Observa-se que a entalpia de evaporação para a MB-60S é cerca de 2 vezes maior que para a MB-90S. Praticamente a mesma relação é encontrada para as membranas MB-60Snap e MB-90Snap.

As diferenças observadas nos valores de entalpia de vaporização da água estão de acordo com as diferenças morfológicas observadas para as membranas produzidas com diferentes tempos de evaporação, uma vez que a MB-60S apresenta maior entalpia para a remoção de água. As moléculas de água estão possivelmente retidas nos poros formados e os valores observados estão relacionados tanto com a interação polímero – água e água – água. Uma discussão mais profunda deste parâmetro deve levar em consideração não apenas as interações entre polímero e não solvente, mas também a porcentagem de água absorvida que influi de forma significativa nas propriedades das membranas. Como MB-60S e MB-60SNAP foram produzidas com menor tempo de

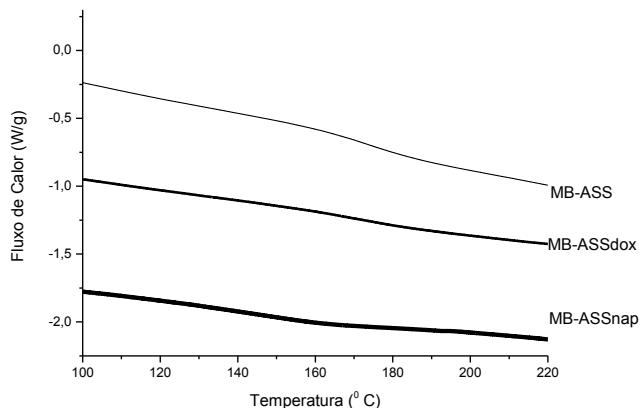
Capítulo 4 – Resultados e Discussão

evaporação, ao serem mergulhadas no banho de coagulação, a quantidade de solvente é maior, permitindo a formação de uma quantidade maior de poros no banho de coagulação a partir da inversão de fases.

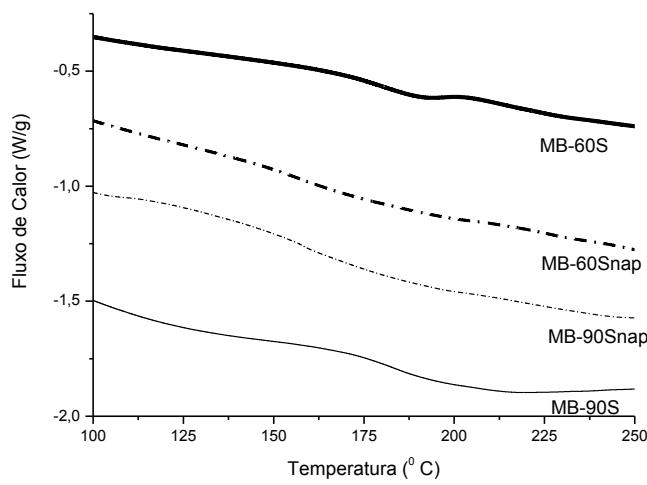
Outro parâmetro importante para estudar a interação polímero e fármaco é a temperatura de transição vítreia (T_g), entretanto este parâmetro não pode ser obtido a partir da curva térmica de DSC na primeira varredura. Na Figura 29 são apresentadas as curvas de DSC de segunda varredura de todas as membranas.



A



B



C

Figura 29 - Curva de segunda varredura de DSC das matrizes. Membranas Simétricas (A), Membranas Assimétricas I (B) e Membranas Assimétricas II (C).

Na Figura 29 são observadas as inflexões na linha de base, que são atribuídas às temperaturas de transições vítreas (T_g) das membranas. A Tabela 8 apresenta os valores obtidos das Figuras 30.

Tabela 8 – Parâmetros obtidos a partir da segunda varredura de DSC.

Morfologia	Membrana	T_g (°C)
Simétrica	MB-SIM	176,45
	MB-SIMdox	174,25
	MB-SIMnap	163,89
Assimétrica I	MB-ASS	174,18
	MB-ASSdox	167,00
	MB-ASSnap	158,82
Assimétrica II	MB-60S	179,29
	MB-60Snap	162,44
	MB-90S	184,37
	MB-90Snap	162,30

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

A incorporação do fármaco e a ocorrência da interação polímero – fármaco podem ser confirmadas pela diminuição nos valores da transição vítreo (T_g), que é uma característica de materiais amorfos, sendo definida como a passagem do estado vítreo para o estado elastomérico. Nessa transição o polímero passa de um estado desordenado rígido (vítreo) para um estado desordenado no qual as cadeias poliméricas possuem uma mobilidade maior (SOUZA et. al., 2004). As moléculas do fármaco, que são normalmente de dimensões reduzidas, ficam retidas entre as cadeias poliméricas, afastando-as uma das outras, o que reduz as forças de atração intermoleculares polímero – polímero, aumentando a mobilidade das cadeias, o que justifica a redução no valor da T_g (LOPES et. al., 2005).

✓ Membranas Simétricas

No caso da membrana simétrica é observada uma diminuição de 13 °C quando o naproxeno foi adicionado e uma redução menos significativa de 2 °C com a adição da doxiciclina. Essa diferença de comportamento é atribuída à interação do polímero com cada fármaco, onde o naproxeno, que é hidrofóbico, possui forte interação com o triacetato de celulose e sua estrutura apresenta grupos carboxílicos que se ligam fortemente com os grupos hidroxilas do TAC, formando ligações de hidrogênio. Por outro lado, a doxiciclina é hidrossolúvel e não interage tão fortemente com a matriz polimérica.

✓ Membranas assimétricas I

Os valores da T_g das membranas assimétricas I sofrem redução, observa – se uma diminuição de 7 °C quando a doxiciclina é adicionada e 16 °C para o naproxeno. Observa – se que esse decréscimo é mais acentuado do que o visto para as membranas simétricas (2 °C doxiciclina e 13 °C naproxeno). A existência de poros na estrutura facilita a ocorrência da interação polímero – fármaco e contribui para o surgimento de regiões com menor densidade polimérica, o que permite maior mobilidade das cadeias, a qual é facilitada pela presença da droga. Essa diminuição no valor da T_g do TAC possivelmente indica a ocorrência de uma interação entre o TAC e os fármacos, mais acentuada para o naproxeno, mostrando assim o potencial das membranas para incorporação de drogas.

✓ Membranas Assimétricas II

Em relação aos valores da T_g , novamente é observado uma diminuição quando o fármaco é adicionado nesse sistema utilizando somente o naproxeno. Para as membranas MB-60S e MB-60Snap ocorre o decréscimo de 17 °C e para MB-90S e MB-90Snap, a diminuição é de 22 °C. Essa modificação de valores indica a ocorrência de uma forte interação fármaco – polímero.

A diminuição do valor da T_g indica que o fármaco atua como um plastificante melhorando a mobilidade das cadeias poliméricas. Este fato mostra que existe uma boa interação polímero – fármaco, de forma que a presença deste entre as cadeias leva ao aumento de mobilidade dos segmentos, que são ativados em uma temperatura inferior àquela observada para as membranas sem o fármaco.

Outra evidência de compatibilidade entre o fármaco e o polímero é a inexistência de endotermas nas curvas de DSC referente à fusão do fármaco (para o naproxeno esse pico seria entre 150 e 155 °C, e para a doxiciclina 200 °C). Esse fato é um indício de que o fármaco esteja dissolvido na matriz polimérica, distribuído molecularmente, não formando agregados.

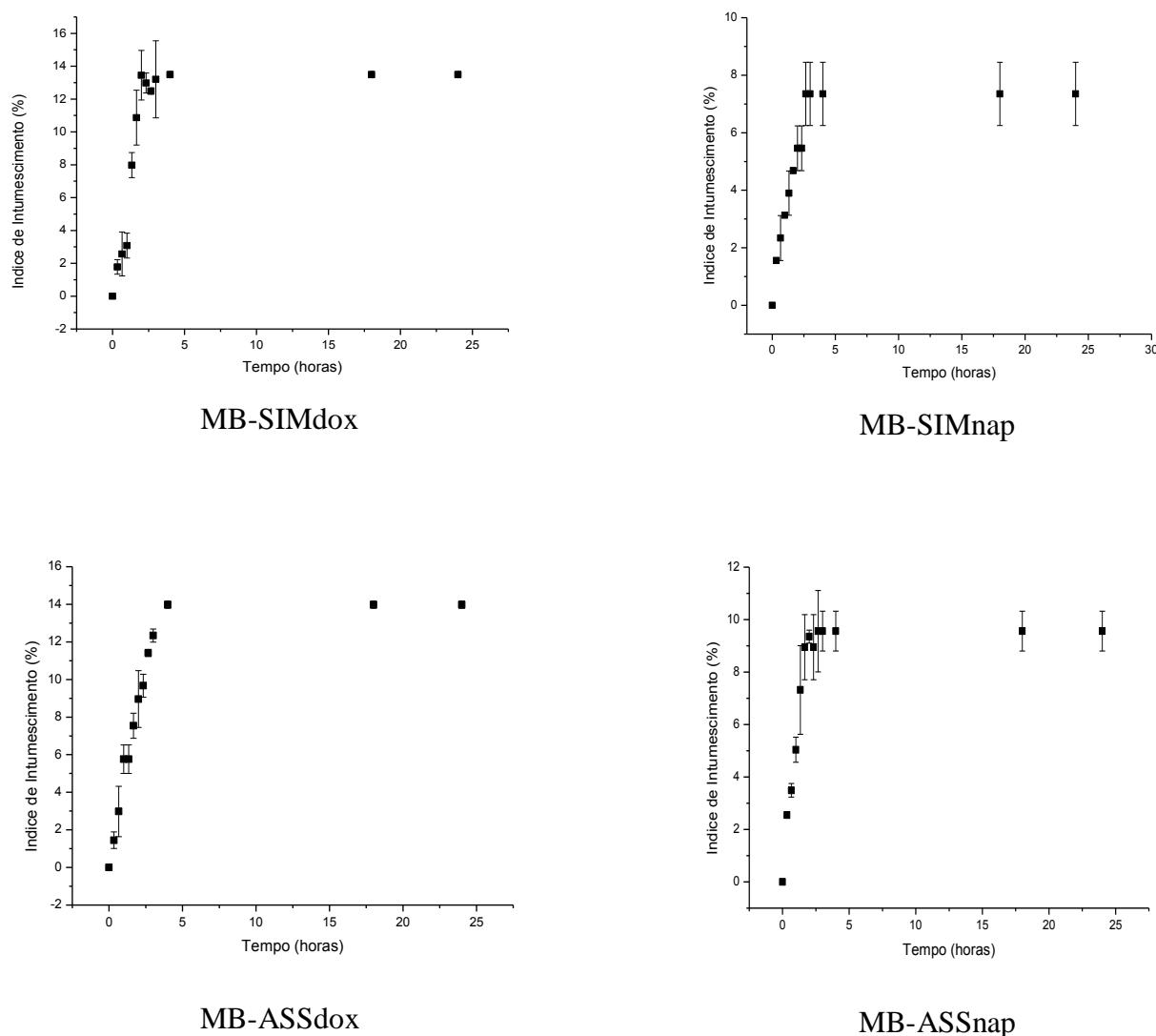
Os resultados obtidos com a incorporação do naproxeno, nos dois sistemas de solventes, diclorometano e dioxano/acetona, estão de acordo com o trabalho de MA e McHUGH, 2007, que também verificaram a compatibilidade entre o acetato de celulose e o naproxeno através de análises de DSC. Os autores observaram uma diminuição nos valores da T_g , nas membranas com naproxeno, e a ausência da endoterma de fusão do naproxeno em sistemas que contém até 10 % do fármaco, o que confirma a incorporação e a compatibilidade do fármaco na cadeia polimérica.

A incorporação do naproxeno e doxiciclina foi confirmada a partir dos dados obtidos através da técnica DSC. A partir dos resultados, observa – se que há uma compatibilidade muito forte entre o naproxeno e o triacetato, o que pode ser justificado pela ocorrência de ligações de hidrogênio e seu caráter hidrofóbico. Já a doxiciclina possui menor interação, devido seu caráter hidrofílico. Esses dados mostram que a matriz incorpora de forma adequada os fármacos em estudo, entretanto, é importante que a matriz seja capaz de liberar o fármaco para ser apropriada no uso como matriz para liberação controlada de fármacos. Para avaliar este aspecto foram realizadas as

medidas de intumescimento e os ensaios de liberação controlada de naproxeno e doxiciclina.

4.3.5 Teste de Intumescimento (Ii)

O índice de intumescimento é muito importante no estudo das matrizes poliméricas, já que avalia a capacidade de hidratação do polímero, propriedade que exerce efeito pronunciado no controle da cinética de liberação do fármaco incorporado. Os resultados dos experimentos para determinação do índice de intumescimento são mostrados na Figura 30. Durante a primeira hora de experimento as membranas foram mantidas no Fluído de Simulação Gástrica, e no restante no Fluído de Simulação Intestinal.



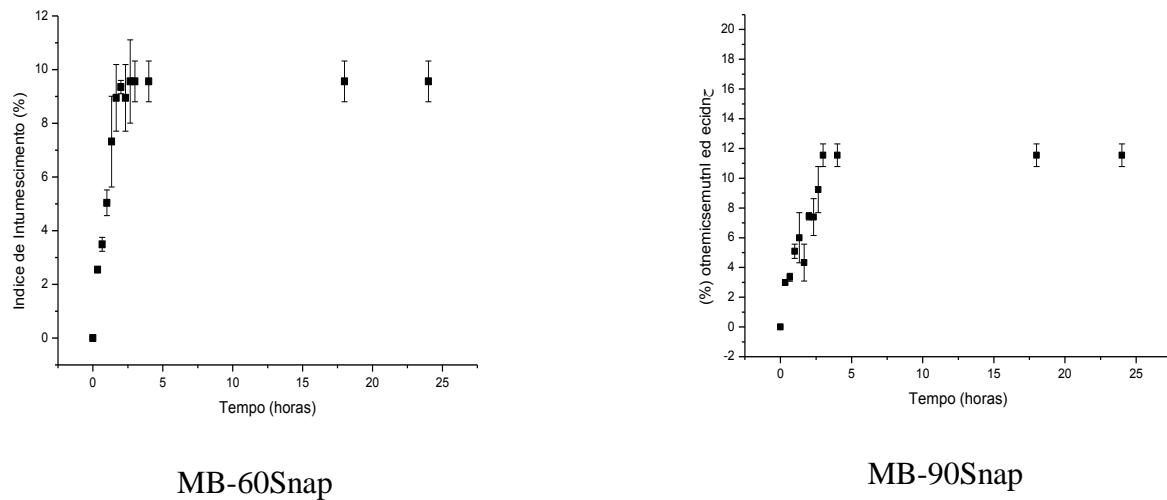


Figura 30 - Curvas do Teste de Índice de Intumescimento (Ii) das membranas (n=3).

Em todos os gráficos observa-se que o intumescimento acontece da mesma maneira em todas as membranas. Durante a primeira hora do experimento quando a membrana ficou imersa no FSG (meio ácido), o Ii aumentou gradativamente. A partir da segunda hora, já no FSI, pH neutro, o Ii continua a aumentar por duas horas e então permanece constante com valores entre 9 e 13% para as membranas.

A pequena diferença nos valores do Ii indica que as distintas morfologias das membranas e solubilidade do fármaco pouco interferem nessa propriedade. Tanto as membranas simétricas, quanto as assimétricas apresentam valores de Ii semelhantes, independente do fármaco utilizado.

Esse fato mostra que o índice de intumescimento é uma propriedade relacionada com o polímero. O valor de hidratação observado para o triacetato de celulose é explicado pelo seu caráter hidrofóbico, que limita a penetração da água na cadeia polimérica.

O intumescimento da matriz polimérica provoca um relaxamento na estrutura do polímero, o que favorece a mobilidade do fármaco na membrana e contribui para a sua passagem da matriz para a solução. A partir dos baixos valores de Ii é possível afirmar o mecanismo de liberação predominante, possivelmente, será a difusão (MEIER, 2004 e LOPES et. al., 2005).

4.3.6 Liberação do naproxeno e doxiciclina

A liberação de um agente ativo a partir de uma matriz polimérica é controlada por difusão, intumescimento, erosão, ou uma combinação dos três.

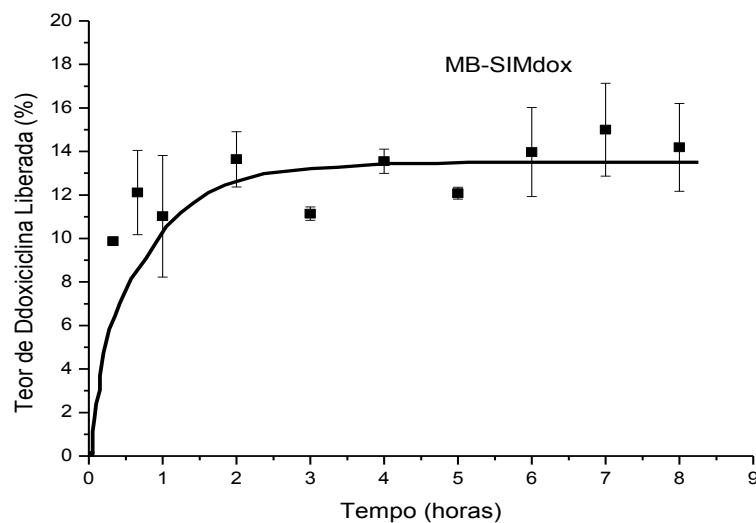
O intumescimento favorece a mobilidade do fármaco na cadeia polimérica, mas nesse trabalho e na literatura, é visto que o acetato de celulose intumesce muito pouco (TAHARA et al., 1996). Outra informação obtida a partir dos testes de intumescimento é que a matriz também não sofre erosão, já que não é visto perda de massa durante o experimento.

Portanto, o mecanismo que controlará a liberação da doxiciclina e do naproxeno a partir da matriz será a difusão, que é definido como um processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico (MARTIN, 1993).

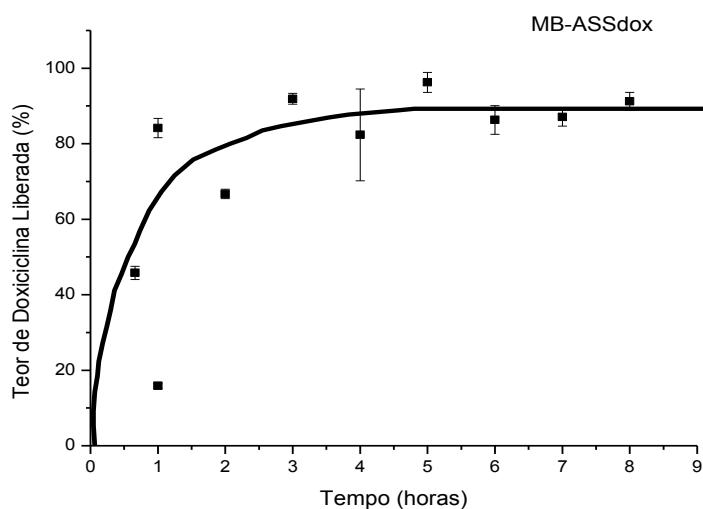
Para analisar a liberação dos fármacos estudados é preciso considerar as suas propriedades. A doxiciclina é uma droga hidrossolúvel, polar, devido à presença de grupos funcionais amina, carbonila e hidroxila na sua estrutura. Apesar de ocorrer uma interação doxiciclina – TAC, como observado nas análises térmicas, espera – se que a droga tenha mais afinidade com a solução tampão do que com a membrana.

O naproxeno é um fármaco com caráter hidrofóbico, é solúvel apenas em soluções aquosas com pH básico, por exemplo 7,4. De acordo com a análise térmica, a interação existente entre o naproxeno e o TAC é muito forte, devido às ligações de hidrogênio existentes entre os grupos carboxílicos do fármaco e os grupos hidroxilas do polímero, portanto espera-se que o fármaco apresente maior afinidade com a cadeia polimérica do que com a solução aquosa.

As curvas de liberação da doxiciclina, construídas a partir da análise espectrofotométrica do FSG, são apresentadas nas Figuras 31.



A

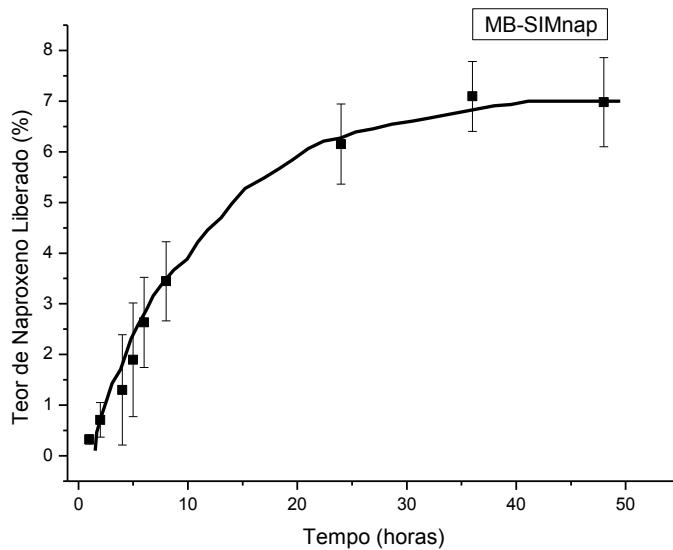


B

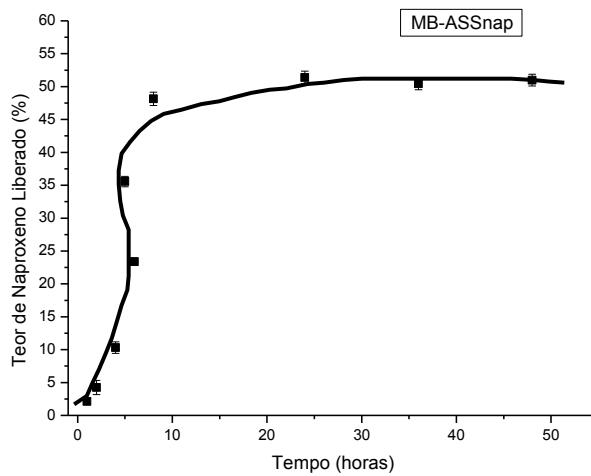
Figura 31 - Curvas de liberação da doxiciclina a partir das membranas simétrica (A) e assimétrica I (B) (n=3).

As membranas MB-SIMdox e MB-ASSnap, que foram incorporadas com doxiciclina, apresentam teores de liberação diferentes. A MB-SIMdox que é uma membrana simétrica, consegue liberar, em 8 horas de experimento, aproximadamente 14 % de doxiciclina, já MB-ASSDOX, que possui uma estrutura assimétrica, no mesmo tempo de liberação, consegue atingir cerca de 80 % de doxiciclina liberada.

As curvas de liberação do naproxeno a partir das membranas simétricas e assimétricas I são apresentadas na Figura 32.



A



B

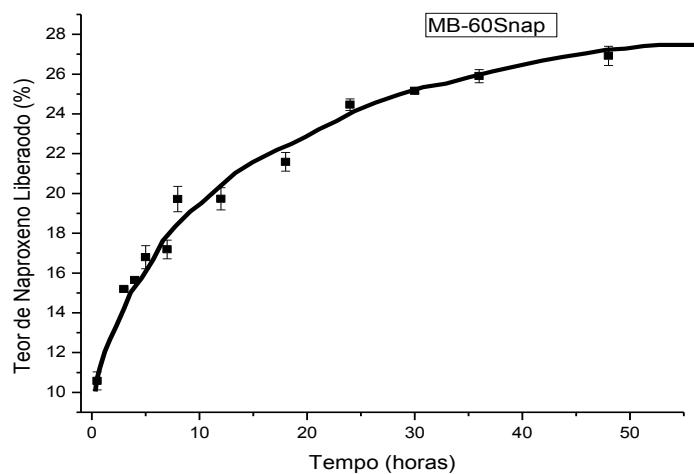
Figura 32 - Curva de liberação do naproxeno a partir das membranas simétrica (A) e assimétrica I (B).

A Figura 32 apresenta a liberação do naproxeno a partir da membrana simétrica (MB-SIMnap) e assimétrica I (MB-ASSnap). Apesar da diferença no tempo experimental, observa – se que o naproxeno segue o mesmo comportamento visto para a doxiciclina. Em 48 horas de experimento, MB-SIMnap atingiu cerca de 8 % e MB-ASSnap aproximadamente 50 %. Na figura 32 B, observa – se que a liberação a partir

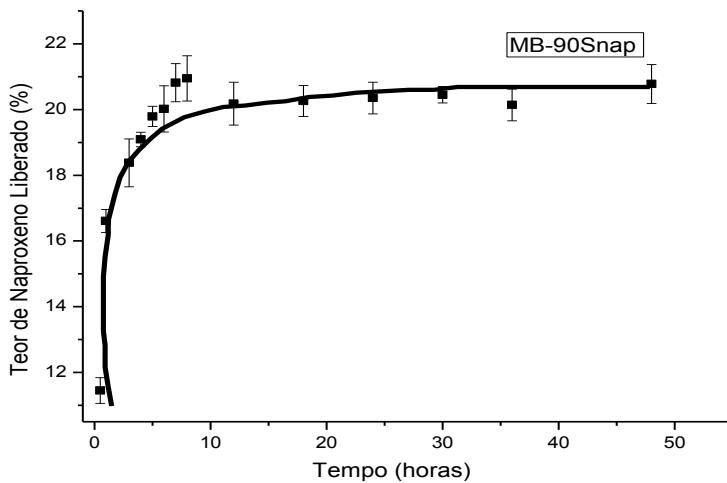
Capítulo 4 – Resultados e Discussão

da MB-ASSnap apresenta um perfil diferente, a cinética passa por um período de indução, que se refere ao tempo que as moléculas que estão incorporadas mais superficialmente se difundem na solução. Após esse período o fármaco do interior da matriz é liberado. Esse fenômeno é observado apenas para a MB-ASSnap, possivelmente as moléculas do fármaco se acomodam nos poros superficiais e são liberados primeiramente.

Na Figura 33 são observadas as curvas de liberação a partir das membranas assimétricas II.



A



B

Figura 33 - Curva de liberação do naproxeno a partir das membranas assimétricas II, MB-60Snap (A) e MB-90Snap (B).

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

As curvas de liberação do naproxeno, apresentadas na Figura 33, mostram que MB-60Snap liberou em 48 horas de experimento, aproximadamente 20 % enquanto que MB-90Snap, no mesmo tempo atingiu cerca de 25 %. Apesar da assimetria apresentada por ambas as membranas na espessura, o teor de naproxeno liberado sofre uma redução ao ser comparado com o teor da membrana assimétrica I (50 %). Isso mostra que a morfologia mais densa da superfície exerce influência na cinética de liberação.

De acordo com os resultados, os teores de naproxeno e doxiciclina liberados foram maiores com as membranas assimétricas I, devido à grande quantidade e desorganização dos poros. O mecanismo de liberação predominante nesse estudo é o de difusão, já que as matrizes intumescem muito pouco. A difusão de um agente ativo ocorre preferencialmente através das regiões amorfas do polímero, onde as cadeias encontram-se mais desordenadas e o volume livre entre as cadeias é maior (Meier, 2004). Diante desse fato, é possível afirmar que o fármaco terá mais facilidade em difundir – se a partir de uma membrana assimétrica do que uma simétrica. A presença de poros favorece a mobilidade das moléculas de fármacos na cadeia polimérica, e consequentemente a passagem da matriz para a solução. Isso explica a maior quantidade de fármaco liberado a partir das membranas assimétricas I.

A MB-ASSdox, incorporada com doxiciclina, liberou em 8 horas de experimento cerca de 80 %, enquanto que MB-ASSnap liberou aproximadamente 50 % de naproxeno em 48 horas. Essa diferença significante de velocidade e quantidade de dessorção está relacionada com a afinidade que cada fármaco tem com a água. A doxiciclina é hidrossolúvel e interage fortemente com a solução aquosa, facilitando sua difusão nesse meio, e aumentando sua liberação. Já o naproxeno é lipossolúvel e se une através de ligação de hidrogênio com o TAC, o que dificulta sua difusão na solução e consequentemente diminui a quantidade de fármaco liberado. Essa diferença na força de interação foi observada na diminuição no valor da T_g mais acentuada com a incorporação do naproxeno, do que com a doxiciclina.

O decréscimo no teor de naproxeno liberado a partir das membranas assimétricas II, comparado com as assimétricas I, está relacionado com a morfologia das membranas. Apesar das suas estruturas assimétricas, a superfície mais densa das membranas, observada nas microscopias (Figura 26), exerce significante papel no controle da liberação, sua presença induz a diminuição de aproximadamente 25 % no teor de naproxeno liberado ao comparar MB-ASSnap, que atinge em 48 horas cerca de 50 %, com MB-60Snap e MB-90Snap que alcançam 20 e 25%, respectivamente. As moléculas

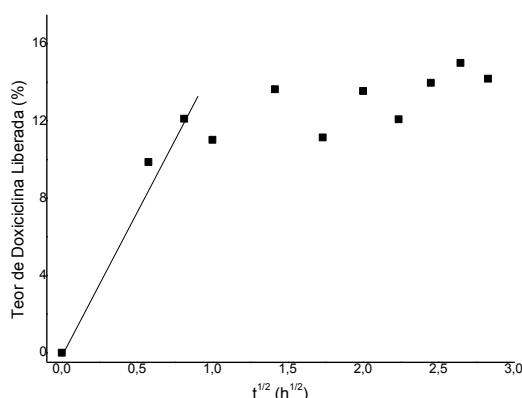
de naproxeno possuem grande mobilidade ao longo da espessura de todas as membranas, já que todas são porosas, porém a superfície densa das assimétricas II, dificulta a difusão do fármaco para a solução, e consequentemente diminui a taxa de naproxeno liberado.

Em relação ao índice de intumescimento, todas as membranas apresentaram valores de I_i baixo. À medida que a água é absorvida pela matriz, ocorre a relaxação das cadeias poliméricas, o que facilita a mobilidade do fármaco, e como foi visto nos testes de intumescimento, esse relaxamento não ocorreu em grande extensão. Portanto o mecanismo da liberação foi a difusão. Com exceção das membranas assimétricas I, todas as membranas apresentaram perfis semelhantes na liberação e relacionados ao I_i . Essa diferença apresentada pelas membranas assimétricas I mostra a influência que a morfologia das membranas exerce sobre a cinética de liberação.

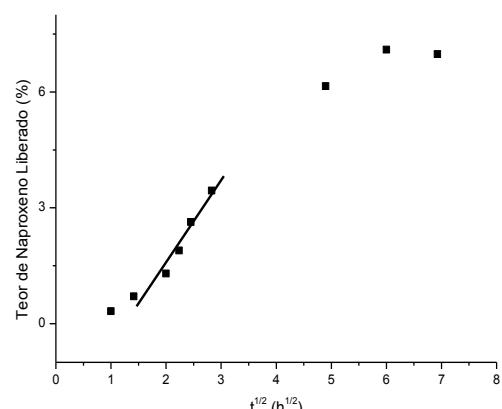
A influência da morfologia sobre os mecanismos de liberação foi melhor estudado a partir dos cálculos de coeficiente de difusão dos fármacos que são apresentados no item a seguir.

4.3.7 Cálculo do Coeficiente de Difusão dos Fármacos

De acordo com MA e McHUGH, 2007, LOPES et. al., 2005 e TAHARA et. al., 1996, o modelo matemático mais adequado para sistemas que utilizam acetato de celulose, é o modelo de Higuchi, baseado na lei de Fick. Para calcular o coeficiente de difusão de cada fármaco a partir das membranas, calculou – se a raiz quadrada do tempo ($t^{1/2}$), a partir deste dado foi possível obter – se as curvas do teor de fármaco liberado em função de $t^{1/2}$. Os gráficos obtidos são apresentados na Figura 34.



MB-SIMdox



MB-SIMmap

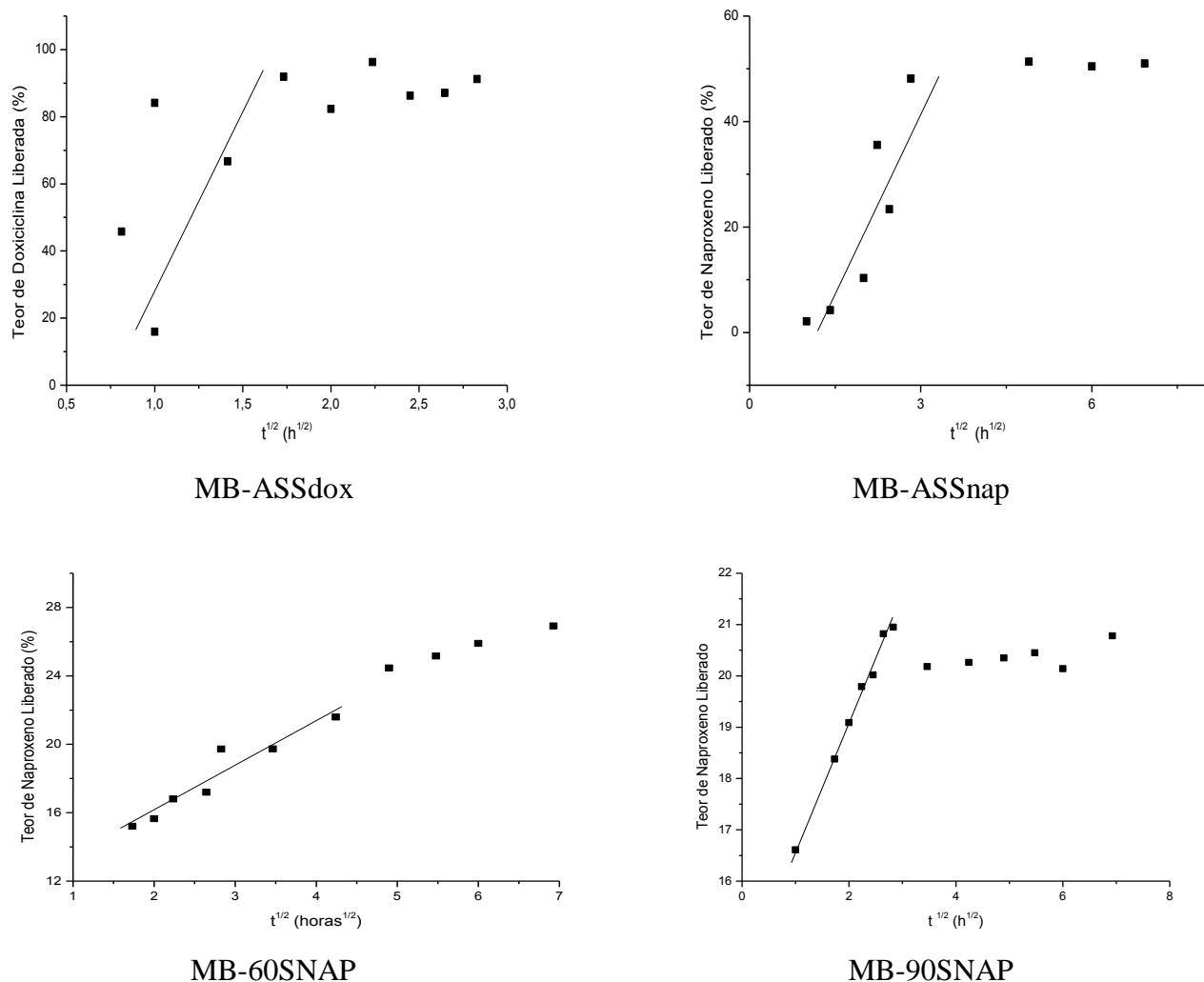


Figura 34 - Gráfico da porcentagem de liberação dos fármacos versus $t^{1/2}$.

Através da regressão linear de cada curva, obteve – se o coeficiente angular. Observa – se no gráfico de MB-SIMdox e MB-ASSdox, que os pontos não apresentaram linearidade, o que indica que o modelo proposto não é ideal, e que provavelmente o mecanismo não Fickiano deve ser o mais apropriado. Como MB-ASSdox liberou valor superior a 60 %, usou – se a eq. 3, para obter um valor mais adequado. Para as demais membranas a partir da eq. 2 calculou – se o valor do coeficiente angular de cada fármaco. Os valores encontrados são vistos nas Tabelas 9, 10 e 11.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

Tabela 9 - Valores do Coeficiente de Difusão (D) da doxiciclina.

Membranas	D (cm ² /s)	% Liberação
MB-SIMdox	12,8 x 10 ⁻⁹	14
MB-ASSdox	89,0 x 10 ⁻⁹	80

Tabela 10 – Valores do Coeficiente de Difusão (D) do naproxeno – Simétrica e Assimétrica I.

Membranas	D (cm ² /s)	% Liberação
MB-SIMnap	0,471 x 10 ⁻⁹	8
MB-ASSnap	31,3 x 10 ⁻⁹	50

Tabela 11 – Valores do Coeficiente de Difusão (D) do naproxeno - Assimétrica II.

Membranas	Tempo de evaporação (s)	D (cm ² /s)	% Liberação
MB-60Snap	60	0,06 x 10 ⁻⁹	25
MB-90Snap	90	0,102 x 10 ⁻⁹	20

Para a doxiciclina, a MB-ASSdox apresenta o maior valor de *D*, fato esperado e justificado pelo alto teor de doxiciclina liberado em 8 horas de experimento. MB-SIMdox apresenta valor de *D* menor já que libera menor quantidade de doxiciclina quando comparada com MB-ASSdox.

Para o naproxeno, a MB-ASSnap apresenta maior valor de *D*, pois maior teor de naproxeno é liberado. As membranas MB-SIMnap, MB-60Snap e MB-90Snap, as quais apresentam menor quantidade de naproxeno liberada, possuem valores de *D* menores. A MB-90Snap possui *D* maior que MB-60Snap, apesar de liberar mais fármaco, como é visto na Figura 33. A MB-90Snap atinge o estado estacionário em 5 horas enquanto que a MB-60Snap atinge em 36 horas de experimento. Portanto apesar de liberar menos, MB-90Snap possui uma liberação mais acelerada que MB-60Snap.

Essa diferença de valores, de *D*, vista nesse trabalho comprova a importância que a morfologia das membranas desempenha na cinética de liberação controlada de fármacos. Além disso, mostra que os sistemas utilizados são capazes de formar morfologias eficientes na prática de liberação controlada de droga.

4.3.8 Teste de Citotoxicidade

O teste de citotoxicidade é feito para avaliar o comportamento tóxico das membranas. Nesse trabalho realizou o teste apenas com as membranas assimétricas II, já que era um sistema não usado anteriormente na prática de liberação controlada de fármacos. As demais membranas já foram testadas e classificadas como não tóxicas em trabalho anterior do GRP (RODRIGUES FILHO et. al., 2007) A Figura 34 apresenta a viabilidade celular das membranas baseada na técnica MTT.

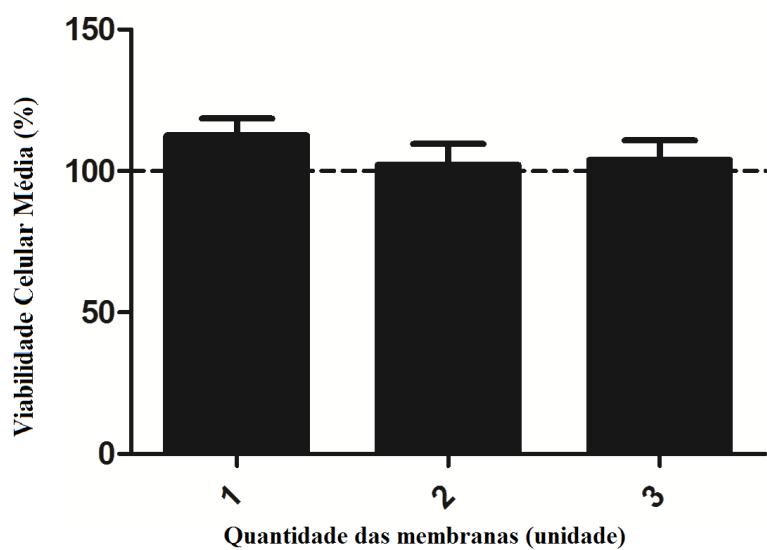


Figura 35 - Resultado de Citotoxicidade.

A partir do gráfico da Figura 33, observa – se que as membranas assimétricas II possuem comportamento não tóxico. Os números 1, 2 e 3, vistos no eixo x do gráfico, referem – se a diferentes concentrações de membranas colocadas em contato com as células de linhagem fibroblástica. Os testes foram realizados com MB-90Snap e MB-60Snap simultaneamente, por serem realizadas com o mesmo sistema de solvente. A variação dessa concentração não compromete o comportamento não tóxico do sistema, mostrando a viabilidade do uso das membranas de triacetato de celulose para liberação controlada de fármacos.

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES

O bagaço de cana – de – açúcar deslignificado apresentou $0,41 \pm 0,007$ % de lignina e $88 \pm 1,98$ % de celulose, mostrando o seu potencial como fonte alternativa de celulose.

O acetato de celulose produzido a partir do bagaço de cana – de – açúcar apresentou GS de $2,80 \pm 0,09$, classificando o como triacetato de celulose. O material produzido possui 112.640 g mol⁻¹. A partir das análises de TGA e DSC, observou – se que o TAC produzido apresenta comportamento térmico semelhante aos de TAC disponíveis na literatura.

As microscopias mostraram as diferentes morfologias das membranas obtidas a partir das formulações utilizadas. As diferenças morfológicas exercem influência no comportamento térmico das membranas, o que foi observado nas análises de primeira e segunda varredura no DSC, influenciando nos valores de entalpia de fusão e cristalização.

As análises de segunda varredura de DSC mostraram a interação ocorrida entre o polímero e os fármacos. Ao serem adicionadas ambas as drogas, provocou – se uma diminuição no valor da Tg das membranas, fato mais acentuado para o naproxeno, devido ao seu caráter lipossolúvel. A sua estrutura apresenta grupos carboxílicos que se ligam fortemente com os grupos hidroxilas do triacetato de celulose, formando ligações de hidrogênio. Essa diminuição no valor da Tg mostra que o fármaco realmente foi incorporado e está interagindo com a matriz polimérica.

Os resultados do Índice de Intumescimento (Ii) mostraram que as matrizes poliméricas intumescem pouco. O Ii exerce grande influência na cinética de liberação dos fármacos e na escolha do modelo cinético mais adequado ao sistema. Para matrizes de acetato celulose, o modelo de Higuchi, que segue a Lei de Fick, é o mais apropriado.

Os dados da liberação para o naproxeno foram 8, 50 e 25 % a partir das membranas simétricas, assimétricas I e assimétricas II, respectivamente. A doxiciclina apresentou teor de liberação de 14 e 80 % a partir das membranas simétricas e assimétricas, respectivamente.

Os valores dos coeficientes de difusão obtidos comprovaram a importância que as morfologias das membranas e as características dos fármacos exercem em sistemas de liberação controlada de fármacos.

O teste de citotoxicidade revelou que as membranas assimétricas II, até então desconhecidas nas práticas de SLC, não são tóxicas.

Capítulo 5 – Conclusões

Todos os resultados mostraram a viabilidade do uso de membranas de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana – de – açúcar como matrizes de liberação controlada de fármacos.

Um dos desafios da pesquisa farmacêutica é buscar o desenvolvimento de novos produtos agregando sustentabilidade e qualidade, e esse trabalho mostrou o potencial de um resíduo agroindustrial para a aplicação no setor farmacêutico.

- Produção e caracterização de nanopartículas de triacetato de celulose.
- Estudo da cinética de liberação *in vitro* e *in vivo* de doxiciclina e naproxeno a partir das nanopartículas produzidas.
- Estudo das membranas de triacetato de celulose já produzidas na aplicação de revestimento de comprimidos e/ ou cápsulas na forma de bioadesivos.

CAPÍTULO 7 - REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Capítulo 7 – Referência Bibliográfica

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas – NBR 7730- Pasta celulósica - Determinação da viscosidade em solução de cuproetilenodiamina (CUEN) com viscosímetro do tipo capilar.

Agência de Informação Embrapa, disponível no site:
<http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/cana-de-acucar/Abertura.htmL>.
Acesso realizado dia 29/05/2012.

ALLINGER, N.L., CAVA, M.P., JONGH, D.G., LEBEL, N.A., Química Orgânica, 2 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1978.

AMARAL, M. H. A. R., Estudo do naproxeno em formas de aplicação cutânea. Dissertação de Mestrado. Universidade do Porto, Porto, 1997.

AULTON, M. E., Delineamento de formas farmacêuticas, Artmed, Porto Alegre, 2005.

BHARGAVA, H.N., GARG, A., GUPTA, M., Effect of formulation parameters on the release characteristics of propranolol from asymmetric membrane coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67, 725–731, 2007.

BLAKE, J.D., MURPHY, P.T., RICWRDS, G.N., Isolation and *a/b* classification of hemicelluloses, *Carbohydrate Research*, 16, 49 – 57, 1970.

CARRANZA, Jr. F. A., SAGLIE, F. R., Glickman's Clinical Periodontology, W.B. Saunders, New York, 1990.

CERQUEIRA, D.A., RODRIGUES FILHO, G., MEIRELES, C.S., Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. *Carbohydrate Polymer*, 69, 579–582, 2007.

CERQUEIRA, D.A., VALENTE, A.J.M., RODRIGUES FILHO, G., BURROWS, H.D., Synthesis and properties of polyaniline – cellulose acetate blends: the use of

Capítulo 7 – Referência Bibliográfica

sugarcane bagasse waste and the effect of the substitution degree, *Carbohydrate Polymer*, 78, 402–408, 2009.

CERQUEIRA, D.A., VALENTE, A.J.M., RODRIGUES FILHO, G., CARVALHO, R.A., Caracterização do acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por ^1H -RMN, *Polímeros*, 20, 85 – 91, 2010.

Companhia Nacional de Abastecimento. Acompanhamento de safra brasileira : cana-de-açúcar, terceiro levantamento, dezembro/2011 - Companhia Nacional de Abastecimento/ CONAB 2011, Brasília.

CONLEY, R., GUPTA, S. K., SATHYAN, G., Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS*), an advanced oral delivery form, *Current Medical Research and Opinion*, 22, 1879 – 1892, 2006.

CRUZ, A. C., Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para produção de matrizes de liberação controlada de drogas. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.

CRUZ, A. C., MEIRELES, C. S., RIBEIRO, S. D., RODRIGUES FILHO, G., ASSUNÇÃO, R. M. N., CERQUEIRA, D. A., ZENI, M., POLETTI, P., Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados, *Química Nova*, 34, 385-389, 2011.

D'ALMEIDA, M. L. O., *Celulose e papel- Tecnologia de fabricação da pasta celulósica*. São Paulo, IPT, 1988.

EDGAR, K. J., BUCHANAN, C. M., DEBENHAM, J. S., RUNDQUIST, P. A., SILLER, B. D., SHELTON, M. C., TINDALL, D., Advance in cellulose ester performance and application, *Progress Polymer Science*, 26, 1605- 1688, 2001.

EVANGELISTA, R.C. Tecnologia Farmacêutica para Produção de Medicamentos de Liberação Controlada. In: Encontro Técnico Científico para as Indústrias Farmacêuticas e Cosméticas, São Paulo: Racine Qualificação e Assessoria, 1998.

Farmacopéia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p.

FENGEL, D., WEGENER, G., Wood: Chemistry, Ultrastructure, Reactions. Walter De Gruyter Inc., Reprint edition, Berlin and New York, 1989.

FISCHER, S., THUMMLER, K., VOLKERT, B., HETTRICH, K., SCHMIDT, I., FISCHER, K., Properties and Applications of Cellulose Acetate. *Macromolecular Symposia*, 262, 89–96, 2008.

FRANCO, M. M., Aplicação de técnicas de análise espacial para a avaliação do potencial de produção de eletricidade a partir de sub-produtos da cana-de-açúcar no Estado de São Paulo. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

GERALDO, V. N. P., Filmes nanoestruturados contendo lipossomos para liberação controlada do ibuprofeno, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2008.

GURGEL, L. V. A., Mercerização e modificação química de celulose e bagaço de cana-de-acúcar com anidrido succínico e trietilenotetramina: Preparação de novos materiais quelantes para a adsorção de Pb(II), Cd(II), Cr(VI) e Cu(II). Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.

GUY, R. H., Current status and future prospects of transdermal drug delivery, *Pharmaceutical Research*, 13, 1765-1769, 1996.

HABERT, A. C., BORGES, C. P., NOBREGA, R., Processos de separação por membranas. 1^a edição, E-papers: Rio de Janeiro, 2006.

HE, J., ZHANG, M., CUI, S., WANG, S., High-quality cellulose triacetate prepared from bamboo dissolving pulp, *Journal of Applied Polymer Science* 113, 456–465, 2009.

- HOFFMAN, A. S., The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 132, 153 - 163, 2008.
- JOSHI, S.V.; RAO, A.V., Cellulose triacetate membranes for seawater desalination, *Desalination*, 51, 307-312, 1984.
- KALIA Y. N., GUY, R. H. Modeling transdermal drug release, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 159-172, 2001.
- 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, *Polymer Journal*, 17, 919–928, 1985.
- KASTELAN - KUNST, L., DANANIC, V., KUNST, B., KOSUTIC, K., Preparation and porosity of cellulose triacetate reverse osmosis membranes. *Journal of Membrane Science*, 109, 223 – 230, 1996.
- KNAUS, S., BAUER-HEIM, B., Synthesis and properties of anionic cellulose ethers: influence of functional groups and molecular weight on flowability of concrete, *Carbohydrate Polymers*, 53, 383-394, 2003.
- KLEMM, D., HEUBLEIN, B., FINK, H-P., BOHN, A., Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material, *Angewandte Chemie*, 44, 3358-3393, 2005.
- KORSMEYER, R.W., PEPPAS, N.A. Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems. In: ROSEMAN, T.J., MANSDORF, S.Z., (Eds.). *Controlled release delivery systems*. New York: Marcel Dekker Inc., 77-90, 1981.
- KORSMEYER, R.W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 15, 25-35, 1983.

LIMA, S. R., OLIVEIRA, G. S., MORAIS, S. A. L., NASCIMENTO, E. A., CHANG, R., Estudos dos constituintes moleculares, extractivos voláteis e compostos fenólicos da madeira de candeia – *Moquinia polymorpha* (LESS.) DC, *Ciência Florestal*, 17, 145 – 155, 2007.

LOPES, C. M., LOBO, J. M. S., COSTA, P., Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41,143 154, 2005.

LUCAS, E. F., SOARES, B. G., MONTEIRO, E. E. C., Caracterização de Polímeros – Determinação de peso molecular e análise térmica, E – papers, Rio de Janeiro, 2001.

LYRA, M. A. M, SOBRINHO, J. L. S., BRASILEIR , M. T., LA ROCA, M. F., BARRAZA, J. A., VIANA, O. S., ROLIM-NETO, P. J., Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos, *Latin American Journal of Pharmacy*, 26, 784-93, 2007.

MA, D., McHUGH, A. J., The interplay of phase inversion and membrane formation in the drug release characteristics of a membrane-based delivery system, *Journal of Membrane Science*, 298, 156–168, 2007.

MA, D., McHUGH, A. J., The interplay of membrane formation and drug release in solution-cast films of polylactide polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 388, 1–12, 2010.

MARTIN A. N. Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences, 4th ,Ed. Lea & Febiger, USA 1993.

MEIER, M. M., Filmes de acetato de celulose/poli (caprolactona triol): Diagrama de fases, propriedades térmicas, Mecânicas e controle da permeação de um Fármaco modeloTese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

MEIER, M. M., KANIS, L. A., SOLDI, V., Characterization and drug permeation profile of microporous and dense cellulose acetate membranes: Influence of plasticizer and pore- forming agent, *International Journal of Pharmaceutics*, 278, 99–110, 2004.

MEIRELES, C. S., RODRIGUES FILHO, G., FERREIRA – JUNIOR, M. F., CERQUEIRA, D. A., ASSUNÇÃO, R. M. N., MUNDIM, E. A., POLETTO, P., ZENI, M., Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed, *Carbohydrate Polymers*, 80, 954 – 961, 2010.

MEIRELES, C. S., Síntese e caracterização de membranas assimétricas de acetato de celulose obtido a partir da celulose do caroço de manga e do jornal, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

MORAIS, S. A. L., NASCIMENTO, E. A., MELO, D. C. Análise da madeira de *Pinus Oocarpa* parte I: Estudo dos constituintes macromoleculares e extractivos voláteis, *Revista Arvore*, 29, 461-470, 2005.

MOUSTAFINE, R. I., ZAHAROV, I. M., KEMENOVA, V. A., Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit E PO/Eudragit L 100-55 interpolyelectrolyte complexes, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 26–36, 2006.

NARISAWA, S., YOSHINO, H., HIRAKAWA, Y., NODA, K., Porosity-controlled ethylcellulose film coating. III. Application of porous ethylcellulose film coating to capsule type controlled release preparation of theophylline. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42, 1485-1490, 1994.

NASCIMENTO, B., Síntese e caracterização do sulfato de acetato de celulose, obtido do bagaço de cana-de-açúcar, para aplicação como aditivo na construção civil Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.

- NASCIMENTO, B., RODRIGUES FILHO, G., FRIGONI, E. S., SOARES, H. M., MEIRELES, C. S., CERQUEIRA, D. A., VALENTE, A. J. M., CARVALHO, R. A., ASSUNÇÃO, R. M. N., MOTTA, L. A. C. Application of cellulose sulfoacetate obtained from sugarcane bagasse as additive in mortars. *Journal of Applied Polymer Science*, 124, 510-517, 2012.
- PANDEY, A., SOCCOL, C. R., NIGAM, P., SOCCOL, V. T., Biotechnological potential of agro-industrial residues. I: sugarcane bagasse. *Bioresource Technology*, 74, 69 – 80, 2000.
- PANDEY, K. K.; PITMAN, A. J., FTIR studies of the changes in wood chemistry following decay by -rot and white-rot fungi, *International Biodeterioration & Biodegradation*, 52, 151-160, 2003.
- PEPPAS, N.A., SAHLIN, J.J., A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 57, 2, 169- 172, 1989.
- PEZZINI, B. R., SILVA, M. A. S., FERRAZ, H. G., Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados *Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas*, 43, 491 – 502, 2007.
- PULEO, A. C., PAUL, D. R., KELLEY, S. S., The Effect of Degree of Acetylation on Gas Sorption and Transport Behavior in Cellulose-Acetate, *Journal of Membrane Science*, 47, 301-332, 1989.
- RABELO, S. C. Avaliação de desempenho de pré-tratamento com peróxido de hidrogênio alcalino para a hidrólise enzimática de bagaço de cana-de-açúcar. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- RAVAL, J. P., NAIK, D. R., AMIN, K. A., PATEL, P.S., Controlled-release and antibacterial studies of doxycycline-loaded poly(e-caprolactone) microspheres, *Journal of Saudi Chemical Society*, DOI: 10.1016/j.jscs.2011.11.004, 2011.

Capítulo 7 – Referência Bibliográfica

REN, J. L., SUN, R. C., LIU, C. F., CAO, Z. N., LUO, W., Acetylation of wheat straw hemicelluloses in ionic liquid using iodine as a catalyst, *Carbohydrate Polymers*, 70, 406 - 414, 2007.

RITGER, P., PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *Journal of Controlled Release*, 5, 37-42, 1987.

RODRIGUES FILHO, G., CRUZ, S.F., PASQUINI, D., CERQUEIRA, D.A., PRADO, V.D., ASSUNÇÃO, R.M.N., Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. *Journal of Membrane Science*, 177, 225–231, 2000.

RODRIGUES FILHO, G., SILVA, R. C., MEIRELES, C. S., ASSUNÇÃO, R. M. N., OTAGURO, H., Water flux through blends from waste materials: Cellulose acetate (from sugar cane bagasse) with polystyrene (from plastic cups), *Journal of Applied Polymer Science*, 96, 516-522, 2005.

RODRIGUES FILHO, G., TOLEDO, L.C., CERQUEIRA, D.A., ASSUNÇÃO, R.M.N., MEIRELES, C.S., LUGÃO, A.B., ROGERO, S.O., OTAGURO, H., Water flux, DSC, and cytotoxicity characterization of membranes of cellulose acetate produced from sugar cane bagasse, using PEG 600, *Polymer Bulletin*, 59, 73–81, 2007.

RODRIGUES FILHO, G., MONTEIRO, D. S., MEIRELES, C. S., ASSUNCAO, R. M. N., CERQUEIRA, D. A., BARUD, H. S., RIBEIRO, S. J. L., MESSADEQ, Y., Synthesis and characterization of cellulose acetate produced from recycled newspaper, *Carbohydrate Polymers*, 73, 74-82, 2008.

RODRIGUES FILHO, G., TOLEDO, L.C., SILVA, L.G., ASSUNÇÃO, R.M.N., MEIRELES, C.S., CERQUEIRA, D.A., RUGGIERO, R., Membranes of cellulose triacetate produced from sugarcane bagasse cellulose as alternative matrices for doxycycline incorporation. *Journal of Applied Polymer Science*, 113, 3544–3549, 2009.

SACCO, A.P., Caracterização e estudo do comportamento térmico de ligninas extraídas de bagaço de cana-de-açúcar e dos resíduos sólidos urbanos, Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2008.

SALIBA, E. O. S., RODRIGUEZ, N. M., MORAIS, S. A. L., VELOSO, D. P. Ligninas-Métodos de obtenção e caracterização química, *Ciência Rural*, 31, 917-928, 2001.

SARMIENTO, C. R., Argamassa de cimento reforçada com fibras de bagaço de cana-de-açúcar e sua utilização como material de construção, Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1996.

SASSI, J. F., CHANZY, H., Ultrastructural aspects of the acetylation of cellulose, *Cellulose*, 2, 111-127, 1995.

SHAIKH, H.M., PANDARE, K.V., NAIR, G., VARMA, A.J., Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: novel use of residual hemicellulose as plasticizer, *Carbohydrate Polymer*, 76, 23–29, 2009.

SIEGEL, R. A., LANGER, R., Mechanistic studies of macromolecular drug release from macroporous polymers. Part II. Models for the slow kinetics of drug release, *Journal of Controlled Release*, 14, 153-167, 1990.

SILVA, A. C., Estudo da durabilidade de compósitos reforçados com fibras de Celulose, Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, Escola Politécnica, São Paulo, Brasil, 2002.

SILVA, R., HARAGUCHI, S. K., MUNIZ, E. C., RUBIRA, A. F., Aplicações de fibras lignocelulósicas na química de polímeros e em compósitos. *Química Nova*, 32, 661-671, 2009.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de compostos orgânicos. 7 ed. Livros Técnicos e Científicos, 2005.

SOBOLEV, I., Lignin model compounds. Nitric acid oxidation of 4-Methylguaiacol, *Journal of Organic Chemistry*, 26, 5080–5085, 1960.

SOLOMON, O. F.; CIUTĂ, I. Z, Anomalie de la viscosite des solutions de polyisoprene *cis*-1,4 à de faibles concentrations, *Journal of Applied Polymer Science*, 6, S59 – S61, 1962.

SOUZA, P. P., SILVA, G. G., AMARAL, L. O. F., O cotidiano é meio amorfo: Transição Vítreia – Uma abordagem para o ensino médio. *Química Nova na Escola*, 20, 21 – 25, 2004.

SPERLING, L. H., Introduction to Physical Polymer Science. 2^a Edição, ed. John Wiley & Sons, New York, 1992.

STEINMEIER, H. Acetate manufacturing, Process and Technology. *Macromolecular Symposia*, 208, 49-60, 2004.

SWARBRICK, J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare, England, 2007.

TAMILVANAN, S., Progress in the design of biodegradable polymer-based microspheres for parenteral controlled delivery of therapeutic peptide/protein In: Pharmaceutical Manufacturing Handbook, Gad, S. C. (ed.), John Wiley & Sons, New York, 2008.

TAHARA, K., YAMAMOTO, K., NISHIHATA, T. Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 133, 17-27, 1996.

TEJADO, A.; PEÑA, C.; LABIDI, J.; ECHEVERRIA, J. M.; MONDRAGON, I., Physico-chemical characterization of lignins from different sources for use in phenol-formaldehyde resin synthesis, *Bioresource Technology*, 98, 1655-1663, 2007.

THOMBRE, A.G., ZENTNER, G.M., HIMMELSTEIN, K.J., Mechanism of water transport in controlled porosity osmotic devices, *Journal of Membrane Science*, 40, 279–310, 1989.

VILLANOVA, J. C. O., SÁ, V. R. - “Excipientes: guia prático para padronização”, Pharmabooks, São Paulo, 2009.

VILLANOVA, J.C.O., ORÉFICE, R. L., CUNHA, A. S., Aplicações Farmacêuticas de Polímeros, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 20, 51-64, 2010.

VIEIRA, R. G. P., FILHO, G. R., MEIRELES, C. S., ASSUNÇÃO, R. M. N., VIEIRA, J. G., OLIVEIRA, G. S. Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose, *Carbohydrate Polymers*, 67, 182–189, 2007.

YILMAZ, L. E MCHUGH, A.J., Modelling of asymmetric membrane formation. I.critique of evaporation models and development of a diffusion equation formalism for the quench period, *Journal of Membrane Science*, 28, 287-310, 1986.

WADA, R., HYON, S.H., Ikada, Y., Kinetics of diffusion-mediated drug release enhanced by matrix degradation, *Journal of Controlled Release*, 37, 151-160, 1995.