



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Janainne Nunes Alves**

**Produção e caracterização de matrizes modelo de triacetatos de celulose obtidos da palha de milho e diacetato comercial para liberação controlada de naproxeno**

**Uberlândia-MG  
2015**

**Janainne Nunes Alves**

**Produção e caracterização de matrizes modelo de triacetatos de celulose obtidos da palha de milho e diacetato comercial para liberação controlada de naproxeno**

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

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Maria Nascimento  
Assunção

**Uberlândia-MG  
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

A474p  
2015

Alves, Janainne Nunes, 1982-

Produção e caracterização de matrizes modelo de triacetatos de celulose obtidos da palha de milho e diacetato comercial para liberação controlada de naproxeno / Janainne Nunes Alves. - 2015.

146 f. : il.

Orientadora: Rosana Maria Nascimento Assunção de.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Química.  
Inclui bibliografia.

1. Química - Teses. 2. Acetato de celulose - Teses. 3. Milho - Teses.  
I. Assunção, Rosana Maria Nascimento de. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

---

CDU: 54



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



Ata da defesa de TESE DE DOUTORADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química,  
do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia  
DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA, NÚMERO 43/PPQUI.

DATA: 04/12/2015

DISCENTE: Janainne Nunes Alves

MATRÍCULA: 11123QMI003

TÍTULO DO TRABALHO: Produção e caracterização de acetatos de celulose obtidos da palha de milho e diacetato de celulose comercial como matrizes modelo para liberação controlada de naproxeno.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Físico-Química de Macromoléculas e Coloides.

PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO: Preparação e caracterização de matrizes poliméricas micro/nanoparticuladas a partir de derivados celulósicos para a liberação controlada de princípios bioativos.

Às quatorze horas do dia quatro de dezembro do ano dois mil e quinze, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, no Bloco 51, Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Daniel Cerqueira, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Carla da Silva Meireles, da Universidade Federal do Espírito Santo, Antonio Carlos Ferreira Batista, da Faculdade de Ciências Integradas do Pontal, Harumi Otaguro, do Instituto de Química da UFU e Rosana Maria Nascimento de Assunção, orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Regulamentar nº 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(a) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em sequência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). 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(a) candidato(o). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será \_\_\_\_\_

MANTIDO.

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. 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 60 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 19 horas e 10 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Daniel Alves Cerqueira  
Prof. Dr. Daniel Cerqueira – UFTM

Prof. Dr. Antonio Carlos Ferreira Batista –  
FACIP/UFU

Carla da Silva Meireles  
Profª Dra. Carla da Silva Meireles – UFES  
  
Harumi Otaguro  
Profª Dra. Harumi Otaguro –  
IQUFU

Rosana M. N. de Assunção  
Professor(a) Orientador(a): Rosana Maria Nascimento de Assunção – IQUFU

“Não importam as circunstâncias e não importam as adversidades, por mais difícil que seja eu vou seguir em frente e vou reunir todas as forças para que eu me transforme cada vez mais na pessoa que eu decidir ser.”

Madre Teresa de Calcutá

## **Agradecimentos**

- A Deus por sempre guiar meus passos.
- À minha família pelo apoio e confiança.
- À professora Dra. Rosana Maria Nascimento Assunção, pela dedicação, paciência e apoio.
- Aos amigos da pós-graduação em química: Cléo, Franciele, Juliane, Joyce, Júlia, Leandro, Sabrina, Fernanda, por todas as contribuições na realização deste trabalho.
- Aos professores do Instituto de Química que tanto contribuíram com a minha formação.
- Ao técnico do laboratório multiusuário, Roni.
- Aos colaboradores do programa de Química da UFU-Pontal em Ituiutaba-MG: André, Regina, Wilson, Marcos e Patrícia.

## **Sumário**

Índice de figuras.....	9
Lista de abreviaturas .....	14
Resumo .....	16
Abstract.....	17
CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA .....	18
1.1 Palha de milho .....	19
1.2 Celulose e hemicelulose .....	19
1.3 Lignina .....	20
1.4 Acetato de celulose.....	21
1.5 Sistemas de liberação controlada de fármacos .....	22
1.6 Membranas poliméricas para uso em liberação controlada de fármacos .....	31
1.7 Micro e nanopartículas para uso em liberação controlada de fármacos.....	32
1.8 Naproxeno (NPX) .....	38
1.9 Voltametria de onda quadrada (SWV) para detecção de naproxeno (NPX).....	39
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS .....	43
2.1 Objetivo geral:.....	44
2.2 Objetivos específicos: .....	44
CAPÍTULO 3: PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	45
3.1 Caracterização da palha de milho.....	46
3.1.1 Deslignificação da palha de milho .....	46
3.1.2 Determinação dos componentes macromoleculares da palha de milho .....	46
3.1.2.1 Lignina Klason .....	46
3.1.2.2 Holocelulose.....	47
3.1.3 Determinação da massa molecular viscosimétrica da palha de milho purificada .....	48
3.1.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	51
3.2 Produção e caracterização dos acetatos de celulose.....	51
3.2.1 Síntese do triacetato de celulose (TAC-PM).....	51
3.2.2 Síntese do triacetato de celulose hidrolisado (TAC-PMH).....	52

3.2.3 Diacetato comercial (DAC-Rho).....	52
3.2.4 Determinação do grau de substituição (GS).....	53
3.2.5 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	53
3.2.6 Análise Termogravimétrica (TGA) .....	54
3.2.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	54
3.3 Produção e caracterização das membranas .....	54
3.3.1 Produção de membranas de acetato de celulose.....	54
3.3.2 Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV).....	55
3.3.3 Análise Termogravimétrica (TGA) .....	55
3.3.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	56
3.4 Produção e caracterização das partículas .....	56
3.4.1 Produção de partículas com álcool polivinílico (PVA).....	56
3.4.2 Produção de partículas com álcool polivinílico (PVA) modificadas morfologicamente pela adição de polietilenoglicol (PEG) ou água.....	57
3.4.3 Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV).....	58
3.4.4 Análise Termogravimétrica (TGA) .....	58
3.4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) .....	59
3.4.6 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	59
3.5 Avaliação da liberação de naproxeno.....	59
3.5.1 Preparo do fluido de simulação intestinal (FSI).....	60
3.5.2 Aplicação de modelos cinéticos de liberação controlada.....	61
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>62</b>
4.1 Caracterização da matéria prima .....	63
4.2 Caracterização do acetato de celulose comercial e dos acetatos de celulose produzidos a partir da celulose extraída da palha de milho .....	69
4.3 Caracterização e avaliação da cinética de liberação de Naproxeno (NPX) de membranas de acetato de celulose.....	73
4.3.1. Caracterização das membranas de acetato de celulose .....	73
4.3.2. Caracterização das membranas de acetato de celulose com Naproxeno (NPX) .....	79
4.3.3 Cinética de liberação controlada de NPX através das membranas DAC e TAC .....	87

4.3.3.1 Liberação controlada do Naproxeno em membranas de acetato de celulose quantificado por voltametria de onda quadrada .....	88
4.4 Caracterização e avaliação da cinética de liberação controlada de NPX a partir de micropartículas de acetato de celulose .....	95
4.4.1 Caracterização da micro/nanopartículas de acetato de celulose.....	95
4.4.2.Liberação controlada de Naproxeno em micropartículas de acetato de celulose quantificado por voltametria de onda quadrada. ....	112
CAPÍTULO 5: CONCLUSÃO.....	126
CAPÍTULO 6: TRABALHOS RESULTANTES DESTA TESE.....	130
CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFIA .....	132
ANEXO I.....	142
ANEXO II.....	146

## Índice de figuras

Figura 1: Representação da unidade monomérica de celulose [7].....	20
Figura 2: Unidades precursoras da lignina [10].....	21
Figura 3: Representação da síntese do acetato de celulose [14].....	22
Figura 4: Representação da liberação convencional de fármacos [18].....	23
Figura 5: (A) Representação do processo de difusão; (B) Representação do processo de degradação da matriz [23].....	26
Figura 6: Representação esquemática da secção transversal das morfologias de membranas [36]. .....	32
Figura 7: Representação dos modelos produzidos por: dissolução do fármaco na matriz (a), adsorção superficial do fármaco a nanocápsula (b) fármaco retido na matriz polimérica (c), fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na nanoesfera (d) [24]. .....	33
Figura 8: Esquema simplificado de uma molécula de surfactante.....	36
Figura 9: Representação da formação de micelas incorporadas com ativos farmacêuticos. ....	37
Figura 10: Fórmula estrutural do naproxeno. ....	38
Figura 11: Degradação oxidativa das unidades fenólicas da lignina [55]. .....	48
Figura 12: Esquema utilizado na determinação da massa molecular viscosimétrica [55].....	49
Figura 13: Esquema utilizado no preparo das micro/nanopartículas [64]. .....	57
Figura 14: FTIR da palha de milho bruta (PM) e palha de milho purificada. ....	67
Figura 15: Espectros na região do infravermelho para o material de partida e para acetatos de celulose da PM e comercial. ....	69
Figura 16: Curvas termogravimétricas: Triacetato de Celulose da palha de milho hidrolisado (TAC-PMH), Triacetato de Celulose da palha de milho (TAC-PM) e Diacetato de celulose da Rhodia (DAC-Rho). ....	72
Figura 17: Micrografias de MEV para a superfície das membranas simétricas e assimétricas isentas de NPX (1000x). ....	74
Figura 18: Micrografias de MEV de corte transversal das membranas simétricas e assimétricas isentas de NPX (2000x). ....	75
Figura 19: Curvas de DSC para as membranas de Triacetato de celulose (TAC-PM e TAC-PM hidrolisado) e Diacetato de celulose (DAC-Rhodia). ....	77
Figura 20: Curvas termogravimétricas das membranas preparadas com o TAC-PM, TAC-PMH e DAC-Rho. ....	78
Figura 21: Curvas de TGA das membranas assimétricas (a) sem NPX e (b) com NPX e membranas simétricas (c) sem NPX e (d) com NPX. ....	80
Figura 22: Curva de DSC para membranas simétricas de acetato de celulose: (a) incorporadas com NPX; (b) isentas de NPX. ....	82
Figura 23: Curvas de DSC para membranas assimétricas de acetato de celulose com e sem NPX: (a) incorporadas com NPX; (b) isentas de NPX. ....	83

Figura 24: Micrografias de MEV para a superfície das membranas simétricas e assimétricas incorporada com NPX (1000x).....	85
Figura 25: Micrografias de MEV do corte transversal das membranas simétricas e assimétricas incorporada com NPX (2000x).....	86
Figura 26: Proposta de mecanismo para a eletro-oxidação do NPX [50].....	88
Figura 27(a): Voltamogramas em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 63,5 mg da membrana AC-DAC-Sim. Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. (—) branco (antes da adição da membrana; (—) 1; (—) 2; (—) 4; (—) 6; (—) ; 8 (—) 10; (—) 12 h, e (b): Espectros de absorção do NPX em tampão fosfato 0,1 mol L <sup>-1</sup> (pH = 7,4) registrados em cubeta de quartzo com b = 1 cm em diferentes tempos.(—)1; (—) 2;(—) 4; (—)6; (—)8;(—); 10 (—) 12 h. Liberação pela membrana DAC- Rho SIM. ....	89
Figura 28: Curva de liberação controlada de NPX em função do tempo a partir de membranas de acetato de celulose simétricas e assimétricas (DAC-Rho).....	90
Figura 29: Liberação controlada de NPX: (a) TAC – PM Simétrica e (b) TAC – PM Assimétrica. ....	93
Figura 30: Micrografia de partículas produzidas com TAC-PM (30000x). ....	96
Figura 31: Micrografia de partículas produzidas com DAC-Rho não modificado (30000x). ....	97
Figura 32: Micrografia de MEV para partículas produzidas com: (a) TAC-PM modificadas com PEG e isentas de NPX, (b) DAC-Rho modificadas com PEG e isentas de NPX – (30000x). ....	98
Figura 33: Micrografias de MEV para as amostras de TAC-PM/NPX (10:1 m/m) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem modificação (a), com inserção de PEG (P) na formulação (b) e com a inserção de água (A) na formulação (c)- (30000x).....	99
Figura 34: Micrografias de MEV para as amostras de DAC-Rho/NPX (10:1 m/m) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem modificação (a) e com inserção de PEG (P) na formulação (b) – (30000x). ....	100
Figura 35: Micrografias de MEV para as amostras de DAC-Rho/NPX (2:1 m/m) (a), DAC-Rho/NPX (1:1 m/m) (b) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem modificação e DAC-Rho/NPX (2:1 m/m) PEG (c) e (d) DAC-Rho/NPX (1:1 m/m) PEG (30000x). ....	101
Figura 36: Micrografias de MEV para o TAC-PM (30000x). ....	103
Figura 37: Curvas de TGA das partículas produzidas com TAC-PM: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água. ....	104
Figura 38: TGA das partículas produzidas com DAC-Rho: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água.....	105
Figura 39: Curvas de DSC das partículas produzidas com TAC-PM: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água. ....	107
Figura 40: Curvas de DSC das partículas produzidas com DAC-Rho: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água. ....	110
Figura 41 (a): Voltamogramas de onda quadrada em tampão fosfato (pH = 7,4). Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. Concentrações de naproxeno: (—) 0; (—)	

0,01; (—) 0,025; (—) 0,050; (—) 0,075; (—) 0,100; (—) 0,250; (—) 0,500; (—) 0,750 e (—) 1,000 mmol.L <sup>-1</sup> ; e (b): Curva analítica para o NPX construída em meio de tampão fosfato (pH = 7,4) a 36,5 °C.....	113
Figura 42 (a): Voltamogramas de onda quadrada a 36,5 °C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 5,1 mg das micropartículas não-modificadas [10:1] m/m. Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. (—) branco; (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 10:1 em função do tempo.....	113
Figura 43 (a): Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 5,1 mg das micropartículas não-modificadas [2:1] (m/m). Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. (—) branco (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 2:1 em função do tempo.....	114
Figura 44 (a): Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 5,1 mg das micropartículas não-modificadas [1:1] (m/m). Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. (—) branco (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b) 1: Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas PVA 1:1 em função do tempo.....	115
Figura 45(a): Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 25,8 mg das micropartículas modificadas com PEG [10:1] (m/m). Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. (—) branco; (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX PEG 10:1 em função do tempo.....	116
Figura 46(a): Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 8,0 mg das micropartículas modificadas com PEG [2:1] (m/m) . Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. Branco (—); (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 2:1 (m/m) PEG em função do tempo.....	117
Figura 47(a): Voltamogramas a 36,5 °C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 5,0 mg das micropartículas modificadas com PEG [1:1] (m/m). Condições voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV e ΔEs = 2 mV. (—) branco; (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 1:1 (m/m) PEG em função do tempo.....	118
Figura 48: Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 10:1 (m/m) com adição de ÁGUA em função do tempo.....	118
Figura 49: Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas preparadas na proporção triacetato: NPX (10:1).....	119
Figura 50: Aplicação do modelo de Weibull para as partículas de TAC- PM/NPX (P) (a) e TAC-PM/NPX (A) (b). .....	121
Figura 51: Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas de DAC-Rho não modificadas, preparadas na proporção diacetato: NPX (10:1). .....	122

Figura 52: Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas de DAC-Rho modificadas com PEG, preparadas na proporção diacetato: NPX (10:1). ..... 124

## **Índice de tabelas**

Tabela 1: Teor dos componentes macromoleculares da palha de milho [68].....	64
Tabela 2: Dados obtidos na determinação da massa molar viscosimétrica média da celulose da palha de milho.....	65
Tabela 3: Atribuições das principais bandas de absorção no espectro na região do infravermelho para a palha de milho bruta e purificada.....	68
Tabela 4: Atribuições das principais bandas no FTIR do acetato de celulose.....	70
Tabela 5: Principais eventos térmicos observados nas curvas de DSC para membranas simétricas.....	83
Tabela 6: Principais eventos observados nas curvas de DSC das membranas assimétricas.....	84
Tabela 7: Estudo cinético das membranas de DAC-Rho simétricas e assimétricas avaliadas por voltametria de onda quadrada e por espectroscopia na região do UV-visível.....	92
Tabela 8:Estudo cinético das membranas de TAC-PM simétricas e assimétricas avaliadas pela técnica de voltametria de onda quadrada.....	94
Tabela 9: Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com TAC-PM não-modificadas.....	108
Tabela 10: Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com TAC-PM modificadas pela adição de PEG.....	109
Tabela 11: Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com TAC-PM modificadas pela adição de água.....	109
Tabela 12: Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com DAC-Rho não-modificadas .....	111
Tabela 13: Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com DAC-Rho modificadas pela adição de PEG.....	111
Tabela 14: Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com DAC-Rho modificadas pela adição de água.....	111
Tabela 15: Estudo cinético das micropartículas de TAC pela técnica de voltametria de onda quadrada .....	120

## **Lista de abreviaturas**

PM: Palha de milho

MAPA: Ministério da Agricultura pecuária e Abastecimento

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Tg: Temperatura de transição vítreia

O/A: Emulsão óleo/água

A/O: Emulsão água/óleo

PVA: Álcool polivinílico

SWV: Voltametria de onda quadrada

NPX: Naproxeno

TAC: Triacetato

DAC: Diacetato

TAC-PM: Triacetato produzido com a palha de milho

TAC-PMH: Triacetato produzido com a palha de milho hidrolisado

DAC-Rho: Diacetato Rhodia

Rho: Rhodia

GS: Grau de substituição

FTIR: Espectro de infravermelho com transformada de Fourier

%GA: Porcentagem do grau de acetilação

TGA: Análise termogravimétrica

DSC: Calorimetria exploratória diferencial

MEV: Microscopia eletrônica de varredura

PEG (P): Polietilenoglicol

FSI: Fluido de simulação intestinal

ASS: Membrana assimétrica

SIM: Membrana simétrica

HPLC: Cromatografia líquida de alta resolução

MM: Massa molar

P – F: Polímero- Fármaco

A: Água

P: PEG

## **Resumo**

Neste trabalho o acetato de celulose produzido através da acetilação homogênea da celulose extraída da palha de milho, foi empregado na produção de sistemas modelos para liberação controlada de Naproxeno, na forma de membranas e micropartículas. O diacetato de celulose comercial foi empregado como material padrão na produção de membranas e micropartículas. Os triacetatos de celulose hidrolisado e não hidrolisado produzidos a partir da palha de milho apresentaram graus de substituição de  $2,53 \pm 0,16$  e  $2,79 \pm 0,35$  respectivamente. As membranas foram produzidas utilizando a formulação acetato/solvente/naproxeno para membranas simétricas e acetato/solvente/água/naproxeno para membranas assimétricas. Os materiais foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura, calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria, e posteriormente foi avaliada a cinética de liberação do fármaco. O processo de hidrólise para obtenção do triacetato da palha de milho prejudicou a estabilidade física das matrizes produzidas com este derivado, que se apresentaram extremamente frágeis e quebradiças, se tornando inadequadas ao uso em sistemas de liberação controlada. Os ensaios de liberação foram realizados com os sistemas triacetato não hidrolisado e diacetato comercial, e a porcentagem de naproxeno liberado foi obtida por voltametria de onda quadrada. Para ambos os polímeros, as membranas assimétricas apresentaram maior porcentagem acumulada de fármaco liberado comparativamente as membranas simétricas. As membranas assimétricas de diacetato atingiram cerca de 80% de liberação e esta liberação chegou a 30% para membranas simétricas. Na preparação das micropartículas foram adotadas as formulações acetato/solvente/naproxeno e acetato/solvente/agente formador de poros/naproxeno. Como solventes foram utilizados o diclorometano para o triacetato e o dioxano para o diacetato comercial, como agentes formadores de poros foram inseridos nas formulações o polietilenoglicol e a água. Foram preparados sistemas com diferentes concentrações de naproxeno na proporção m/m acetato:fármaco 10:1, 2:1 e 1:1. As análises térmicas mostraram que a melhor composição do sistema polímero/fármaco foi 10:1 m/m, uma vez que não aparecem picos de fusão do fármaco demonstrando que o fármaco está molecularmente disperso na matriz polimérica. O modelo cinético de liberação do fármaco é predominante de solução difusão. As partículas produzidas com triacetato apresentaram uma liberação do fármaco superior à das partículas produzidas com diacetato comercial, onde as partículas produzidas com diacetato apresentaram uma liberação média de 2%, enquanto as partículas produzidas com triaceato modificadas atingiram cerca de 25% de liberação, caracterizando diferenças na interação entre os acetatos e o fármaco, além de maior rigidez das partículas produzidas com diacetato comercial. As modificações com polietilenoglicol e água nas partículas com triacetato elevaram a liberação de naproxeno, a liberação das partículas modificadas chegou a ser 13% superior a liberação das partículas não-modificadas. Os resultados apresentados mostram que as modificações morfológicas nos sistemas de liberação controlada são eficazes considerando o aumento na porcentagem de liberação do fármaco.

**Palavras-chave:** Palha de milho, acetato de celulose, membranas, micropartículas, liberação controlada de fármacos, voltametria de onda quadrada, naproxeno.

## Abstract

In this work the cellulose acetate produced by homogeneous acetylation of cellulose extracted from corn stover was used to produce model systems for controlled release of Naproxen in the form of membranes and microparticles. The commercial cellulose diacetate was used as standard material in the production of membranes, and microparticles. The triacetates hydrolyzed and unhydrolyzed cellulose produced from corn stover presented degree of substitution of  $2.53 \pm 0.16$  and  $2.79 \pm 0.35$  respectively. The membranes were produced using the formulation acetate / solvent/naproxen to symmetric membranes acetate/solvent/water/naproxen for asymmetric membranes. The materials were characterized by scanning electron microscopy, differential scanning calorimetry and thermogravimetry, and was later evaluated the drug release kinetics. The hydrolysis process for obtaining corn straw triacetate impaired physical stability of the matrices produced with this derivative, which showed extremely fragile and brittle, making it unsuitable for use in controlled release systems. The release assays were performed with unhydrolyzed triacetate and commercial systems diacetate and the percentage of naproxen released was obtained by square wave voltammetry. For both polymers, the asymmetric membranes had higher cumulative percentage of drug released as compared to symmetric membranes. Asymmetric membranes diacetate reached about 80% release and that release was 30% to symmetric membranes. In the preparation of the microparticles were taken formulations acetate/solvent/naproxen acetate/solvent/pore forming agent/naproxen. As solvents were used as dichloromethane for dioxane triacetate and diacetate for commercial as pore formers were inserted in formulations polyethylene glycol and water. Systems were prepared with different concentrations of naproxen in the ratio w/w acetate:drug 10:1, 2:1 and 1:1. The thermal analysis showed that the improved composition of the system polymer/drug was 10:1 w/w, since the drug does not appear melting peaks showing that the drug is molecularly dispersed in the polymer matrix. The kinetic model of drug release is broadcast solution. The particles produced with triacetate showed a release exceeding drug the particle produced commercially diacetate, where particles produced diacetate had a mean release of 2%, while the particles produced with modified triacetate reached about 25% release, featuring differences the interaction between the transparencies and the drug as well as increased stiffness of the particles produced with commercial diacetate. Modifications to polietilenoglicol and water in the particles with triacetate increased the release of naproxen, the release of the modified particles became 13% more than the release of the non-modified particles. The results show that the morphological changes in the controlled release systems are effective considering the increase in the percentage of drug release.

**Key words:** Corn straw, cellulose acetate, membranes, micro particles, drug delivery, square wave voltammetry, naproxen.

# **CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA**

## **1.1 Palha de milho**

A palha de milho (PM) constitui um resíduo agroindustrial obtido em culturas de milho, onde o produto é destinado principalmente à alimentação. De acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) a produção brasileira de milho foi de 71,1 milhões de toneladas em 2012, valor que superou a produção do ano anterior em 27,7% [1]. Em 2013, a produção nacional de milho chegou a 80 milhões de toneladas e Minas gerais é o terceiro maior produtor de milho no país [2]. Estudos das projeções de produção do cereal, indicam que a produção brasileira de milho deverá atingir 88,5 milhões de toneladas na safra 2015/2016, superando os 85,5 milhões de toneladas produzidos na safra 2014/2015 [3].

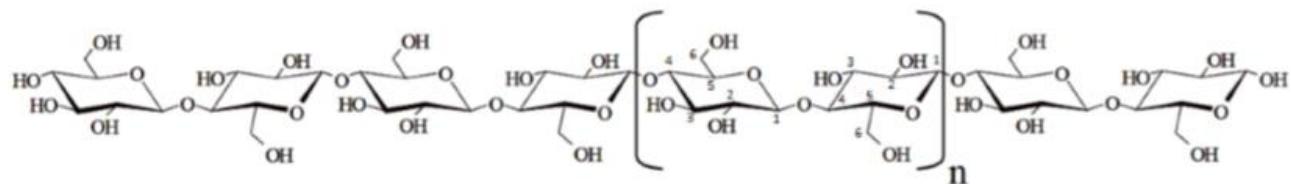
A elevada produção de milho implica em grandes quantidades de palha de milho, cujo principal destino é a forragem do solo, atuando como adubo, porém, grande parte é lançada ao meio ambiente. E este descarte indiscriminado de resíduos agroindustriais gera preocupação, pois, embora se tratem de produtos biodegradáveis é necessário um tempo mínimo para que sejam mineralizados, constituindo-se numa fonte de poluentes ambientais [4].

Este resíduo agroindustrial possui cerca de 41% de celulose, 0,4 % de lignina e 58% de hemicelulose, tornando-se uma fonte lignocelulósica adequada à produção de derivados celulósicos e etanol de segunda geração [5].

## **1.2 Celulose e hemicelulose**

A celulose, cuja representação se encontra na figura 1, é o polímero natural de maior ocorrência no mundo, sua estrutura pode ser classificada em três níveis organizacionais. O primeiro nível é definido pela sequência de resíduos  $\beta$ -D-glicopiranosídicos unidos por ligações covalentes, formando o homopolímero de anidroglicose com ligações  $\beta$ -D ( $1 \rightarrow 4$ ) glicosídicas, com fórmula geral  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . O segundo nível descreve a conformação molecular, isto é, a organização espacial das unidades repetitivas, e é caracterizado pelas distâncias das ligações e

respectivos ângulos, e pelas ligações de hidrogênio intramoleculares. O terceiro nível define a associação das moléculas formando agregados com uma determinada estrutura cristalina. Estas características conferem elevada resistência à tensão, tornando a celulose insolúvel em água [6].



**Figura 1:** Representação da unidade monomérica de celulose [7].

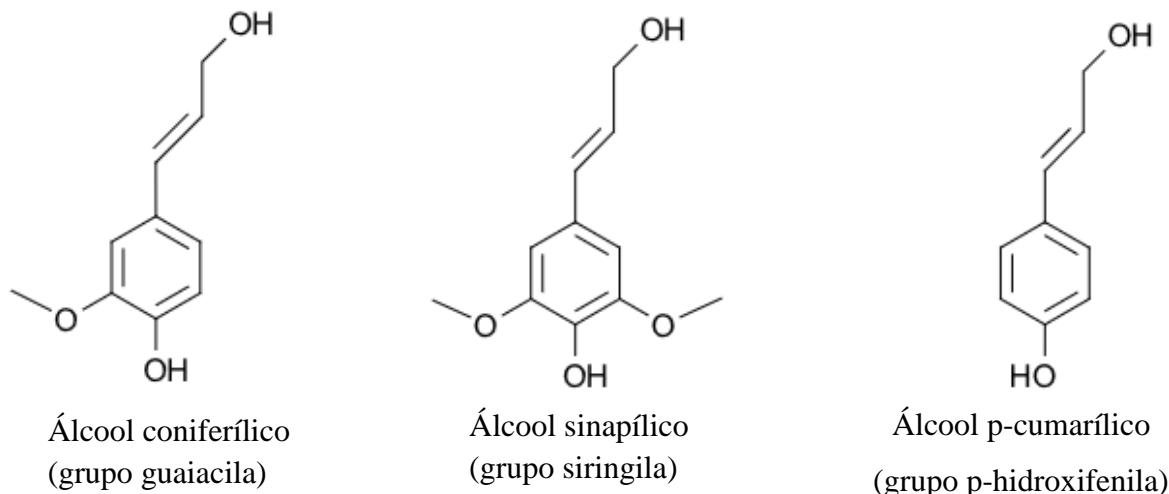
As ligações de hidrogênio são responsáveis pela manutenção da estrutura da celulose e as interações intermoleculares promovem a rigidez da fibra de celulose, pois as moléculas de celulose se alinharam, formando microfibrilas, que formam as fibrilas, que se ordenam originando as sucessivas paredes da fibra. No entanto, a celulose pode apresentar uma configuração ordenada, rígida e inflexível (celulose cristalina) em algumas áreas e outras áreas de estruturas flexíveis (celulose amorfica), gerando alterações em seu comportamento físico [8]. As estruturas química e física da celulose a tornam um material altamente suscetível a reações.

Hemiceluloses são heteropolissacarídeos complexos compostos por D-glucose, D-galactose, D-manoze, D-xiloze, L-arabinose, ácido D-glucurônico e ácido 4-o-metil-glucurônico. As hemiceluloses são mais suscetíveis à hidrólise ácida do que a celulose, pois apresentam maior acessibilidade aos ácidos minerais usados como catalisadores. Tal reatividade é atribuída ao caráter amorfó destes polissacarídeos. E suas estruturas apresentam-se mais semelhantes à estrutura da celulose do que a lignina, apresentada adiante [9].

### 1.3 Lignina

A lignina é um heteropolímero amorfó que consiste em três diferentes unidades de fenilpropanos: álcool *p*-cumálico, álcool coniferílico e álcool sinapílico, conforme ilustrado na figura 2. A estrutura da lignina não é homogênea, apresenta regiões amorfas e estruturas globulares. A composição e a organização dos constituintes da lignina variam de uma espécie para

outra, dependendo da matriz de celulose-hemicelulose. No processo de hidrólise enzimática dos materiais lignocelulósicos, a lignina atua como uma barreira física para as enzimas que podem ser irreversivelmente capturadas pela lignina e, consequentemente, influenciar na quantidade de enzima requerida para a hidrólise, assim como dificultar a recuperação da enzima após a hidrólise. A lignina confere rigidez à parede celular [8].



**Figura 2:** Unidades precursoras da lignina [10].

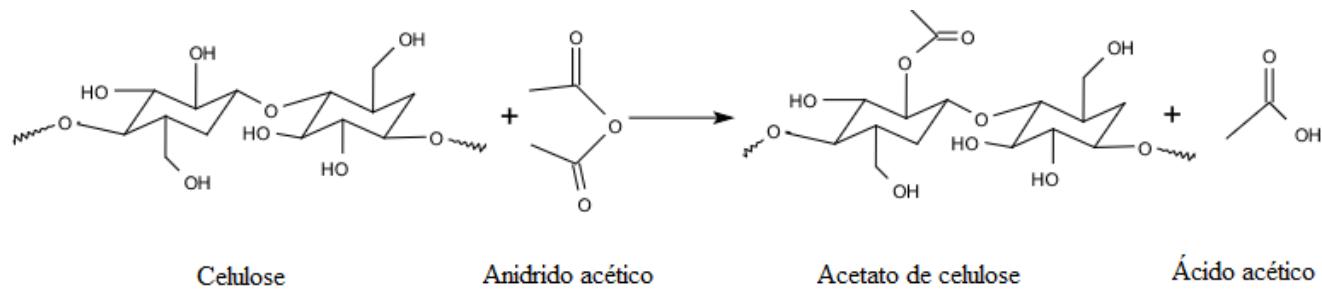
## 1.4 Acetato de celulose

O acetato de celulose é formado através da acetilação dos grupos hidroxila das unidades de glicose, que resulta em diferentes graus de substituição, gerando produtos mono, di e triacetilados [11]. Este derivado celulósico tem se tornado um material promissor nas áreas biomédica e farmacêutica, devido às suas propriedades como neutralidade, capacidade de formação de filmes e baixo custo de obtenção.

O acetato de celulose pode ser usado em processos de separação por membranas, tais como hemodiálise, nanofiltração e osmose inversa, matrizes para libertação controlada de fármacos, sensores e proteção de filmes ópticos, separação de gases e preparação de filmes de alumina. Além disso, blendas de acetato de celulose e polianilinas têm sido usadas no desenvolvimento de

dispositivos eletrônicos. Os derivados acetilados da celulose podem ser produzidos por dois tipos diferentes de reações de acetilação: homogênea e heterogênea. Ambas as reações, cuja representação se encontra na figura 3, ocorrem geralmente através do uso de ácido acético como solvente, anidrido acético como agente acetilante, e ácidos sulfúrico ou perclórico como catalisadores. O processo de acetilação permite a obtenção de materiais com diferentes graus de substituição (GS), que é o número médio de grupos acetila que substituem as hidroxilas por unidade glicosídica, que pode variar de zero (para a celulose) a 3 (para um material tri-substituído). O diacetato de celulose é obtido comercialmente através da desacetilação em meio ácido ou básico do triacetato de celulose ( $GS > 2,5$ ) [12].

O método heterogêneo de obtenção do acetato de celulose difere do método homogêneo pelo uso de um agente não-inchante, como o tolueno, que é responsável por manter a estrutura fibrosa da celulose. No método de acetilação homogêneo o agente não-inchante não é utilizado e a celulose é solubilizada no meio reacional [12, 13].



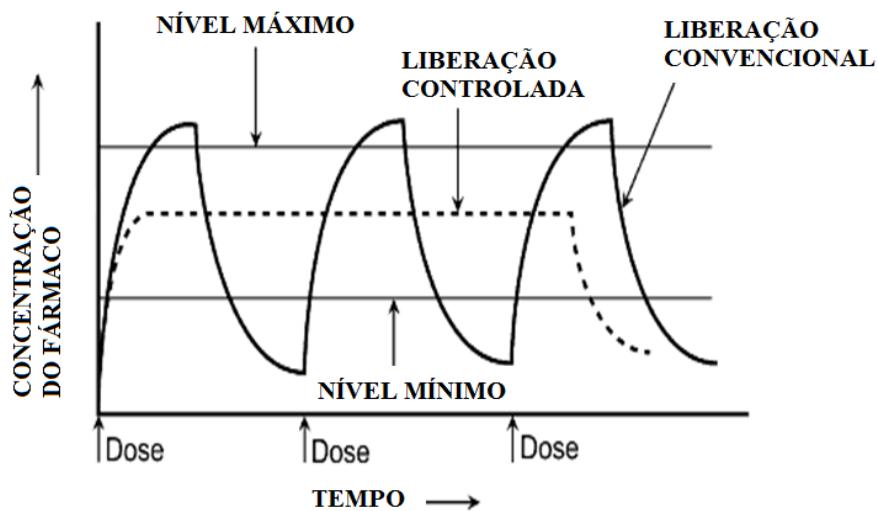
**Figura 3:** Representação da síntese do acetato de celulose [14].

## 1.5 Sistemas de liberação controlada de fármacos

A administração ideal de medicamentos requer que os sistemas de liberação de fármacos supram as dosagens adequadas do fármaco durante o período necessário para sua ação, apresentando pouca ou nenhuma ruptura na cinética de liberação [15]. O que torna recorrente a busca por melhores sistemas de liberação, onde os níveis terapêuticos sejam prolongados, estes, são os chamados sistemas de liberação controlada. Os sistemas de liberação controlada são

desenvolvidos com o intuito de melhorar a ação farmacológica, elevando a especificidade do processo e reduzindo os efeitos colaterais [16]. Sistemas convencionais de administração de fármacos promovem uma oscilação na concentração do fármaco ao longo da faixa terapêutica, ocasionando a ocorrência de picos que atingem um valor máximo (faixa tóxica) e posteriormente declinam (faixa subclínica), como pode ser observado na figura 4 [17].

Desta forma, os principais objetivos dos sistemas de liberação controlada de fármacos são manter a concentração do ativo constante, assegurar maior biodisponibilidade e reduzir os efeitos colaterais e quantidade de dosagens administradas pelo paciente.



**Figura 4:** Representação da liberação convencional de fármacos [18].

Matrizes poliméricas têm se tornado promissoras para aplicação em sistemas de liberação controlada. Estes sistemas devem vencer obstáculos impostos pelo próprio organismo, pois quantidades reduzidas do fármaco devem navegar por gradientes de pH, membranas protetoras, atravessar regiões hidrofílicas e hidrofóbicas, sobreviver a uma variedade de metabólicos e proteínas transportadoras que modificam e excretam compostos estranhos, além de atravessar o plasma e o sistema linfático para então encontrar o sítio de ação [19,20]. Todos estes fatores tornam a seleção do polímero fundamental para um bom desempenho da matriz. Várias propriedades do material polimérico têm influência direta sobre a taxa de liberação do ativo a partir da matriz, as principais propriedades são descritas a seguir [21]:

a) Temperatura de transição vítreo ( $T_g$ ): é a temperatura na qual ocorre a transição do estado vítreo, onde o polímero se apresenta duro e quebradiço para o estado borrachoso (macio e flexível). A  $T_g$  está relacionada ao volume livre no interior do polímero, quanto maior for o volume livre, menor o valor da  $T_g$ . Um polímero tido como ideal para uso como veículo carreador de fármacos, tendo como referência somente a  $T_g$ , deve ser estável (no estado vítreo) fora do corpo humano e apresentar-se no estado borrachoso no interior do corpo humano.

b) Massa molecular: um aumento no peso molecular pode implicar em um polímero mais denso, com menor volume livre e consequentemente maior  $T_g$ .

c) Absorção de água: o aumento do teor de umidade leva a um aumento do volume livre devido à formação de interações de hidrogênio com cadeias poliméricas aumentando a distância entre cadeias poliméricas. O aumento do volume livre entre cadeias poliméricas resulta em redução da  $T_g$ , ao mesmo tempo, as diminuições das interações de hidrogênio entre a droga e o polímero levam à formação de mais sítios de ligação de hidrogênio para moléculas de água, resultando em diminuição da estabilidade física.

d) pH: o pH desempenha um papel importante, o processo de inchamento do polímero depende do pH do ambiente onde ele se encontra. Polímeros que contêm grupos ácidos como  $-COOH$  e  $-SO_3H$ , incham em meio básico, já polímeros que apresentam grupos básicos como  $-NH_2$  incham em pH ácido e, portanto, tornam-se instáveis no estômago.

e) Solubilidade: um polímero altamente solúvel em água, ou seja, que apresenta grupamentos hidrofílicos em sua estrutura molecular irá conduzir a um processo de liberação mais rápido e com maior liberação da droga, ocorrendo uma dependência entre o teor de liberação do fármaco e sua solubilidade.

f) Tamanho dos poros: quanto maior a porosidade do polímero, maior sua capacidade de absorção de água, o que eleva a taxa de liberação do fármaco.

g) Grupos químicos: polímeros com grupos volumosos em sua estrutura podem ser menos flexíveis, já que estes grupos podem ancorar a cadeia, dificultando sua movimentação. A presença de grupos volumosos e suas interações alteram a  $T_g$ . Quando presentes grupos laterais longos sem afinidade entre si na estrutura, as cadeias de polímeros separam-se entre si levando a um aumento

no volume livre. Já a presença de grupos polares na molécula intensificam as forças intermoleculares, aumentando a atração entre as cadeias, reduzindo o volume livre.

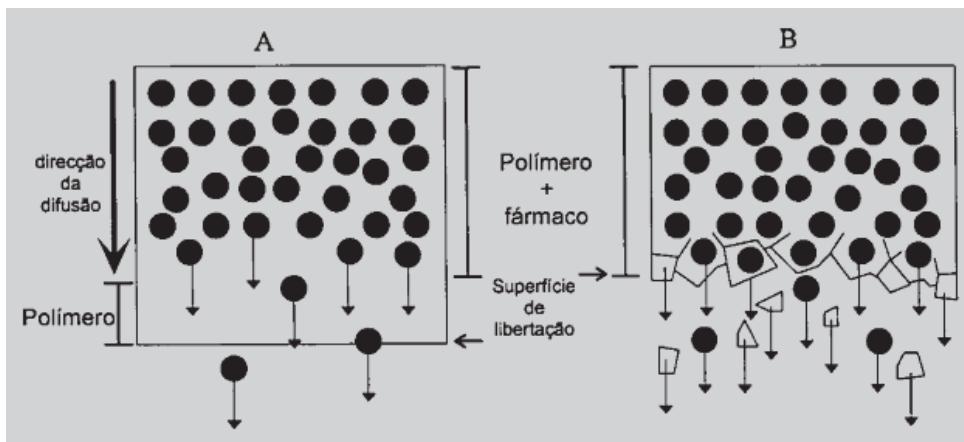
Polímeros naturais e sintéticos têm sido investigados quanto ao seu potencial para uso em sistemas de liberação controlada. Os polímeros naturais de modo geral, apresentam boas propriedades mecânicas e baixa toxicidade, no entanto, muitos polímeros sintéticos possuem boa flexibilidade no processo de síntese, além de excelente reprodutibilidade do processo. Os ésteres de celulose, como o acetato de celulose vêm sendo de grande relevância para os processos de liberação controlada e membranas deste éster já são utilizadas em sistemas de liberação controlada pela indústria farmacêutica [22].

A obtenção de um sistema de liberação controlada eficiente, além de um polímero com propriedades adequadas, está intimamente ligada aos fenômenos físicos de intumescimento, difusão e degradação da matriz.

Entende-se por difusão (figura 5 A) o processo no qual ocorre o transporte de matéria de um local para outro dentro de um mesmo sistema. Num processo de difusão, o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica ou incorporado em uma matriz polimérica. De maneira geral, a difusão ocorre da seguinte maneira: a água difunde-se para membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e após essa dissolução difunde-se para fora do polímero [23].

Os sistemas onde a liberação é controlada por erosão (figura 5 B) são preparados pela incorporação do fármaco em polímeros hidrossolúveis. A liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas por degradação envolve dois processos sequenciais, que são a difusão do meio para o interior da matriz com consequente dilatação e erosão que podem ocorrer de maneira simultânea até a completa desagregação das cadeias poliméricas (figura 5) [23,24].

Em ativos farmacêuticos com razoável solubilidade aquosa, a liberação ocorre por dissolução no meio de difusão e por dissolução a partir de partículas da forma farmacêutica que sofreram erosão. A liberação de fármacos solúveis a partir da matriz envolve o processo sequencial de difusão do meio para a matriz, hidratação e dilatação da matriz. Para fármacos muito solúveis na matriz a liberação é determinada principalmente pelo processo de difusão, mas para fármacos pouco solúveis, a liberação é controlada principalmente pelo processo de erosão [23,24].



**Figura 5:** (A) Representação do processo de difusão; (B) Representação do processo de degradação da matriz [23].

O processo de intumescimento é o processo onde 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. Por consequência, a difusão do fármaco é determinada pela velocidade de intumescimento do polímero [24,25,26].

A cinética de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas pode ser descrita através de modelos matemáticos. O primeiro modelo, designado por cinética de ordem zero baseia-se na liberação lenta do ativo farmacêutico a partir de matrizes que não se desagregam. Este modelo é expresso pela equação a seguir [27]:

$$M_t/M_\infty = k_0 t + b \text{ (equação 1)}$$

$M_t$ : quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo  $t$ ;

$M_\infty$ : quantidade total de fármaco liberada num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico em  $t=0$ ;

$k_0$ : constante cinética;

$b$ : quantidade inicial de fármaco na solução.

Em algumas situações a quantidade inicial de fármaco resulta de uma liberação imediata (“burst effect”) motivada ou pela liberação do fármaco existente na superfície do sistema matricial

ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema com consequente liberação controlada. Apresentam um perfil de liberação de ordem zero, onde se verifica 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. No entanto, este modo de liberação não foi completamente esclarecido e em muitos casos não se obtém sucesso no uso de equações modelo [24].

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. Este modelo pode ser aplicado com grande exatidão a matrizes unidimensionais pouco solúveis, que não apresentem capacidade de intumescimento significativa, como por exemplo, o acetato de celulose. As equações 2 e 3 representam a equação de Higuchi expressa como fração de massa liberada [24,26,27]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{D_t}{\pi r^2} \right)^{1/2} = kt^{1/2} \text{ quando } 0 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0,6 \quad (\text{equação 2})$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left( \frac{8}{\pi^2} \right) \exp \left( -\pi^2 \frac{D_t}{l^2} t \right) \text{ quando } 0,4 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 1,0 \quad (\text{equação 3})$$

Para as equações 2 e 3:

k: constante de liberação de Higuchi;

D: coeficiente de difusão;

l: espessura da membrana.

Korsmeyer *et al.* 1981, propôs um modelo onde ocorre uma difusão do fármaco (transporte Fickiano) controlada pelo relaxamento das cadeias poliméricas. Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo é igual a [27,28]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = ktn^2 + b \quad (\text{equação 4})$$

k: constante cinética;

t: tempo;

n: expoente de liberação.

A constante k incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo, e n caracteriza o mecanismo de liberação, de acordo com o valor assumido. A equação 4 é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte correspondente às leis de Fick, e outro referente aos fenômenos de inchamento e relaxamento da matriz [23,28,29].

Em 1989 Peppas e Sahlin, 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 [23,28,29].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^n + k_2 t^{2n} \text{ (equação 5)}$$

$k_1$  e  $k_2$ : representam constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana e do mecanismo de erosão/relaxamento;

$n$ : expoente de difusão Fickiana da preparação farmacêutica que apresente uma liberação modificada, qualquer que seja a sua forma.

Korsmeyer e Peppas também desenvolveram o modelo representado pela equação 6, em que  $a$  representa uma constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma de liberação controlada,  $n$  é o chamado expoente de liberação e  $M_t/M_\infty$  é a fração do fármaco liberado ao longo do tempo  $t$ . Os valores de  $n$  também foram analisados, sendo que para valores elevados de  $n$ , os sistemas de liberação ocorreram por processos não-Fickianos [28].

$$M_t/M_\infty = at^n \text{ (equação 6)}$$

Higuchi também desenvolveu modelos para liberação a partir de formas farmacêuticas constituídas por matrizes homogêneas esféricas e matrizes não homogêneas planas ou esféricas. Para o estudo de dissolução a partir de um sistema matricial plano heterogêneo, no qual a concentração do fármaco na matriz é inferior à sua solubilidade e a liberação ocorre por entre os poros da matriz, Higuchi sugeriu a seguinte equação [21]:

$$f_t = \sqrt{D\varepsilon(2C - \varepsilon C_s)C_s t} / \Gamma \text{ (equação 7)}$$

$f_t$ : quantidade de fármaco liberada no tempo t por unidade de superfície;

C: concentração inicial do fármaco;

$\varepsilon$ : porosidade da matriz;

$\Gamma$ : fator de tortuosidade do sistema capilar;

D: constante de difusão do fármaco no meio.

Modelos representados pela equação 7 assumem que estes tipos de sistema não são revestidos, nem as matrizes pelas quais são constituídos sofrem alterações significativas na presença de água [23].

Em casos onde o fármaco é dissolvido a partir de uma solução saturada (onde  $C_0$  é a concentração da solução) dispersa em matriz porosa, Higuchi propôs o modelo a seguir [30]:

$$M_t = \sqrt{2C_0\varepsilon Dt} / \pi\Gamma \text{ (equação 8)}$$

$M_t$ : quantidade de fármaco liberada no tempo t por unidade de superfície;

$C_0$ : concentração inicial do fármaco;

$\varepsilon$ : porosidade da matriz;

$\Gamma$ : fator de tortuosidade do sistema capilar;

D: constante de difusão do fármaco no meio.

De maneira geral o modelo de Higuchi pode ser resumido pela equação 9 [15,31,32]:

$$M_t = k_H t^{1/2} \text{ (equação 9)}$$

$k_H$ : constante de Higuchi;

$t^{1/2}$ : raiz quadrada do tempo;

$M_t$ : quantidade de fármaco liberada.

Assim, Higuchi descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo [15,23,30].

Backer-Lonsdale também desenvolveu uma equação para estudo da liberação de fármacos baseada nas considerações de Higuchi (equação 10) [23].

$$\frac{3}{2} \left( 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right) - \frac{M_t}{M_\infty} = kt \text{ (equação 10)}$$

$\frac{M_t}{M_\infty}$  : quantidade de fármaco liberado no tempo t;

k: constante de liberação;

t: tempo (horas).

A equação desenvolvida por Backer-Lonsdale é usada para descrever a liberação controlada de fármacos a partir de matrizes esféricas [23].

Weibull desenvolveu uma equação empírica que também é utilizada na compreensão dos processos de liberação de fármacos. Tal equação, pode ser aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas de dissolução, e é comumente aplicada nestes estudos. Quando aplicada à liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas a equação de Weibull exprime a fração cumulativa do fármaco (m) na solução ao tempo t [23]:

$$m = \exp[-\frac{t-T_i}{a}]^b \text{ (equação 11)}$$

a: define a escala temporal do processo;

T<sub>i</sub>: representa o intervalo de tempo antes do início do processo de dissolução ou de liberação (na maioria das vezes é igual a zero);

b: é o parâmetro de forma que caracteriza a curva como sendo exponencial (b=1), signóide (b>1) ou parabólica (b<1).

Os sistemas de liberação controlada podem apresentar formas diversificadas, dependendo da aplicação, como: membranas para dispositivos de liberação transdérmica, revestimento de comprimidos, matrizes poliméricas contendo o ativo farmacêutico para uso em implantes, géis, soluções, micro e nanopartículas para ingestão oral ou parenteral [15,32,33,34].

Neste trabalho foram aplicados os modelos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas, que se ajustam a materiais onde a liberação ocorre predominantemente por dissolução seguida por difusão, devido às características do acetato de celulose que possui baixa capacidade de inchamento. Nas partículas modificadas pela adição de agentes formadores de poros, foi utilizado

o modelo de Weibull, caracterizando maior contribuição da dissolução na forma de liberação do material [23,29].

## **1.6 Membranas poliméricas para uso em liberação controlada de fármacos**

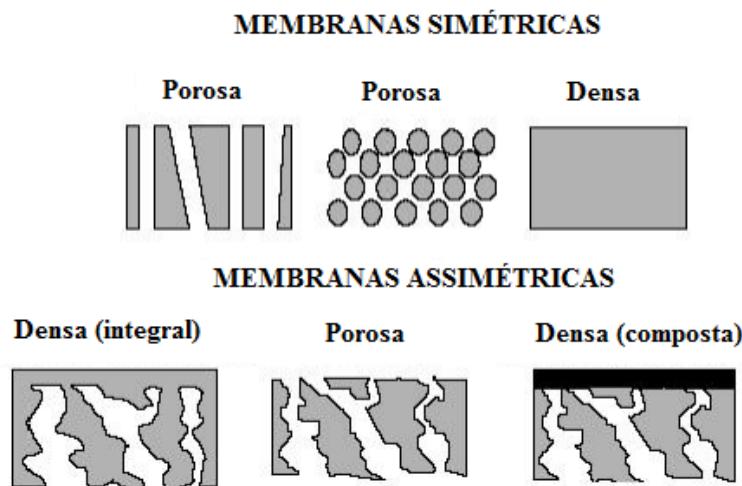
Os filmes ou membranas poliméricas têm sido utilizados com diferentes finalidades como microfiltração, ultrafiltração, osmose reversa, separação de gases e liberação controlada de fármacos, a aplicação depende do material polimérico e da estrutura do filme obtido.

De modo geral, as membranas poliméricas são formadas por uma solução contendo o polímero, um solvente ou não-solvente e aditivos, onde o ativo farmacêutico está suspenso ou dissolvido. No entanto, membranas podem apresentar morfologias diferentes segundo o modo de produção, o que pode influenciar diretamente a liberação do fármaco [35].

Segundo as características morfológicas, as membranas podem ser simétricas ou assimétricas. As membranas assimétricas podem apresentar um gradiente de porosidade ao longo da estrutura ou ainda possuir uma camada superior fina (espécie de “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, se diferentes materiais são empregados no preparo das camadas da membrana, ela é dita assimétrica composta. Uma representação esquemática das membranas é apresentada na figura 6 [36].

Membranas simétricas caracterizam-se como um material totalmente denso ou pela presença de poros uniformes ao longo da seção transversal ou ainda, poros cilíndricos que atravessam toda a superfície da membrana. Membranas simétricas podem ser obtidas pelo espalhamento de uma solução polimérica, seguido pela evaporação desta solução [36,37].

As membranas assimétricas são obtidas por inversão de fase por imersão-precipitação, onde o substrato é imerso em um banho de coagulação, o solvente da solução polimérica é trocado com o não-solvente promovendo a precipitação e separação de fase [37,38].



**Figura 6:** Representação esquemática da secção transversal das morfologias de membranas [36].

Indústrias farmacêuticas como Alza, Merck, Ciba/Novartis e 3 M têm desenvolvido sistemas que utilizam membranas para transporte de fármacos. No mercado já existem dispositivos que utilizam a tecnologia de membranas para liberação de anestésicos locais e corticoides, como o Phoresor® II ( Iomed ), Empi® Dupel [18].

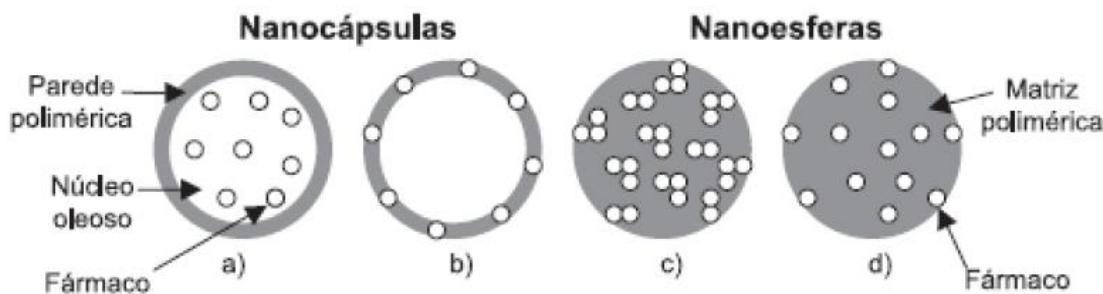
## 1.7 Micro e nanopartículas para uso em liberação controlada de fármacos

O uso de materiais poliméricos para encapsulação de fármacos tem sido considerado uma boa estratégia para liberação controlada, pois são obtidas maior estabilidade dos fármacos e melhor direcionamento a sítios específicos; onde as partículas obtidas podem ser administradas por via oral, tópica ou parenteral [39].

Micropartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro entre 200 a 1 $\mu\text{m}$  enquanto as nanopartículas apresentam dimensões inferiores a 1  $\mu\text{m}$ . A

forma de incorporação do fármaco tem grande relevância, uma vez que este pode estar disperso molecularmente na fase volumétrica da membrana ou micropartícula, adsorvido superficialmente ou encapsulado no interior de um sistema vesicular na forma de uma cápsula formada pelo polímero, conforme descrição esquemática apresentada na figura 7 [24]. O tipo de interação observada é fundamental na previsão do perfil de liberação do fármaco, além de ser um parâmetro na discussão do tipo de sistema terapêutico desenvolvido.

Os sistemas particulados usados como carreadores de fármacos podem ser do tipo cápsula ou esfera. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou na parede polimérica. Já as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou absorvido [19].



**Figura 7:** Representação dos modelos produzidos por: dissolução do fármaco na matriz (a), adsorção superficial do fármaco a nanocápsula (b) fármaco retido na matriz polimérica (c), fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na nanoesfera (d) [24].

Vários processamentos podem ser empregados para produção de partículas, como os métodos mecânicos [24,40]:

- a) suspensão no ar, onde o fármaco na forma de pequenas partículas é suspenso em uma corrente de ar ao mesmo tempo em que o polímero de revestimento é reduzido a partículas em uma câmara com ar ciclizado. O tamanho das micropartículas obtidas é da ordem de 35 a 5000  $\mu\text{m}$ ;
- b) processo de centrifugação por multiorifício, onde a força centrífuga é usada para lançar o princípio ativo através de um filme do polímero;

c) revestimento em turbinas, o polímero é aplicado geralmente atomizado sobre o fármaco colocado em uma turbina em movimento. O solvente usado para solubilizar o material é facilmente reavido por corrente de ar quente. Este processo gera micropartículas entre 500 a 600 µm;

d) método de secagem por atomização (Spray – dryer), onde o fármaco é disperso em uma solução do polímero que é atomizada levando a uma rápida solidificação do revestimento, neste processo o fármaco deve ser pouco solúvel no solvente usado, neste caso as micropartículas produzidas tem cerca de 600µm.

Além dos métodos mecânicos citados acima existem outros métodos físicos e químicos: como o método de evaporação de solvente, fusão emulsificação e coacervação ou separação de fases [18].

O método de evaporação do solvente tem sido empregado com frequência na produção de partículas, por tratar-se de um método relativamente simples e com bons resultados.

Neste método de evaporação por solvente se produz uma emulsão óleo/água (O/A) onde a solução polimérica contendo o fármaco é adicionada gota a gota a uma fase aquosa contendo um agente tensoativo sob elevada agitação. A agitação do sistema deve ser mantida até que o solvente seja particionado na fase aquosa e então removido por evaporação, o que resulta na formação de partículas rígidas com a substância bioativa. Este tipo de processo tem sido empregado com sucesso na encapsulação de fármacos pouco solúveis em água como: hidrocortisona e a prednisolona [41,42].

Emulsões são definidas como sistemas heterogêneos de pelo menos dois líquidos imiscíveis sendo um chamado de fase contínua e outro de fase dispersa, sendo que a fase dispersa (interna) encontra-se distribuída em forma de gotículas no seio da fase contínua (externa) [42].

Os diferentes métodos de produção de nanopartículas levam à obtenção de soluções coloidais aquosas. Segundo a hidrofilia ou lipofilia da fase dispersante, os sistemas coloidais podem ser classificados em óleo/água (O/A) ou água/óleo (A/O). Também é possível preparar emulsões múltiplas do tipo A/O/A ou O/A/O. Em geral, a emulsão O/A é preparada à temperatura ambiente ( $25^{\circ}\text{C}$ ), embora em determinados casos o processo seja realizado em temperaturas

inferiores (4-10°C); concluída a emulsificação o sistema mantém-se sob agitação durante um determinado período de tempo, podendo continuar por uma das vias a seguir [42]:

a) permitir a difusão lenta do solvente orgânico através da fase externa até a sua evaporação total, com precipitação gradual do polímero e formação de partículas, à medida que o solvente vai sendo eliminado;

b) adicionar à emulsão um solvente de extração, como a acetona, o metanol ou etanol, o qual facilita a remoção do solvente do polímero, conseguindo-se, desta forma, uma precipitação rápida do mesmo e consequente formação das partículas [43].

Em emulsões tipo A/O a água encontra-se dispersa em óleo que atua como fase externa, já em emulsões tipo O/A, o óleo constitui a fase dispersa e a água, a fase contínua [43,44].

O processo de evaporação do solvente em emulsões tipo O/A permite tanto a formação de esferas, como a formação de cápsulas. As partículas são formadas à medida que o solvente orgânico deixa a emulsão, promovendo a precipitação do polímero e retenção do princípio ativo. [44].

Micropartículas preparadas por fusão são obtidas pela transformação de gotículas do polímero fundido em micropartículas sólidas por congelamento. Durante este procedimento o polímero é previamente submetido a um processo de fusão, seguindo-se a dissolução ou dispersão do fármaco na massa fundida, que é posteriormente atomizada numa câmara por onde circula uma corrente de ar frio ou gás arrefecido [45].

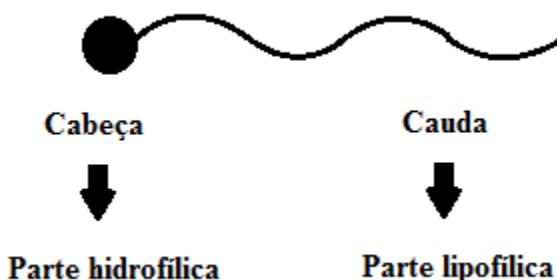
O método da coacervação oferece a possibilidade de obtenção de esferas e cápsulas, este método envolve a dessolvatação de um polímero e a sua separação da solução polimérica, em duas fases imiscíveis entre si. Neste processo, uma das fases torna-se mais densa, pois fica relativamente concentrada em polímero, enquanto a outra fase está praticamente isenta de polímero [44].

No preparo de partículas a partir da evaporação do solvente em emulsões tipo O/A o fármaco é dissolvido em um meio hidrofóbico, sendo esta solução adicionada a uma solução do polímero num solvente orgânico apolar. Consecutivamente, esta fase é emulsificada numa solução

aquosa contendo um agente tensoativo do tipo O/A, como o álcool polivinílico (PVA) ou mistura de tensoativos [44,45].

As emulsões são sistemas termodinamicamente instáveis, portanto, os polímeros conferem estabilidade cinética e ajudam na manutenção da estrutura [43,45].

Estes sistemas de produção (emulsões) levam à formação de micelas e têm se mostrado promissores para uso em liberação controlada. Essas micelas poliméricas são geralmente formadas por um polímero anfifílico (figura 8) e são ideais para solubilização de fármacos hidrofóbicos. Polímeros anfifílicos em solução aquosa ou em um solvente seletivo são capazes de minimizar interações desfavoráveis e/ou maximizar interações favoráveis, reduzindo a energia livre do sistema onde se encontram, por esse motivo atuam também como surfactantes. Esse fenômeno de interfaces leva à redução da tensão interfacial. Com o aumento da concentração do surfactante, as interfaces do sistema começam a se saturar, e a estabilização do sistema pode continuar por outros mecanismos, como a cristalização, precipitação, ou a formação de micelas. De forma simples, a formação dessas micelas estáveis é impulsionada por suas características anfifílicas [45].

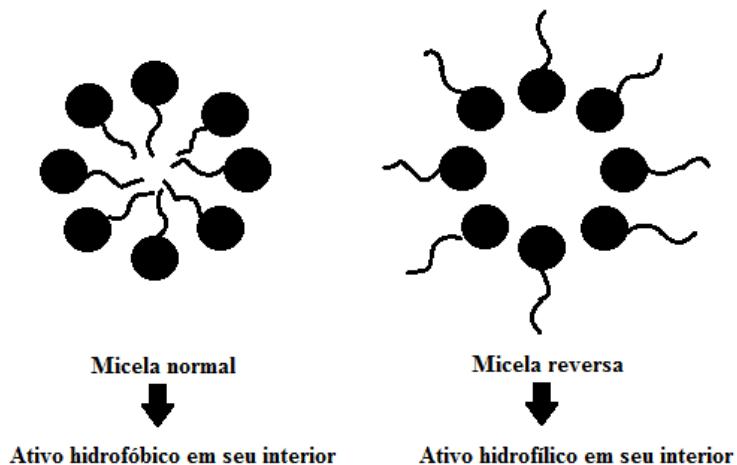


**Figura 8:** Esquema simplificado de uma molécula de surfactante.

Em um sistema heterogêneo de duas substâncias imiscíveis de polaridade diferente, o surfactante (polímero), coloca-se na interface da mistura. Em relação à orientação das moléculas de surfactante, a parte hidrofílica orienta-se na direção da fase polar do sistema, e a parte lipofílica orienta-se em direção da fase apolar. Num caso onde a fase contínua é constituída por uma substância não polar (oleosa), as moléculas de surfactante são formadas com a parte hidrofílica posicionada para dentro da fase dispersa. E num caso onde a fase contínua é constituída por uma

substância polar (aquosa), as moléculas do surfactante posicionam-se de forma inversa, com a parte hidrofílica para fora da fase dispersa (figura 9) [45].

Os sistemas micelares descritos são conhecidos como micelas funcionais e têm sido estudados ao longo das últimas décadas para uso extensivo em “drug delivery systems” por sua capacidade de encapsular fármacos hidrofóbicos [43].



**Figura 9:** Representação da formação de micelas incorporadas com ativos farmacêuticos.

A solubilização dos fármacos em micelas pode ser explicada como uma partição do fármaco entre duas fases: aquosa e micela. O coeficiente de partição micela/água pode ser calculado para uma solução de concentração conhecida do polímero pela seguinte equação [45]:

$$P = (S - S_0)/S_0 \text{ (equação 12)}$$

P: coeficiente de partição;

S: solubilidade do fármaco na solução micelar do polímero;

$S_0$ : solubilidade do fármaco em água.

A energia livre padrão de solubilização ( $\Delta G^\circ$ ) do processo pode ser representada pela seguinte equação [45]:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln P \text{ (equação 13)}$$

R: constante universal dos gases;

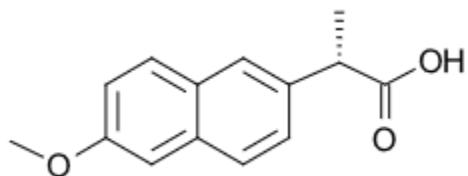
T: temperatura absoluta;

P: coeficiente de partição.

Estudos mostram que a capacidade de solubilização do polímero pode variar de acordo com a temperatura, pH, concentração, concentração da solução polimérica, aditivos presentes na solução e método de solubilização do fármaco [46].

## 1.8 Naproxeno (NPX)

O fármaco utilizado para incorporação nas matrizes produzidas com o acetato de celulose foi o naproxeno. Este é um anti-inflamatório não esteroide utilizado para reduzir a inflamação e aliviar a dor, possui baixa solubilidade em água e atua por inibição das ciclooxygenases 1 e 2. Ele apresenta ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória [47,48].



**Figura 10:** Fórmula estrutural do naproxeno.

A estrutura do naproxeno é composta por éter, ácido carboxílico e insaturações. Apresenta-se como um pó cristalino branco, com sabor amargo e inodoro. O naproxeno é solúvel em álcool, clorofórmio e em metanol, é pouco solúvel em éter e praticamente insolúvel em água, apresentando um pKa de 4,2 a 25°C. Este composto funde entre 154 e 158°C [47].

A administração do naproxeno 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 [48].

## **1.9 Voltametria de onda quadrada (SWV) para detecção de naproxeno (NPX)**

Técnicas eletroanalíticas de análise como a voltametria de onda quadrada, têm sido investigadas para uso em diversas áreas como medicina, bioquímica, biologia molecular, química ambiental e físico-química. As técnicas eletroanalíticas são baseadas nos processos de óxido-redução e adsorção em superfícies, que ocorrem no objeto de análise. Estas técnicas possibilitam o estabelecimento de relações diretas entre a concentração do analito e alguma propriedade elétrica como corrente, potencial, condutividade, resistência ou carga [49].

As vantagens do uso de técnicas eletroanalíticas incluem: possibilidade de análise de materiais coloridos, não há necessidade de realização de etapas de pré-purificação da amostra, curto tempo de análise, baixo custo quando comparadas a técnicas cromatográficas e espectroscópicas, baixa sensibilidade à presença de interferentes e elevada sensibilidade ao analito [50].

A voltametria permite obter informações qualitativas e quantitativas sobre a amostra a partir de fenômenos elétricos que acontecem na interface entre a superfície de um eletrodo de trabalho e uma fina camada da solução contida em uma cela eletrolítica. Este fenômeno dinâmico se refere à corrente elétrica que percorre o sistema e pode ser mensurada a partir da aplicação de potenciais que variam a uma velocidade constante com o tempo. Existe um valor na faixa de potenciais aplicados, a partir do qual haverá uma relação direta com processos de oxidação e redução da amostra e ocorrerá o fluxo de corrente na célula eletroquímica. Isto é possível, pois são utilizados pelo menos dois eletrodos, um de trabalho com dimensões menores e um de referência, de grandes dimensões. Como a área superficial de trabalho não passa de alguns milímetros quadrados (em alguns casos chega a micrômetros quadrados) ocorrerá a polarização deste eletrodo, o qual assume em si o potencial aplicado e nele ocorrem as reações de interesse. O eletrodo de referência não sofreria polarização por possuir área superficial bem maior e deveria ser capaz de manter seu potencial constante e conhecido, independentemente da corrente que circula pelo sistema. No entanto, nas células eletroquímicas ocorre um inconveniente, que se refere à passagem de corrente resultante, relacionada com a espécie química de interesse, mediante a aplicação de determinada diferença de potencial no eletrodo de trabalho diante do de referência. A passagem

deste fluxo de corrente desestabiliza o potencial do eletrodo de referência, gerando sobre este, um sobrepotencial. Para eliminar este tipo de interferência, passou-se a utilizar células eletroquímicas constituídas de três eletrodos: um eletrodo de trabalho, um eletrodo de referência e um eletrodo auxiliar (ou contra-eletrodo) [50,51].

Os três eletrodos que constituem a célula voltamétrica, são imersos na solução da espécie eletroativa de interesse, os eletrodos são conectados a um potenciómetro que aplica potenciais num intervalo pré-definido e faz aquisição do sinal de corrente. O sinal de corrente registrado origina o voltograma, que se trata de uma curva de corrente versus potencial [52].

A voltametria de onda quadrada do inglês “Square Wave Voltammetry” é uma técnica voltamétrica de pulso altamente rápida e sensível, nesta técnica o pico de corrente resultante é proveniente da aplicação de pulsos de potenciais de altura  $a$  (amplitude), que variam de acordo com um incremento de potencial, exemplificado como uma escada de potencial com largura. As correntes elétricas são medidas de forma diferencial ao final dos pulsos e o sinal é dado como sendo a intensidade da corrente resultante, apresentando-se como uma técnica com excelente sensibilidade e baixa influência das correntes capacitivas. As curvas de corrente-potencial apresentam perfil bem definido e são geralmente simétricas, porque as correntes são medidas somente no final de cada semiperíodo, e as variações na altura e largura do pulso de potencial são sempre constantes para um determinado intervalo de potenciais [51,53].

Dois grupos de pesquisas eletroativas pesquisaram modelos de estudo para a SWV: o grupo de Janet Osteryoung em Nova York e o grupo de Milivoj Lovric na Iugoslávia. Eles utilizaram programas computacionais capazes de simular o comportamento químico para sistemas reversíveis, quase reversíveis e irreversíveis. O que possibilitou a estes grupos o desenvolvimento da teoria da voltametria de onda quadrada [50,54].

A adsorção de reagentes ou produtos sem qualquer reação redox pode causar um aumento significativo nas respostas da SWV, quando comparadas às outras técnicas de pulso, principalmente se o sistema é irreversível ou quase irreversível. As reações redox totalmente irreversíveis são muito importantes, pois, muitos compostos orgânicos normalmente com presença de anéis aromáticos homocíclicos ou heterocíclicos, com grupos ligantes eletroativos sofrem reduções totalmente irreversíveis devido à baixa velocidade de transferência de carga, ou por

inativação rápida do produto de redução. No entanto, uma avaliação das respostas voltamétricas obtidas com a SWV, mostra que, se uma reação redox ocorre a partir de um reagente dissolvido, a corrente faradaica decresce mais lentamente que a corrente capacitiva. Assim, estas duas componentes podem ser separadas, se a medida é realizada ao final de cada pulso. Porém, se a reação redox ocorre a partir de um reagente adsorvido, a relação corrente faradaica-tempo depende do grau de reversibilidade da reação e também do potencial do eletrodo de trabalho. Esta foi uma das considerações mais importantes feitas pelos grupos de pesquisa anteriormente citados [50,54].

Segundo O'Dea e Osteryoung num sistema reversível a análise da constante cinética (razão entre o fator cinético e a frequência de aplicação dos pulsos) é um importante parâmetro a ser considerado. Para uma reação redox reversível, o logaritmo da constante de velocidade da reação em função do dobro da frequência é dado por [48,54]:

$$\log k_r/2f \geq 0 \text{ (adsorção de reagente)}$$

$$\log k_r/2f = 0,5 \text{ (adsorção de reagente e produto)} \text{ (equação 14)}$$

$k_r$ : constante de velocidade;

$f$ : frequência.

Com relação ao comportamento da corrente de pico ( $I_p$ ) em função da variação de frequência de aplicação dos pulsos de potenciais ( $1/\tau$ ), observa-se que, para sistemas reversíveis, o aumento da corrente é proporcional à raiz quadrada da frequência [49,54]:

$$I_p = K_r f^{1/2} \text{ (equação 15)}$$

O aumento da frequência de aplicação dos produtos de potencial leva a um aumento na resposta de corrente, com a consequente melhoria na sensibilidade da análise. Porém, este aumento, na frequência deve ser observado com atenção, já que a reversibilidade da reação pode diminuir e, assim, a corrente de pico passa a crescer exponencialmente, o que deve ser considerado numa curva analítica [49,54].

A aplicação da SWV na detecção de naproxeno (NPX) é possível porque o NPX oxida-se seguindo o mecanismo eletroquímico/químico/eletroquímico/químico, com um elétron envolvido na primeira etapa do processo, seguido da formação de um cátion radicalar intermediário. Após

uma rápida desprotonação, o analito é oxidado irreversivelmente com perda de um segundo elétron. Um ataque nucleofílico ocorre para a produção de um derivado acetamido do NPX [53].

## **CAPÍTULO 2: OBJETIVOS**

## **2.1 Objetivo geral:**

O principal objetivo desse trabalho é verificar o efeito das alterações morfológicas na liberação de naproxeno a partir de matrizes poliméricas produzidas com derivados celulósicos tendo como fonte a palha de milho.

## **2.2 Objetivos específicos:**

I- Produção de acetatos de celulose a partir da celulose extraída da palha de milho;

II-Desenvolvimento de processamentos adequados à geração de nano/micropartículas e membranas a partir dos polímeros produzidos;

III-Verificar a relação entre as características morfológicas da matriz polimérica e o processo de liberação do fármaco;

IV-Emprego de fonte lignocelulósica alternativa visando valorizar materiais descartados da atividade agroindustrial e minimizar problemas ambientais decorrentes de tal atividade;

V- Caracterização das partículas e membranas através das técnicas: microscopia eletrônica (MEV), calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia na região do infra-vermelho (IV), análise termogravimétrica (TGA) e voltametria de onda quadrada (SWV).

# **CAPÍTULO 3: PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL**

### **3.1 Caracterização da palha de milho**

A palha de milho utilizada em todo o procedimento descrito neste trabalho é proveniente da Fazenda Bom Jardim, localizada no município de Araguari-MG.

#### **3.1.1 Deslignificação da palha de milho**

A deslignificação da palha de milho foi realizada, como descrito a seguir: 10 g de palha de milho lavada e triturada foram colocados em refluxo com três porções sucessivas de uma mistura 20/80 v/v de ácido nítrico concentrado e etanol hidratado a aproximadamente 90 °C. Trocou-se a mistura reacional a cada hora, e a palha foi lavada 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<sup>-1</sup> às fibras. Depois de 24 horas, a palha foi lavada e neutralizada com uma solução 10 % de ácido acético e seca a 105 °C por 3 horas. Quando seca a palha purificada foi triturada em um liquidificador [55].

#### **3.1.2 Determinação dos componentes macromoleculares da palha de milho**

##### **3.1.2.1 Lignina Klason**

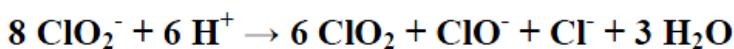
Na metodologia utilizada, os polissacarídeos são removidos com ácido sulfúrico 72% deixando como resíduo a lignina. A metodologia adotada foi a ABNT NBR 7989 (2010) e se encontra descrita a seguir: 1,00 g da palha de milho foi transferido para um balão onde foram adicionados 30,0 mL de ácido sulfúrico (72%), lentamente e sob agitação. A amostra foi então mantida durante 2 horas em um banho à temperatura ambiente (25°C) sob agitação. O conteúdo

do balão foi então adicionado em 560,0 mL de água destilada, lentamente e sob agitação. 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 sedimentação do material insolúvel. Este material foi filtrado em funil de placa porosa, previamente tarado e lavado com 500,0 mL de água destilada quente. Posteriormente foi seco em estufa a 105°C, por 12 horas e pesado para quantificação do resíduo insolúvel [55].

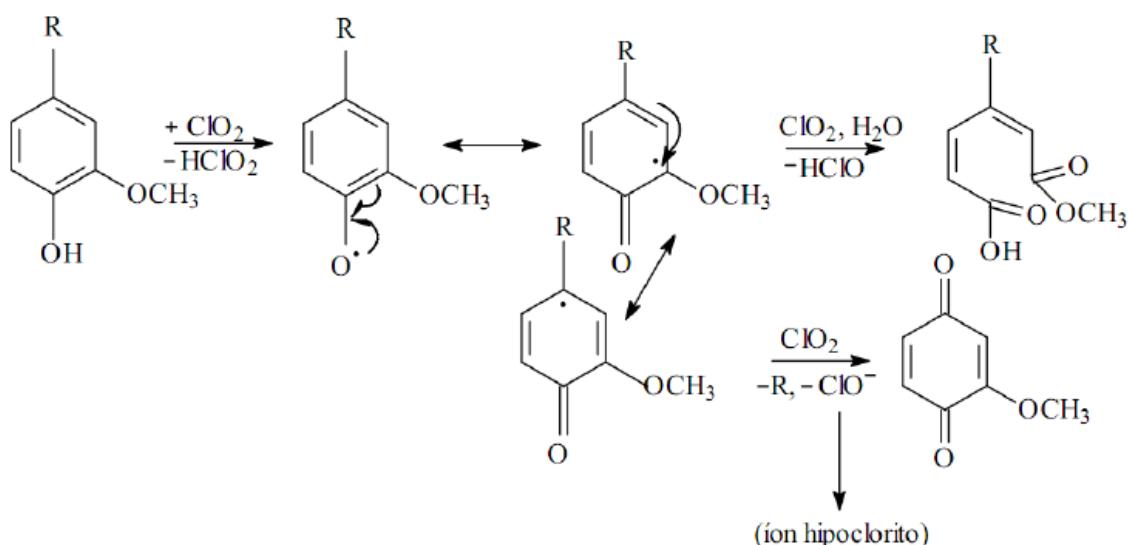
### **3.1.2.2 Holocelulose**

Para obtenção da celulose, 5,00 g da palha de milho bruta foram colocados em um balão e adicionou-se 100,0 mL de água destilada. O balão foi colocado em banho-maria, a 75°C e adicionou-se 2,0 mL de ácido acético e 3,00 g de clorito de sódio, nesta ordem, tampando o balão para não ocorrerem perdas. Após 1 hora, adicionou-se novamente 2,0 mL de ácido acético e 3,00 g de clorito de sódio. Esse processo foi repetido por mais duas vezes. A mistura foi resfriada a 10°C, filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado e lavada com água destilada a 5°C até que o resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi seco em estufa a 105°C por 6 horas, resfriado em dessecador e pesado para quantificar o rendimento da holocelulose [56].

A holocelulose é constituída por celulose e hemicelulose. No processo de determinação da holocelulose as reações que ocorrem são de degradação oxidativa da lignina, cujas reações estão representadas a seguir:



(reage com a lignina)



**Figura 11:** Degradação oxidativa das unidades fenólicas da lignina [55].

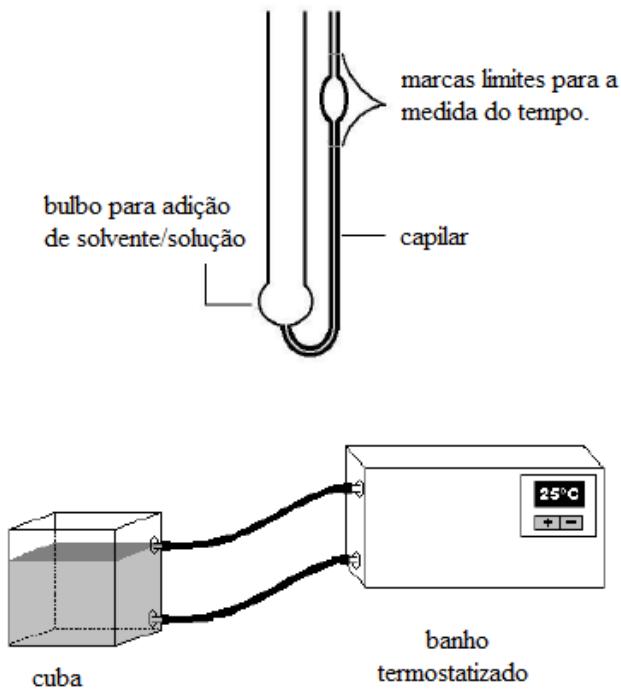
### 3.1.3 Determinação da massa molecular viscosimétrica da palha de milho purificada

Para determinação da massa molecular viscosimétrica da celulose seguiu-se o procedimento descrito na norma ABNT NBR 7730 [57].

Pesou-se  $0,250 \pm 0,0005\text{g}$  de palha de milho purificada, triturada e seca em estufa numa temperatura de  $105^\circ\text{C}$ . Transferiu-se para um erlenmeyer e adicionou-se  $25,0 \text{ mL}$  de água destilada, agitou-se continuamente até que a pasta estivesse completamente dispersa.

Transferiu-se  $25,0 \text{ mL}$  da solução de cupraetilenodiamina e purgou-se com  $\text{N}_2$  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, imerso em um banho termostatizado na temperatura de 25°C.



**Figura 12:** Esquema utilizado na determinação da massa molecular viscosimétrica [55].

Inicialmente o viscosímetro foi preenchido com 10,0 mL, com a 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 6 medidas e em seguida repetiu-se o mesmo procedimento para solução da celulose da palha de milho.

A partir dos tempos de escoamento do solvente,  $t_0$ , e da solução,  $t$ , pode-se calcular a viscosidade relativa da solução,  $\eta_{rel}$  pela equação 16, que é a viscosidade em relação ao solvente puro.

$$\eta_{rel} = \frac{t}{t_0} \quad (\text{equação 16})$$

Com os valores calculados de  $\eta_{rel}$  pode-se então calcular a viscosidade específica  $\eta_{sp}$  pela equação a seguir.

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 \text{ (equação 17)}$$

Diversas equações matemáticas estão disponíveis na literatura para determinar a viscosidade intrínseca  $[\eta]$  de uma solução polimérica por extração gráfica considerando que a viscosidade intrínseca é definida como [58]:

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \left( \frac{\eta_{sp}}{c} \right) \text{ (equação 18)}$$

Onde c é a concentração da solução avaliada em g mL<sup>-1</sup>

Para este fim podem ser utilizadas as equações Huggins, Kraemer, Martin e Schulz – Blaschke.

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = [\eta] + k_h [\eta]^2 c \text{ (Huggins – equação 19)}$$

$$\ln \frac{\eta_{rel}}{c} = [\eta] - k_h [\eta]^2 c \text{ (Kraemer – equação 20)}$$

$$\ln \frac{\eta_{rel}}{c} = \ln [\eta] + k_m [\eta] c \text{ (Martin – equação 21)}$$

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = \ln [\eta] + k_m [\eta] c \text{ (Schultz – Blaschke – equação 22)}$$

Onde  $[\eta]$  é a viscosidade intrínseca. Neste trabalho, a viscosidade intrínseca foi determinada a partir da equação de Solomon e Ciuta [58].

$$[\eta] = \sqrt{2 \cdot (\eta_{sp} - \ln \eta_{rel}) / c} \text{ (equação 23)}$$

c = concentração da solução celulósica = 0,005 g.mL<sup>-1</sup>

Esta equação permite encontrar a viscosidade intrínseca sem a utilização do método gráfico, a partir de um único ponto. A equação de Solomon e Ciuta é obtida através da combinação das equações de Huggins e Kraemer (equação 19) e (equação 20) respectivamente. Considerando que as soluções avaliadas são diluídas e que a densidade do solvente e da solução é próxima  $\eta_{rel} \approx t$  (tempo de escoamento da solução)/ $t_0$  (tempo de escoamento do solvente).

Ao contrário das determinações por extração gráfica, o método do ponto único independe do valor das constantes, uma vantagem, considerando também a rapidez em controle de qualidade em processos industriais como a determinação da viscosidade intrínseca de polpa celulósica. Com a obtenção da viscosidade intrínseca  $[\eta]$  é possível encontrar o grau de polimerização (GP) da amostra. O grau de polimerização e a massa molar viscosimétrica média foram obtidos a partir das relações a seguir:

$$GP^{0,905} = 0,75 \cdot [\eta] \text{ (equação 24)}$$

$$M_v = 162 \text{ g mol}^{-1} \cdot GP \text{ (equação 25)}$$

Massa molar da unidade monomérica = 162 g mol<sup>-1</sup>.

### **3.1.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

A palha de milho foi preparada na forma de pastilhas de KBr, na proporção de 1:100 (m/m) e analisada em um equipamento de Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier Shimadzu IR Prestige-21. Foram realizadas 32 varreduras com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, na faixa de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>.

## **3.2 Produção e caracterização dos acetatos de celulose**

### **3.2.1 Síntese do triacetato de celulose (TAC-PM)**

Para produção do triacetato de celulose, uma mistura de 2,00 g de celulose (palha de milho purificada) e 50,0 mL de ácido acético glacial foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução composta por 0,32 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e 18,0 mL de

ácido acético glacial foi adicionada ao sistema, e este agitado por 25 minutos. A mistura foi filtrada e 64,0 mL de anidrido acético foram adicionados ao filtrado. Esta solução foi devolvida ao recipiente contendo celulose e agitou-se durante 30 minutos. Após este tempo, a mistura permaneceu durante 14 horas sob agitação à temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi filtrada para remover partículas não dissolvidas e foi adicionada água ao filtrado para promover a precipitação do triacetato de celulose (TAC-PM); o material foi filtrado e lavado com água destilada para remover o ácido acético e seco a 70 °C durante 2 horas[55,56].

### **3.2.2 Síntese do triacetato de celulose hidrolisado (TAC-PMH)**

Para produção do TAC-PMH utilizou-se uma variação do procedimento de produção do TAC-PM. Antes da etapa de adição de água para preparar a reação adicionou-se uma mistura de 10 mL de ácido acético glacial, 10,0 mL de água e 0,75 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> lentamente ao meio reacional. O frasco foi imerso em um banho de água a 80°C por 10 minutos e após esse período, adicionou-se água à mistura para precipitar o TAC-PMH, o qual foi filtrado e lavado para remover o excesso de ácido acético, e então seco à 50°C [59,60].

### **3.2.3 Diacetato comercial (DAC-Rho)**

O diacetato comercial Rhodia foi utilizado no preparo de partículas e membranas, e também usado como material de referência em caracterizações. O DAC-Rho apresenta GS 2,45, conforme especificações do fabricante.

### **3.2.4 Determinação do grau de substituição (GS)**

Foram adicionados 5,0 mL de hidróxido de sódio 0,25 mol.L<sup>-1</sup> e 5,0 mL de etanol a 0,10 g de acetato e deixou-se a mistura em repouso. Após 24 horas adicionou-se 10,0 mL de ácido clorídrico 0,25 mol.L<sup>-1</sup> e deixou-se em repouso por mais 30 minutos, em seguida a solução foi titulada com hidróxido de sódio, utilizando-se o indicador fenolftaleína. Este procedimento foi feito em triplicata e as soluções foram previamente padronizadas. Foi utilizada a equação abaixo para calcular três valores de porcentagem de grupos acetila (%GA) [61].

$$\%GA = [(Vb_i + Vb_t)\mu_b - (Va \cdot \mu_a)]M \cdot 100/m_{ac} \quad (\text{equação 26})$$

%GA : porcentagem de grupos acetila;

V<sub>b<sub>i</sub></sub> : volume de hidróxido de sódio adicionado;

V<sub>b<sub>t</sub></sub> : Volume de hidróxido de sódio obtido na titulação;

μ<sub>b</sub> : molaridade do hidróxido de sódio;

V<sub>a</sub> : volume de ácido clorídrico adicionado;

μ<sub>a</sub> : molaridade do ácido clorídrico;

M : massa molar dos grupos acetila;

m<sub>ac</sub> : massa de acetato utilizada.

Com os valores de % GA obtidos, foi calculado o valor do GS utilizando a equação abaixo:

$$GS = \frac{(162 \times \%GA)}{[(43 \times 100) - (42 \times \%GA)]} \quad (\text{equação 27})$$

### **3.2.5 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

Os acetatos foram preparados 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 realizadas 32 varreduras com resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , na faixa de 400 a  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

### **3.2.6 Análise Termogravimétrica (TGA)**

As análises foram feitas em um equipamento modelo TGA-50 da Shimadzu. Cerca de 7 mg do acetato foi aquecido em cadinhos de alumínio até  $600\text{ }^{\circ}\text{C}$  na velocidade de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ , sob atmosfera de nitrogênio a  $50\text{ cm}^3\text{.min}^{-1}$ .

### **3.2.7 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

Os experimentos foram realizados em um equipamento modelo Q-20, TA Instruments. Foram utilizadas panelinhas de alumínio com tampa, onde cerca de 5,0 mg de acetato foi aquecido de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A velocidade de aquecimento utilizada foi de  $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$  em atmosfera de nitrogênio a  $50\text{ cm}^3\text{min}^{-1}$ .

## **3.3 Produção e caracterização das membranas**

### **3.3.1 Produção de membranas de acetato de celulose**

Foram produzidas membranas simétricas e assimétricas com os seguintes acetatos: TAC-PMH, TAC-PM e DAC-Rho. Nas membranas simétricas utilizou-se uma solução 8% m/m contendo o acetato e o solvente. Já nas membranas assimétricas adicionou-se 10% de água à solução m/m contendo o acetato e solvente. O solvente utilizado na produção de membranas

simétricas e assimétricas com TAC-PMH foi a acetona e o solvente utilizado na produção de membranas simétricas e assimétricas com TAC-PM foi o diclorometano. As soluções polímero/solvente foram levadas à agitação por 2 horas e posteriormente espalhadas em placa de vidro. Após 180 segundos, o solvente foi completamente evaporado e as membranas imersas em um banho de água à temperatura ambiente. Foram preparadas membranas com e sem fármaco. Para o preparo das membranas com fármaco foi adotado o procedimento anteriormente descrito com a adição de uma solução 5% m/m de naproxeno à solução polímero/solvente [62].

### **3.3.2 Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV)**

As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro e analisadas quanto à superfície e secção transversal das membranas em um Microscópio Eletrônico de Varredura modelo Shimadzu SSX-550 operando a 10 kV. Para análise da secção transversal, as membranas foram congeladas em N<sub>2</sub> líquido e posteriormente realizada a fratura das membranas com o auxílio de uma pinça.

### **3.3.3 Análise Termogravimétrica (TGA)**

As análises foram feitas em um equipamento modelo TGA-50 da Shimadzu. Cerca de 7,0 mg da amostra foi aquecida em cadinhos de alumínio até 600 °C na velocidade de aquecimento de 10°C. min<sup>-1</sup>, sob atmosfera de nitrogênio a 50 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup>.

### **3.3.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

Os experimentos foram realizados em um equipamento modelo Q-20 TA Instruments. Foram utilizadas panelinhas de alumínio com tampa, onde cerca de 5mg de amostra foi aquecida de 20°C a 350°C. A velocidade de aquecimento utilizada foi de 10°C min<sup>-1</sup> em atmosfera de nitrogênio a 50 cm<sup>3</sup>:min<sup>-1</sup>.

## **3.4 Produção e caracterização das partículas**

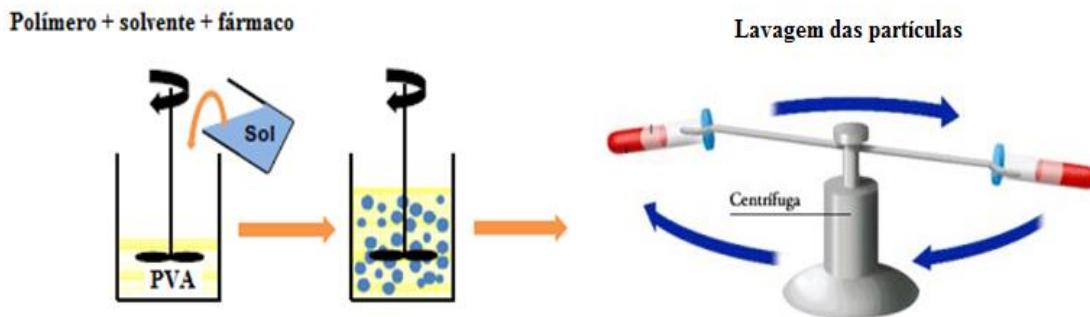
### **3.4.1 Produção de partículas com álcool polivinílico (PVA)**

O preparo das micropartículas/nanopartículas representado na figura 13, foi realizado através da adaptação do procedimento de Gomes *et al.*, onde 0,01 g de naproxeno foi dissolvido lentamente em uma solução de 0,10 g de acetato de celulose em 15,0 mL de solvente, para produção das partículas com concentração 10:1 m/m (Acetato:NPX). A fase orgânica sob vigorosa agitação permite a formação de uma solução O/A. A solução, Acetato/NPX/Solvente, foi adicionada lentamente sob agitação vigorosa (4000 rpm) a 100,0 mL de uma solução aquosa, contendo 1,5% de PVA. Após a emulsificação, a solução foi mantida sob agitação até total evaporação do solvente e precipitação de glóbulos de finas partículas fármaco/polímero [24,41,63].

Para produção das micro/nanopartículas foram utilizados TAC-PM e DAC-Rho. Os solventes utilizados foram diclorometano para o TAC-PM e dioxano para o DAC-Rho.

Foram preparadas partículas com as seguintes porcentagens em massa de naproxeno em relação ao acetato utilizado: 10:1; 2:1 e 1:1 m/m (Acetato:NPX), obedecendo as proporções descritas anteriormente.

O material obtido foi centrifugado com o auxílio de uma ultracentrífuga e lavado dez vezes (conforme análises de espectrofotometrias de infra-vermelho apresentadas no anexo I), para retirada do tensoativo. Posteriormente as partículas foram secas em estufa a 40°C.



**Figura 13:** Esquema utilizado no preparo das micro/nanopartículas [64].

### 3.4.2 Produção de partículas com álcool polivinílico (PVA) modificadas morfológicamente pela adição de polietilenoglicol (PEG) ou água

A produção destas micropartículas/nanopartículas foi realizada através da adaptação do procedimento de Gomes *et al.*, onde 0,01 g de naproxeno foram dissolvidos lentamente em uma solução de 0,10 g de acetato de celulose em 15,0 mL de solvente, para produção das partículas 10:1 m/m (Acetato:NPX). Na produção das partículas modificadas como PEG foram posteriormente adicionados 0,10 g de PEG 400 para o preparo das partículas com concentração 10:1 m/m (Acetato/NPX). Nas micropartículas/nanopartículas com PVA e água, 0,01 g de naproxeno foram dissolvidos lentamente em uma solução de 0,10 g de celulose em 15,0 mL de solvente contendo o fármaco e 1,0 mL de água destilada, para produção de partículas 10:1 m/m (Acetato/NPX). A solução, Acetato/NPX/Solvente/PEG ou H<sub>2</sub>O, foi adicionada lentamente sob agitação vigorosa (4000 rpm) a 100,0 mL de uma solução aquosa, contendo 1,5% de PVA. Após a emulsificação, a solução foi mantida sob agitação até total evaporação do solvente e precipitação de glóbulos de finas partículas fármaco/polímero [24, 41,63].

Foram preparadas partículas com as seguintes porcentagens em massa de naproxeno em relação ao acetato utilizado: 10:1; 2:1 e 1:1 m/m (Acetato:NPX), obedecendo as proporções descritas anteriormente.

Para produção das micro/nanopartículas com adição de PEG ou H<sub>2</sub>O foram utilizados TAC-PM e DAC-Rho. Os solventes utilizados foram diclorometano para o TAC-PM e dioxano para o DAC-Rho.

O material obtido foi centrifugado com o auxílio de uma ultracentrífuga e lavado dez vezes (conforme análises de espectrofotometrias de infra-vermelho apresentadas no anexo I), para retirada do tensoativo. Posteriormente as partículas foram secas em estufa a 40°C.

### **3.4.3 Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV)**

As partículas foram submetidas a sonicação em tubos de eppendorf com água por 30 minutos, em seguida uma pequena quantidade das amostras foi retirada com o auxílio de uma espátula e posteriormente metalizadas com uma fina camada de ouro e avaliadas em um Microscópio Eletrônico de Varredura modelo Shimadzu SSX-550 operando a 15 kV.

### **3.4.4 Análise Termogravimétrica (TGA)**

As análises foram feitas em um equipamento modelo TGA-50 da Shimadzu. Cerca de 7,0 mg da amostra foi aquecida em cadinhos de alumínio até 600 °C na velocidade de aquecimento de 10°C. min<sup>-1</sup>, sob atmosfera de nitrogênio a 50 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup>.

### **3.4.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

Os experimentos foram realizados em um equipamento modelo Q-20 TA Instruments. Foram utilizadas panelinhas de alumínio com tampa, onde cerca de 5,0 mg de amostra foi aquecida de 20°C a 350°C. A velocidade de aquecimento utilizada foi de 10°C min<sup>-1</sup> em atmosfera de nitrogênio a 50 cm<sup>3</sup>.min<sup>-1</sup>.

### **3.4.6 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

As partículas foram preparadas 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 realizadas 32 varreduras com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, na faixa de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>. A técnica FTIR das partículas foi utilizada para acompanhar a eliminação do PVA após as lavagens em ultracentrífuga.

## **3.5 Avaliação da liberação de naproxeno**

No estudo da liberação de naproxeno nas membranas e partículas, as leituras voltamétricas foram realizadas com um aparelho tipo µAUTOLAB III potenciosísmo/galvanômetro acoplado a um micro-computador e controlados por software GPES 4.9. O pH das soluções constituídas pelo sistema de liberação em fluido de simulação intestinal, foi medido com um medidor de pH modelo Hanna HI 3221 acoplado a um eletrodo vítreo. Um agitador magnético com aquecimento de modelo TE-0853 TECNAL foi utilizado tanto para fornecer agitação quanto para controlar a temperatura (36,5°C) da solução durante os estudos de liberação controlada.

A quantificação voltamétrica de NPX liberado a partir de membranas e micropartículas foi realizada utilizando um sistema de três eletrodos constituído por uma eletrodo auxiliar de fio de platina, um eletrodo saturado de Ag/AgCl/KCl<sub>sat</sub>, como referência e um eletrodo de trabalho de carbono vítreo. A técnica voltamétrica usada para quantificação de NPX foi SWV e os parâmetros voltamétricos foram: amplitude de pulso (AE) = 25 mV, freqüência (f) = 50 Hz e passo potenciais ( $\Delta E_s$ ) = 2 mV.

Para avaliar a precisão dos dados voltamétricos, os perfis de liberação de NPX de membranas de acetato de celulose também foram estudados por espectrometria UV. Nos ensaios de UV, foram transferidos 3,5 mL da solução (sistema de liberação e fluido de simulação intestinal) periodicamente a partir da célula eletroquímica a um cuvete de quartzo com percurso de 1 cm de comprimento, e os valores a 330 nm foram registrados. Após a medição de UV-Vis, a solução foi devolvida para a célula eletroquímica, a fim de manter constante o volume da célula durante a experiência de liberação do fármaco. Para esta verificação foi empregado um espectrofotômetro UV-250 1 PC Shimadzu.

Os testes de liberação do fármaco foram realizados no laboratório de Química da Universidade Federal de Uberlândia-Campus Pontal em Ituiutaba-MG com a colaboração do professor André Luiz dos Santos.

### **3.5.1 Preparo do fluido de simulação intestinal (FSI)**

Foram dissolvidos 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 900,0 mL de água, posteriormente adicionados 77,0 mL de hidróxido de sódio 0,2 mol.L<sup>-1</sup> e o pH ajustado em 7,5 ± 0,1 com hidróxido de sódio 0,2 mol.L<sup>-1</sup>. O volume foi completado para 1000,0 mL com água destilada.

### **3.5.2 Aplicação de modelos cinéticos de liberação controlada**

Como forma de averiguar a cinética de liberação do fármaco através das membranas e partículas produzidas, foram utilizados os modelos de Higuchi, Korsmeyer/Peppas e Weibull, descritos nas equações 9, 6 e 11 respectivamente. Os modelos cinéticos de liberação foram aplicados utilizando o software origin 7.0. Os modelos foram escolhidos segundo as características do acetato, que possui baixa capacidade de instumescimento, favorecendo a liberação por solução/difusão e uso dos modelos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas [29]. Após as modificações realizadas pela inserção de PEG e H<sub>2</sub>O como agentes formadores de poros nas partículas, o perfil de liberação foi modificado, se ajustando ao modelo de Weibull, indicando menor contribuição da difusão no processo de liberação do fármaco.

# **CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados obtidos foram organizados em quatro seções para sua discussão:

- 4.1. Caracterização da matéria-prima;
- 4.2. Caracterização do acetato de celulose comercial e dos acetatos de celulose produzidos a partir da celulose extraída da palha de milho;
- 4.3. Caracterização e avaliação da cinética de liberação de Naproxeno (NPX) de membranas de acetato de celulose;
- 4.4. Caracterização e avaliação da cinética de liberação controlada do NPX de micropartículas de acetato de celulose.

## **4.1 Caracterização da matéria prima**

No presente trabalho, o acetato de celulose produzido a partir da acetilação da celulose obtida da palha de milho foi utilizado para produção de matrizes para liberação controlada de fármacos. Um dos aspectos de maior importância na produção de acetato de celulose é o material de partida empregado, sua massa molar está diretamente relacionada à qualidade do acetato de celulose obtido. Na produção do acetato de celulose industrial, utilizado como material de referência, é utilizada polpa celulósica de madeira de elevada pureza [64,65].

Os resíduos remanescentes de hemicelulose, os quais também são acetilados no processo, apresentam um impacto negativo nas propriedades do acetato de celulose como, por exemplo, uma piora nos processos de filtração das membranas produzidas a partir deste material. Um aspecto fundamental na produção de matrizes poliméricas é a capacidade de formação de filmes ou micropartículas/nanopartículas, propriedade extremamente dependente da massa molar do material utilizado. Fischer *et al.*, verificaram que as partículas produzidas com o acetato de celulose de maior massa molar são menores e mais regulares, diferentemente do acetato de celulose com baixa massa molecular que leva à formação de partículas pouco uniformes [66].

Deste modo, a caracterização da celulose proveniente do material de partida é extremamente importante quanto aos aspectos relacionados ao processo de deslignificação (remoção dos constituintes macromoleculares como lignina e hemiceluloses) e a massa molar da celulose no final do processo. Pois, materiais com baixa massa molar são suscetíveis à hidrólise extensiva durante o processo de acetilação, o que pode resultar em um acetato com baixa qualidade [67].

A tabela 1 apresenta o teor dos componentes macromoleculares da palha de milho.

**Tabela 1:** Teor dos componentes macromoleculares da palha de milho.

Componentes Macromoleculares	Teor (%)	Teor (%)
	Neste trabalho	Trabalho referência [68]
Lignina	18,28 ± 1,94	19,00 ± 2,10
Hemiceluloses	40,81 ± 1,16	39,86 ± 2,59
Celulose	29,13 ± 0,81	32,24 ± 2,01

Os valores encontrados na tabela 1 estão de acordo com os observados por Ribeiro *et al.* em trabalho realizado no Grupo de Reciclagem de Polímeros, no qual este trabalho vem sendo realizado. Na extração da celulose da palha de milho é possível obter de 28 a 32% de celulose, valores que tornam viável o aproveitamento deste resíduo lignocelulósico para produção de derivados celulósicos. Neste trabalho, a celulose foi extraída, caracterizada e empregada na preparação do acetato de celulose. Para esta finalidade o teor de celulose após a extração é um parâmetro importante para demonstrar o potencial do material na obtenção de compostos acetilados, pois, durante as reações de acetilação grupamentos hidroxila da celulose são substituídos por grupos acetila, neste caso, as hemiceluloses e lignina competirão com a celulose no processo de acetilação. Para reduzir significativamente a presença da lignina e das hemiceluloses, a deslignificação foi realizada em meio ácido. A reação do resíduo lignocelulósico com ácido nítrico em solução alcoólica oxida a lignina, levando à sua fragmentação e dissolução no meio reacional [67]. A remoção da lignina ocorre também por meio das reações de clivagens

das ligações  $\alpha$ -aril éter e  $\beta$ -aril éter feitas pelos ânions hidróxido que clivam a molécula de lignina em fragmentos menores e solúveis nos meios aquoso e alcalino [69].

A palha de milho (resíduo lignocelulósico) após o processo de deslignificação apresenta um rendimento parcial de 93,0% de celulose, sendo adequada a produção de derivados celulósicos como o acetato de celulose [68].

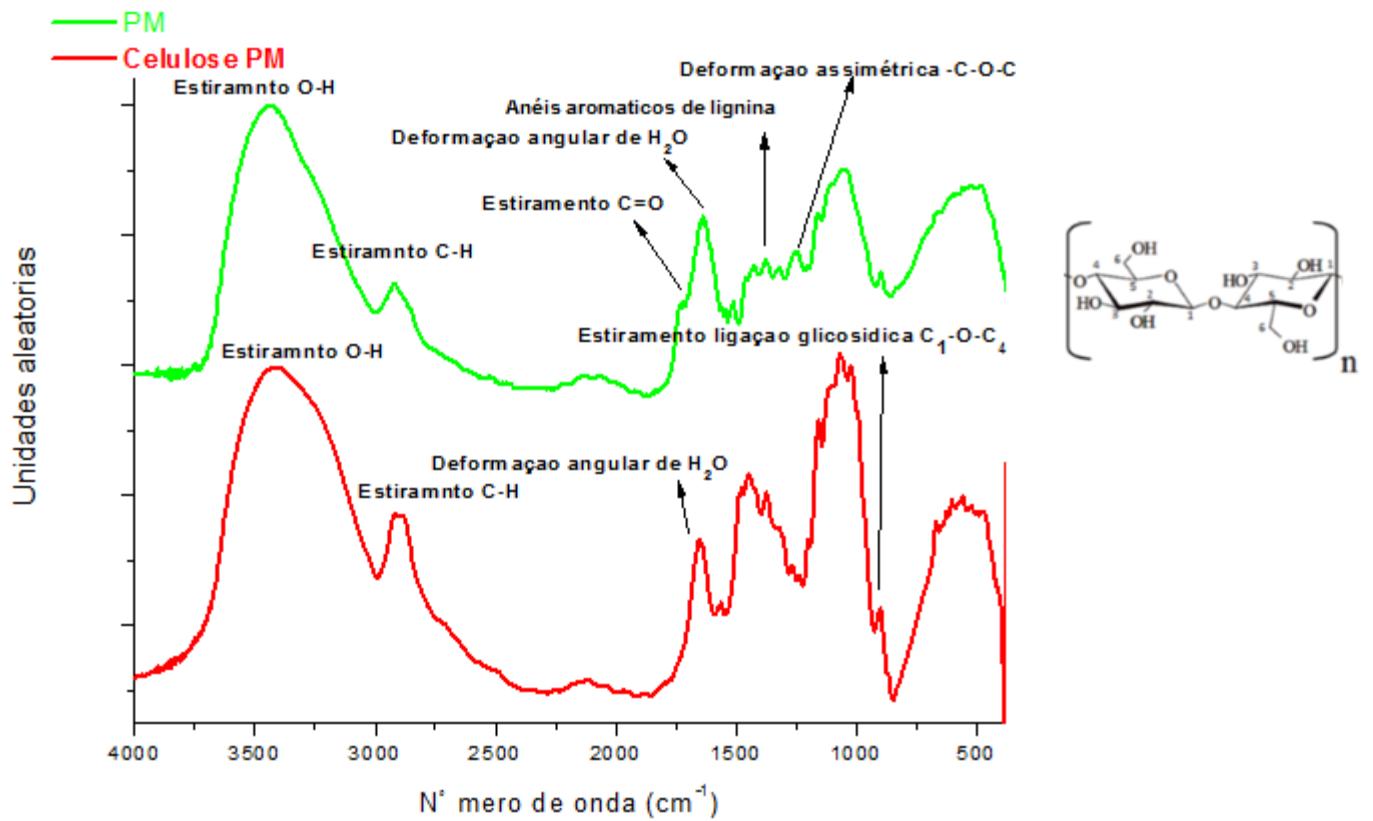
Um dos aspectos importantes para a produção do derivado celulósico é o valor da massa molar da matéria prima (polpa celulósica), elevados valores de massa molar levam a produção de um derivado celulósico de difícil processabilidade e valores muito baixos de massa molar podem levar a produção de derivados celulósicos que apresentam pequena habilidade para formação de filmes e micro/nanopartículas, que são sistemas desejados neste trabalho. Desta forma, valores intermediários entre 80000 a 150000 g.mol<sup>-1</sup>, são adequados no que se refere à síntese dos derivados celulósicos. Considerando este aspecto, a massa molar da celulose da palha de milho foi estimada a partir de medidas de viscosidade intrínseca pelo uso do tempo de escoamento em viscosímetro de Ostwald e pelo cálculo da viscosidade intrínseca,  $[\eta]$ , através do método do ponto único, conforme resultados apresentados na tabela 2.

**Tabela 2:** Dados obtidos na determinação da massa molar viscosimétrica média da celulose da palha de milho.

Parâmetros medidos	Valores obtidos
Tempo de escoamento do solvente, $t_0$	55,45±0,88 segundos
Tempo de escoamento da solução, $t$	307,55± 7,73 segundos
Viscosidade relativa ( $\eta_{rel}$ )	5,54
Viscosidade específica ( $\eta_{sp}$ )	4,54
Viscosidade intrínseca, $[\eta]$	475,65 mL.g <sup>-1</sup>
Grau de Polimerização, GP	660,7
Massa molar viscosimétrica média, $M_v$	107.033 g.mol <sup>-1</sup>

O valor da massa molar média é uma das propriedades responsáveis pelo uso dos polímeros em inúmeras aplicações. Durante o processo de produção do acetato de celulose a hidrólise da celulose ocorre levando a uma redução do grau de polimerização (GP). O GP de polpas celulósicas da madeira apresentam valores típicos entre 300 e 1700 [70]. Valores inferiores a estes levam à produção de acetatos de celulose de baixa massa molar aspecto que resultará em materiais com propriedades mecânicas pobres e com baixa habilidade na formação de filmes e micropartículas, valores superiores podem levar a derivados com elevada massa molar de difícil processamento. O valor de GP da celulose extraída da palha de milho, 660,7 está dentro dos valores típicos observados para polpas celulósicas da madeira sendo adequado para a produção do acetato de celulose utilizado neste trabalho [71 - 73].

A figura 14 apresenta o espectro na região do infravermelho da palha de milho bruta e da celulose extraída da palha de milho. Esta técnica permite fazer o acompanhamento do processo de deslignificação da palha de milho. O perfil observado em ambos os espectros é típico para materiais lignocelulósicos sendo que as principais bandas observadas são a banda em  $3430\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação O – H,  $2900\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento do grupo C – H,  $1645\text{ cm}^{-1}$  atribuída a deformação angular das moléculas de água que estão absorvidas na estrutura da celulose,  $1169\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento assimétrico da ligação ( $\text{C}_1 - \text{O} - \text{C}_5$ ) e  $898\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação glicosídica ( $\text{C}_1 - \text{O} - \text{C}_4$ ). A palha de milho bruta apresenta composição heterogênea devido à presença da celulose, hemicelulose e lignina majoritariamente. E o processo de deslignificação visa remover a lignina do material lignocelulósico que pode ser acompanhada a partir da redução de bandas de média intensidade em aproximadamente  $1700\text{ cm}^{-1}$  e  $1510\text{ cm}^{-1}$  [74, 75]. Estas bandas e outras bandas encontradas nos materiais lignocelulósicos foram atribuídas na tabela 3.



**Figura 14:** FTIR da palha de milho bruta (PM) e palha de milho purificada.

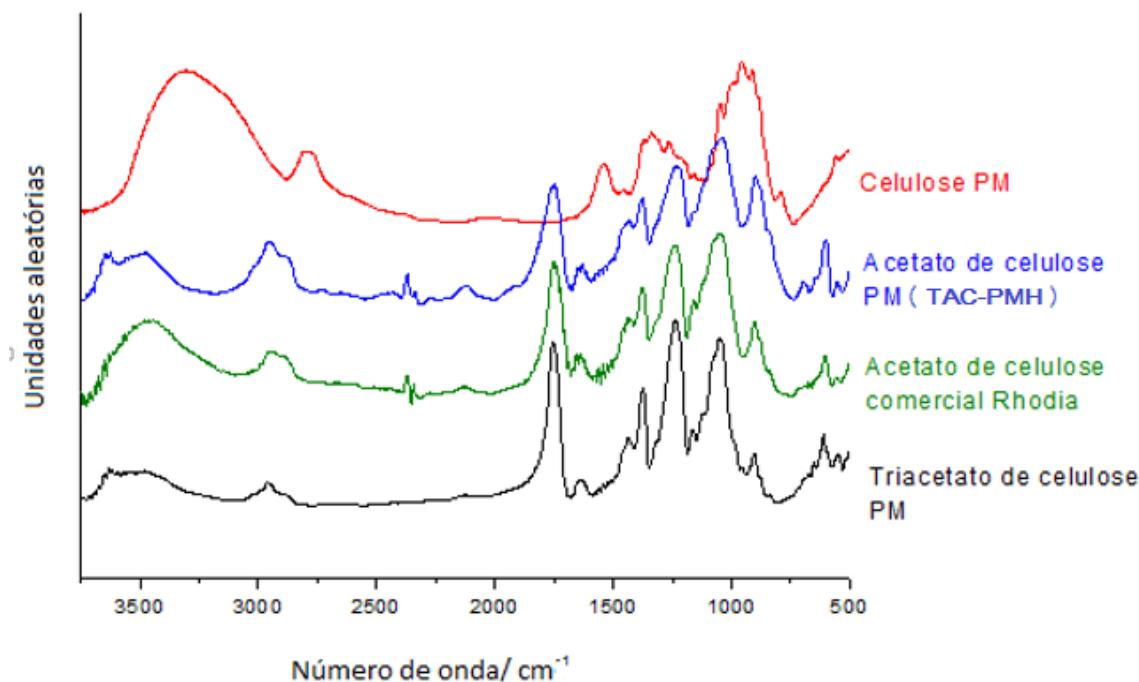
**Tabela 3:** Atribuições das principais bandas de absorção no espectro na região do infravermelho para a palha de milho bruta e purificada.

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Atribuições
3437	Estiramento O-H
2926	Estiramento (C-H) de grupos CH <sub>2</sub> e CH <sub>3</sub>
1729	Estiramento da ligação C = O de grupos carboxílicos alifáticos ou ésteres arílicos ou insaturados.
1642	Deformação da água
1610 – 1595	Estiramento das ligações C = C dos anéis aromáticos em ligninas
1510	Estiramento das ligações C = C dos anéis aromáticos em ligninas
1430	Deformação de CH <sub>2</sub>
1373	Deformação de CH <sub>3</sub>
1315	Deformação do anel siringila associada ao estiramento C-O
1260	Deformação do anel guaiacila associada ao estiramento C-O
1169	Estiramento assimétrico da ligação (C <sub>1</sub> – O – C <sub>5</sub> )
1038	Estiramento C-O
898	Estiramento da ligação glicosídica (C <sub>1</sub> – O – C <sub>4</sub> )
832	Estiramento C-H de anéis aromáticos

A deslignificação é acompanhada pela redução das intensidades das bandas características da lignina, localizadas em aproximadamente 1729 cm<sup>-1</sup> atribuída aos estiramentos C=O de ácidos ou ésteres não conjugados com anéis aromáticos, 1510 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento C-C de anéis aromáticos na lignina, 1260 cm<sup>-1</sup> e 832 cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento C-O de anéis guaiacilas da palha de milho purificada em comparação com a palha bruta [74,75,76,77]. Estas modificações indicam que a lignina presente na palha de milho foi fragmentada e dissolvida no liquor de tratamento sendo seu teor reduzido na celulose extraída.

## 4.2 Caracterização do acetato de celulose comercial e dos acetatos de celulose produzidos a partir da celulose extraída da palha de milho

A celulose extraída da palha de milho (PM) foi empregada no preparo do acetato de celulose, que foi utilizado na produção de membranas e micropartículas para incorporação e liberação controlada de naproxeno. A reação de acetilação ocorre nas hidroxilas livres da celulose acessíveis após o tratamento da celulose com ácido acético e com ácido sulfúrico que promovem o inchamento das fibras e o último atua como catalisador da reação. Durante a adição de anidrido acético, após a ativação das fibras, o reagente (anidrido acético) vai sendo consumido e levando a desintegração das fibras no meio reacional. O acetato de celulose produzido é solubilizado no meio reacional sendo posteriormente precipitado com água ao final do tempo da reação. A reação ocorre com excesso de anidrido acético e sem a presença de água para que não ocorra reação inversa de hidrólise [57]. O material foi produzido na forma de um pó branco fino. A figura 15 apresenta os espectros na região do infravermelho da celulose extraída da palha de milho, do acetato de celulose da PM, do acetato de celulose comercial (DAC-Rho) e do triacetato de celulose da PM (TAC-PM).



**Figura 15:** Espectros na região do infravermelho para o material de partida e para acetatos de celulose da PM e comercial.

Como características principais da formação de produtos acetilados estão os aumentos na intensidade das bandas: 1749 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento C=O dos grupos carbonila de éster; 1243 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento da ligação C-O-C característica de acetatos e 1048 cm<sup>-1</sup>, atribuída às bandas C-O característica de materiais acetilados [76,77]. A redução da intensidade da banda em 3486 cm<sup>-1</sup>, característica do estiramento O-H dos grupos hidroxílicos, também demonstra modificações na celulose (palha de milho purificada). O conjunto de evidências descrito caracteriza a reação de acetilação. A tabela 4 apresenta as atribuições das principais bandas no espectro de FTIR dos acetatos de celulose da palha de milho [57,77].

**Tabela 4:** Atribuições das principais bandas no FTIR do acetato de celulose.

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Atribuições
3480	Estiramento O-H celulósico
2960	Estiramento assimétrico CH <sub>3</sub>
2888	Estiramento simétrico CH <sub>3</sub>
1749	Estiramento de carbonila de éster
1439	Deformação assimétrica CH <sub>2</sub>
1374	Deformação simétrica CH <sub>3</sub>
1243	Estiramento C-C-O de acetato
1048	Estiramento C-O

A comparação entre os espectros apresentados na figura 15 mostra que os acetatos de celulose preparados neste trabalho e o acetato de celulose comercial, apresentam diferenças quanto ao grau de substituição. O perfil da banda atribuída ao estiramento da ligação O – H para as amostras preparadas com a celulose da palha de milho é semelhante e geralmente atribuído ao triacetato de celulose. Assim, aparentemente, a amostra de triacetato de celulose e a amostra hidrolisada apresentam espectros na região do infravermelho muito parecidos. Para avaliar quantitativamente as diferenças entre os materiais foi feita uma medida do grau de substituição dos polímeros por titulação ácido-base. Os dois acetatos produzidos a partir da celulose da palha de milho apresentam características semelhantes e também graus de substituição semelhantes.

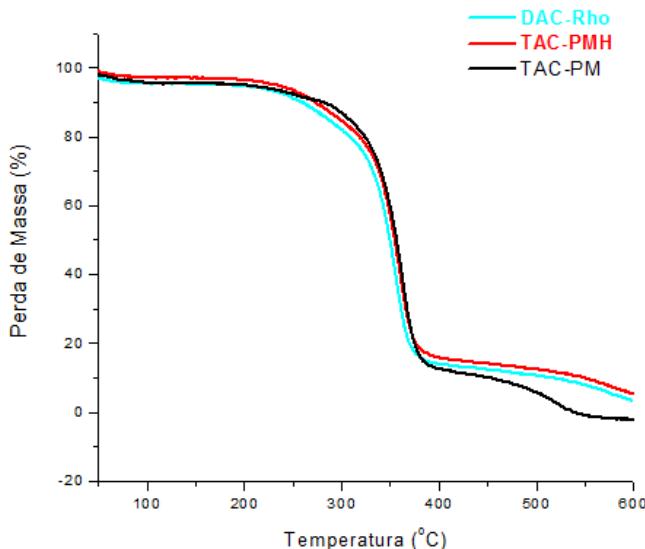
O grau de substituição, que é o valor médio dos grupos acetila (GA) que substituem os hidrogênios dos grupos hidroxila nas unidades glicosídicas, foi determinado através das equações 24 e 25 apresentadas na seção de procedimentos experimentais.

Os graus de substituição obtidos foram de  $2,53 \pm 0,16$  para o TAC-PMH e  $2,79 \pm 0,35$  para o TAC-PM. O polímero comercial da Rhodia é um diacetato de celulose com um GS igual a 2,45 segundo informações do fabricante [37]. Desta forma, os acetatos de celulose obtidos são na média trisubstituídos.

Os acetatos de celulose utilizados neste trabalho foram caracterizados quanto às suas propriedades térmicas com a finalidade de compará-los e avaliá-los após processamento na forma de membranas e micropartículas.

A termogravimetria é uma técnica de caracterização que permite avaliar a estabilidade térmica do polímero e seu processamento. Esta propriedade está diretamente relacionada às características químicas e estruturais do polímero assim como a sua massa molar, já que os polímeros quando submetidos a tratamentos térmicos podem apresentar mudanças estruturais caracterizadas por ruptura de ligações químicas na cadeia principal e remoção de grupos laterais. Resultando em redução na massa molar e formação de produtos voláteis. Esta técnica envolve a medida da variação de massa da amostra em função da temperatura ou do tempo a uma temperatura constante (modo isotérmico) [77].

A figura 16 apresenta as curvas termogravimétricas para o TAC-PM, TAC-PMH e DAC-Rho.



**Figura 16:** Curvas termogravimétricas: Triacetato de Celulose da palha de milho hidrolisado (TAC-PMH), Triacetato de Celulose da palha de milho (TAC-PM) e Diacetato de celulose da Rhodia (DAC-Rho).

De acordo com a literatura são observados três eventos térmicos durante o aquecimento da amostra de acetato de celulose. O primeiro evento ocorre entre a temperatura ambiente e a temperatura próxima de 100 °C sendo atribuído a volatilização da água absorvida no material. A segunda etapa apresenta perda de massa significativa e está relacionada à decomposição térmica do polímero devido a rupturas de ligação na cadeia principal, este processo ocorre entre 245 e 400 °C para as amostras preparadas a partir da celulose extraída da palha de milho sendo a principal faixa de degradação térmica, onde ocorre a degradação das cadeias do acetato de celulose e perda de matéria volátil [74,75]. A amostra comercial apresenta estabilidade térmica muito próxima aos outros acetatos e o segundo estágio ocorre entre 280 e 400°C. Em temperaturas superiores a 400°C, observa-se a decomposição pirolítica completa do polímero [68].

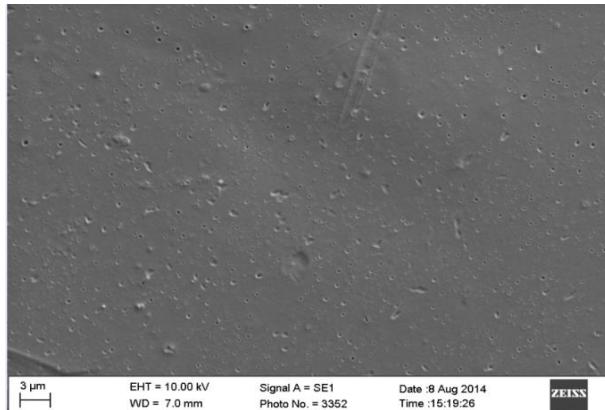
Ambos os polímeros sintetizados a partir da celulose da palha de milho, apresentam menor perda de massa, mesmo que discreta, associada à volatilização da água em comparação ao diacetato da Rhodia, aspecto que indica uma estrutura mais hidrofóbica que é alcançada com o maior grau de substituição sendo este mais um indício de que o derivado produzido a partir da hidrólise do TAC (TAC-PMH), trata-se ainda do TAC.

## **4.3 Caracterização e avaliação da cinética de liberação de Naproxeno (NPX) de membranas de acetato de celulose**

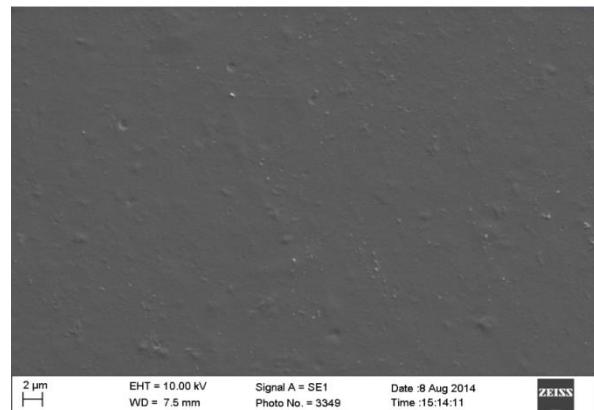
### **4.3.1. Caracterização das membranas de acetato de celulose**

Membranas foram preparadas a partir do acetato de celulose da palha de milho e do acetato de celulose da Rhodia (comercial). Foram produzidas membranas com diferentes morfologias com a finalidade de obter materiais com diferentes mecanismos de transporte de penetrantes moleculares, servindo como modelo para a liberação controlada de espécies bioativas. No próximo subitem a cinética de liberação controlada das membranas aqui caracterizadas será avaliada.

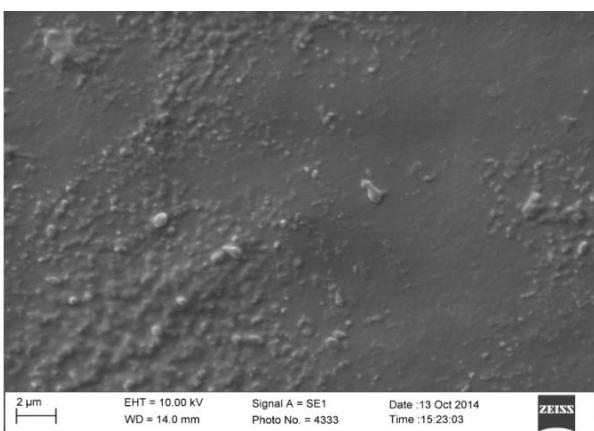
As figuras 17 e 18 apresentam as micrografias de microscopia eletrônica de varredura (MEV) para a superfície e corte transversal das membranas simétricas e assimétricas de TAC-PM, TAC-PMH e DAC-Rho, respectivamente.



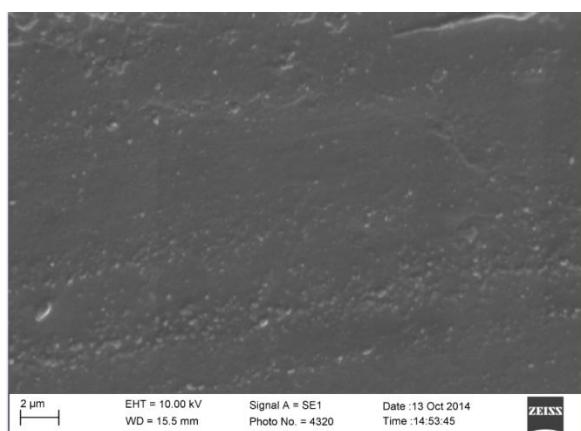
TAC-PM ASS sem NPX



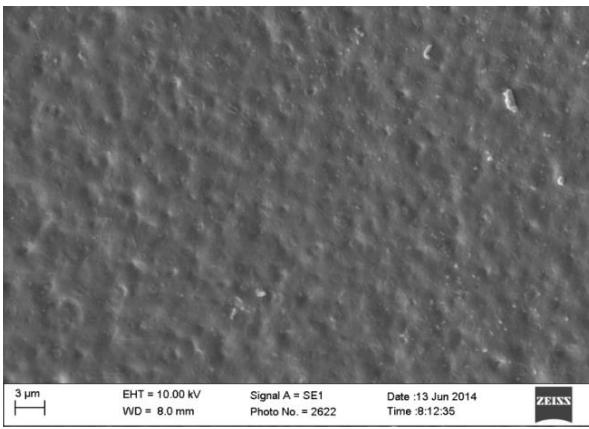
TAC-PM SIM sem NPX



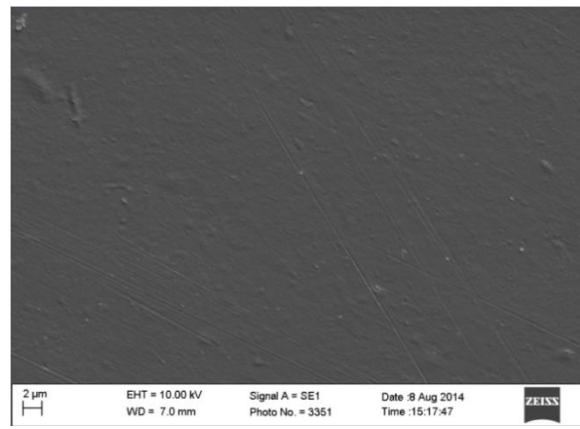
TAC-PMH ASS sem NPX



TAC-PMH SIM sem NPX

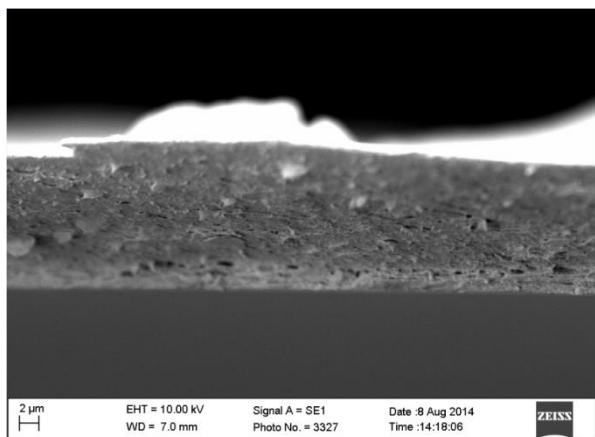


DAC-Rho ASS sem NPX

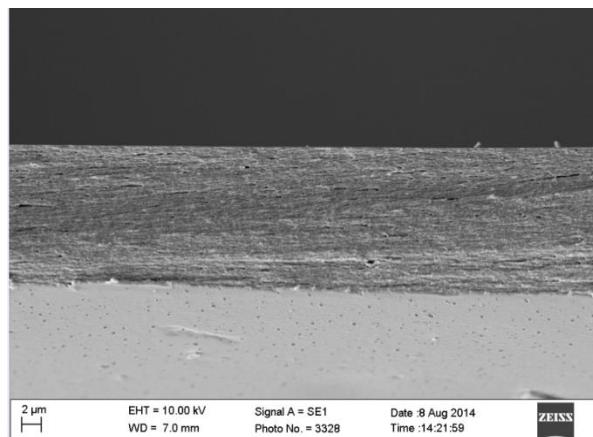


DAC-Rho SIM sem NPX

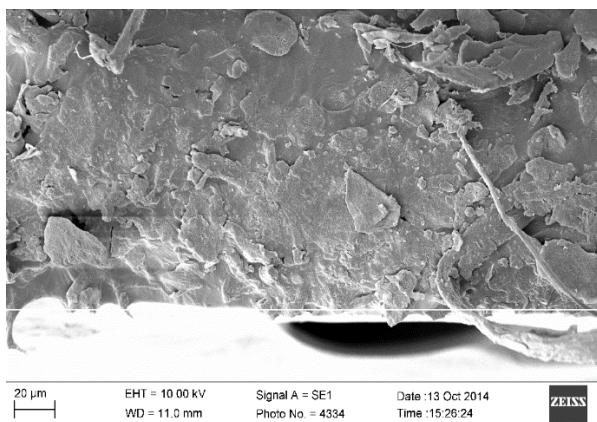
**Figura 17:** Micrografias de MEV para a superfície das membranas simétricas e assimétricas isentas de NPX (1000x).



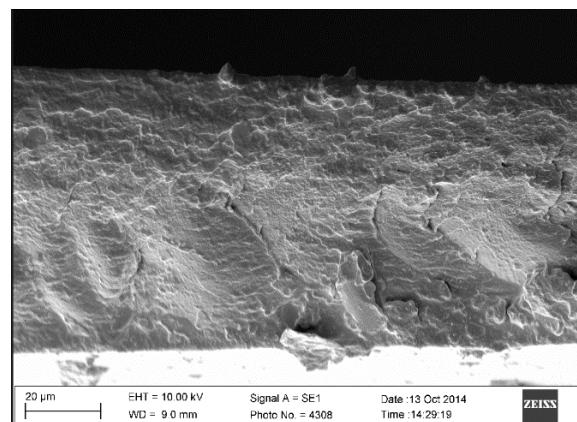
TAC-PM ASS sem NPX



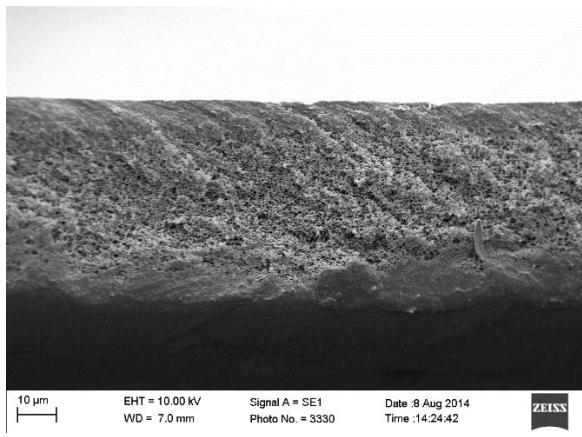
TAC-PM SIM sem NPX



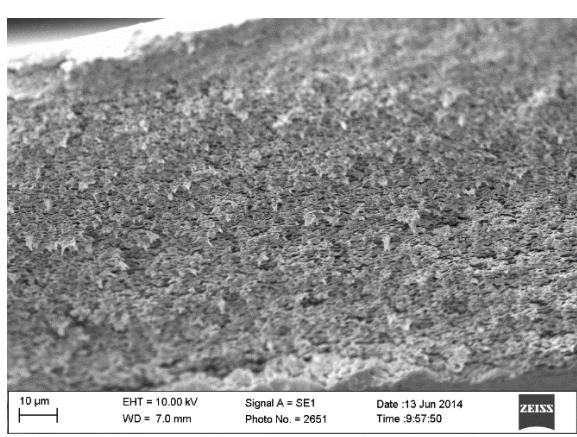
TAC-PMH ASS sem NPX



TAC-PMH SIM sem NPX



DAC-Rho ASS sem NPX



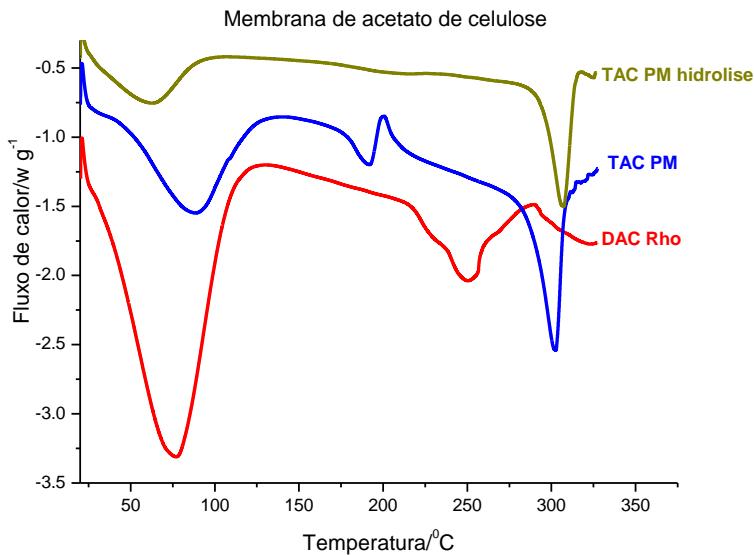
DAC-Rho SIM sem NPX

**Figura 18:** Micrografias de MEV de corte transversal das membranas simétricas e assimétricas isentas de NPX (2000x).

As micrografias da superfície das membranas (figura 17) apresentam características semelhantes com respeito à superfície, as membranas simétricas são mais regulares e uniformes em comparação com as membranas assimétricas. No corte transversal (espessura), apresentado na figura 18, as membranas apresentam pequenas diferenças: as membranas TAC-PM e TAC-PMH, apresentam estrutura mais densa e compacta que as membranas DAC-Rho, que possui vazios distribuídos ao longo da membrana assimétrica. As alterações morfológicas observadas são resultado dos diferentes tipos de processamento aplicado. As membranas assimétricas foram produzidas a partir de um sistema ternário polímero/solvante/não solvente (acetato de celulose/acetona ou diclorometano/água), onde a água atua promovendo a separação de fases com consequente aumento da porosidade. Nos filmes produzidos com DAC-Rho e TAC-PMH o solvente utilizado foi a acetona e nos filmes produzidos com TAC-PM o solvente utilizado foi o diclorometano. Em ausência de água, que atua como não solvente, os filmes possuem aspecto mais homogêneo e denso.

Com a adição de água para produção de membranas assimétricas a superfície das membranas começa a ficar menos regular e o corte transversal menos uniforme. E a porosidade reduzida observada nas membranas produzidas com TAC-PM e TAC-PMH, refletirá sobre a liberação controlada do fármaco.

Além da morfologia das membranas, as propriedades térmicas podem ser fortemente modificadas com a incorporação do fármaco sendo um indicativo do nível de interação Polímero - fármaco. Para mensurar estas mudanças, as curvas de TGA e DSC para as membranas foram avaliadas inicialmente sem a presença do fármaco. A figura 19 apresenta as curvas de DSC para as membranas assimétricas TAC-PM,TAC-PMH e DAC-Rho.



**Figura 19:** Curvas de DSC para as membranas de Triacetato de celulose (TAC-PM e TAC-PM hidrolisado) e Diacetato de celulose (DAC-Rhodia).

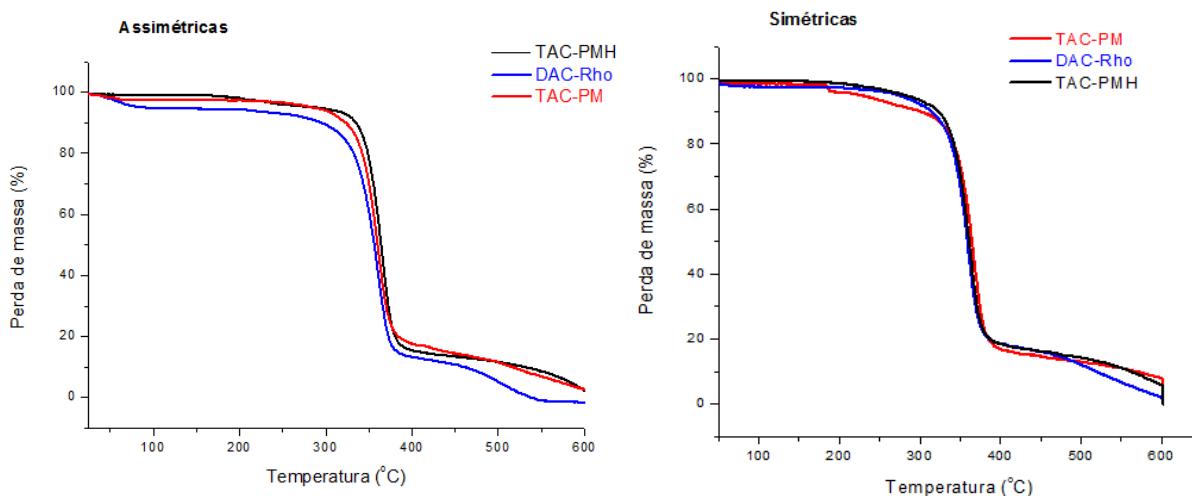
A amostra TAC-PM apresenta uma endoterma centrada em  $88,42^{\circ}\text{C}$  sendo este evento associado à liberação de água absorvida na matriz polimérica. Este fenômeno também pode ser observado nas curvas de termogravimetria apresentadas na figura 20, através da perda de massa na mesma faixa de temperatura. Na curva de DSC, a temperatura de transição vítreia,  $T_g$  foi de  $184,54^{\circ}\text{C}$ , na sequência observa-se uma exoterma de cristalização em  $200,56^{\circ}\text{C}$  devido a cristalização do polímero durante o experimento e em  $302,61^{\circ}\text{C}$  observa-se a fusão da amostra. O polímero é originalmente semicristalino, uma vez que a exoterma de cristalização apresenta uma variação da entalpia de  $4,640 \text{ J/g}$  enquanto a endoterma de fusão apresenta uma variação da entalpia de  $21,69 \text{ J/g}$ . A literatura reporta que o triacetato de celulose funde por volta de  $300^{\circ}\text{C}$ , temperatura próxima da temperatura de degradação do material, sendo que cerca de 5% do polímero se degrada nesta temperatura [68,72].

A curva de DSC para o TAC-PMH apresenta várias semelhanças com a curva do TAC-PM excetuando-se a ausência da exoterma de cristalização. Assim, o polímero não cristaliza durante a varredura (“cold crystallization”) fundindo a temperatura de  $307,31^{\circ}\text{C}$  e com uma variação de entalpia igual a  $15,84 \text{ J/g}$ . A  $T_g$  para o TAC-PMH é igual a  $191,31^{\circ}\text{C}$ , cerca de  $6,0^{\circ}\text{C}$  superior a observada para o TAC-PM. Os resultados apresentados mostram que o TAC-PMH mantém as principais propriedades de um triacetato de celulose, este processo pode possivelmente

ser explicado através da hidrólise inicial de cadeias de baixo grau de polimerização em regiões amorfas que ocorre preferencialmente a hidrólise dos grupos acetila nas unidades de glicose.

O DAC-Rho apresenta uma endoterma de liberação de água em 77,19°C e uma endoterma próxima a 250 °C que é referente à fusão seguida de degradação do material. Devido ao menor grau de substituição, 2,5, o material é menos cristalino e absorve maior quantidade de água (variação da entalpia de liberação de água igual a 99,21 kJ mol<sup>-1</sup>), apresentando características diferentes do TAC quanto à solubilidade em solventes orgânicos, quanto a interação entre o polímero e o fármaco e possivelmente em relação às propriedades de transporte de penetrantes moleculares ocluídos na matriz (Naproxeno) como no caso da liberação controlada de fármacos. A temperatura de transição vítreia do diacetato de celulose foi observada em 197,31°C.

A figura 20 apresenta as curvas termogravimétricas das membranas simétricas e assimétricas estudadas neste trabalho.



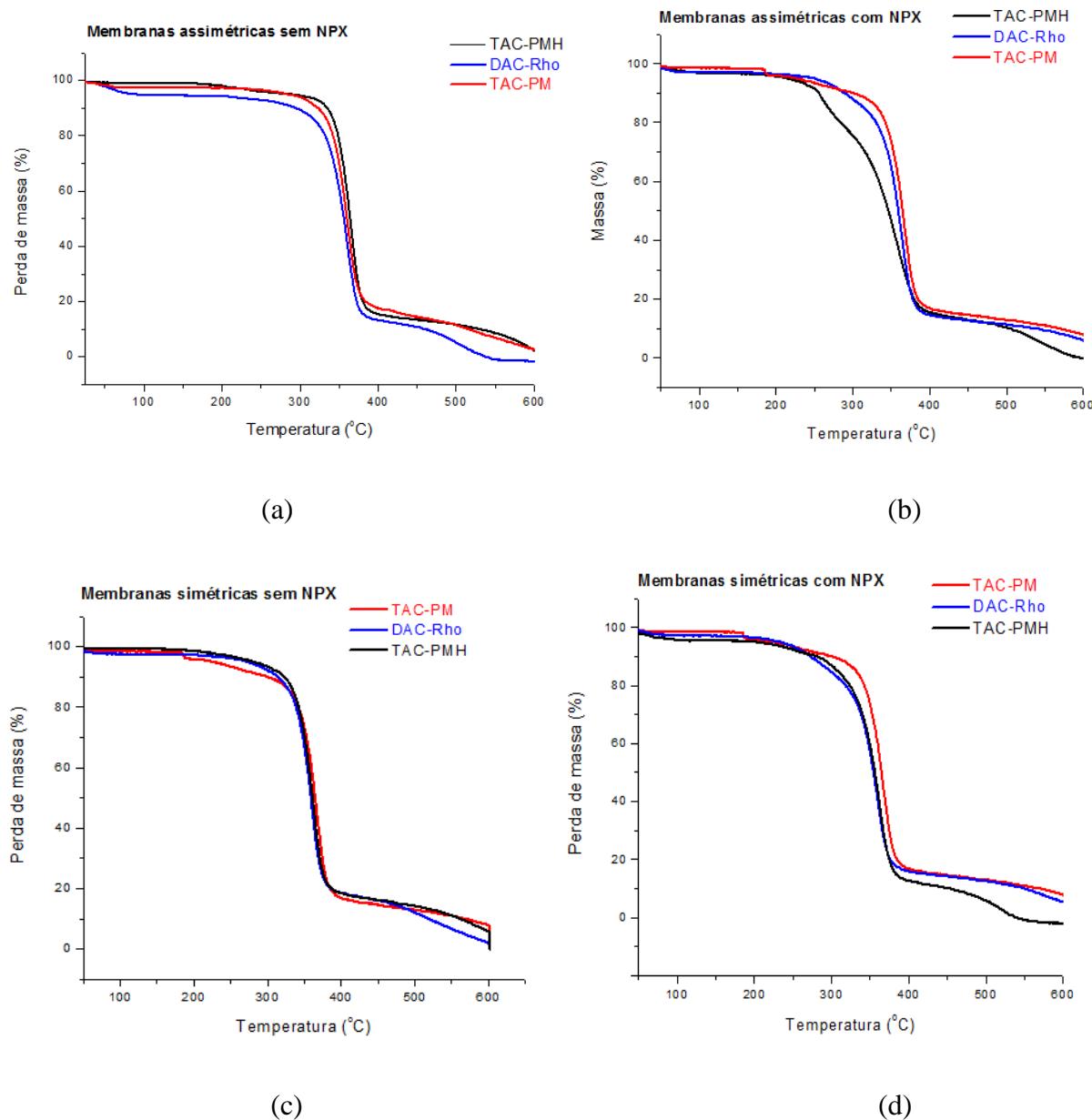
**Figura 20:** Curvas termogravimétricas das membranas preparadas com o TAC-PM, TAC-PMH e DAC-Rho.

Conforme apresentado para os materiais de partida são observados três eventos térmicos principais nas curvas termogravimétricas das membranas de acetato de celulose. O perfil da curva térmica não se alterou de forma significativa para as três curvas térmicas. O primeiro evento ocorre entre a temperatura ambiente e a temperatura próxima de 100 °C sendo atribuído a volatilização da água absorvida no material. A segunda etapa apresenta perda de massa significativa e está relacionada à decomposição térmica do polímero devido a rupturas de ligação na cadeia principal,

este processo ocorre entre 245 e 400 °C, para as amostras preparadas a partir da celulose extraída da palha de milho sendo a principal faixa de degradação térmica, onde ocorre a degradação das cadeias do acetato de celulose e perda de matéria volátil [74,75,76]. As membranas assimétricas produzidas com o diacetato de celulose comercial apresentam um pequeno declínio da estabilidade térmica sendo levemente inferior ao observado nas amostras preparadas com TAC-PM e TAC-PMH. Este aspecto pode ser explicado através da possível organização do filme durante a formação das membranas de TAC que apresentam maior estabilidade que a membrana de DAC. De acordo com a literatura a degradação do diacetato de celulose ocorre em temperaturas acima de 250 °C [61]. Fato observado na curva de TGA, onde também é possível notar um evento acima de 390°C atribuído à carbonização dos produtos degradados a cinzas.

#### **4.3.2. Caracterização das membranas de acetato de celulose com Naproxeno (NPX)**

Um dos principais aspectos avaliados neste trabalho diz respeito a incorporação do fármaco na matriz polimérica e como esta incorporação afeta as propriedades térmicas e morfológicas da matriz em decorrência da interação intermolecular Polímero – Fármaco (P – F). Na produção das membranas com o fármaco a dispersão deste pode ser molecular, onde o par P – F forma uma solução que se caracteriza principalmente pela modificação de propriedades físico-químicas do sistema. Assim, nesta solução não é possível observar a fusão do Naproxeno e a temperatura de transição vítreia da matriz normalmente se desloca para baixas temperaturas (efeito de plasticização) ou elevadas temperaturas, evento menos frequente (efeito de antiplasticização). A estabilidade térmica da matriz e do fármaco pode ser aumentada ou reduzida considerando o processo de oclusão das moléculas. A figura 21 apresenta as curvas de TGA para as membranas simétricas e assimétricas de acetato de celulose com Naproxeno. As curvas sem o fármaco foram adicionadas para comparação.



**Figura 21:** Curvas de TGA das membranas assimétricas (a) sem NPX e (b) com NPX e membranas simétricas (c) sem NPX e (d) com NPX.

Para todas as membranas se observa uma ligeira queda na estabilidade térmica com a inserção do NPX, embora pouco significativa. Foi observado na literatura o mesmo comportamento onde as membranas sem NPX apresentam uma estabilidade levemente maior que as membranas incorporadas com o fármaco [64,76,77].

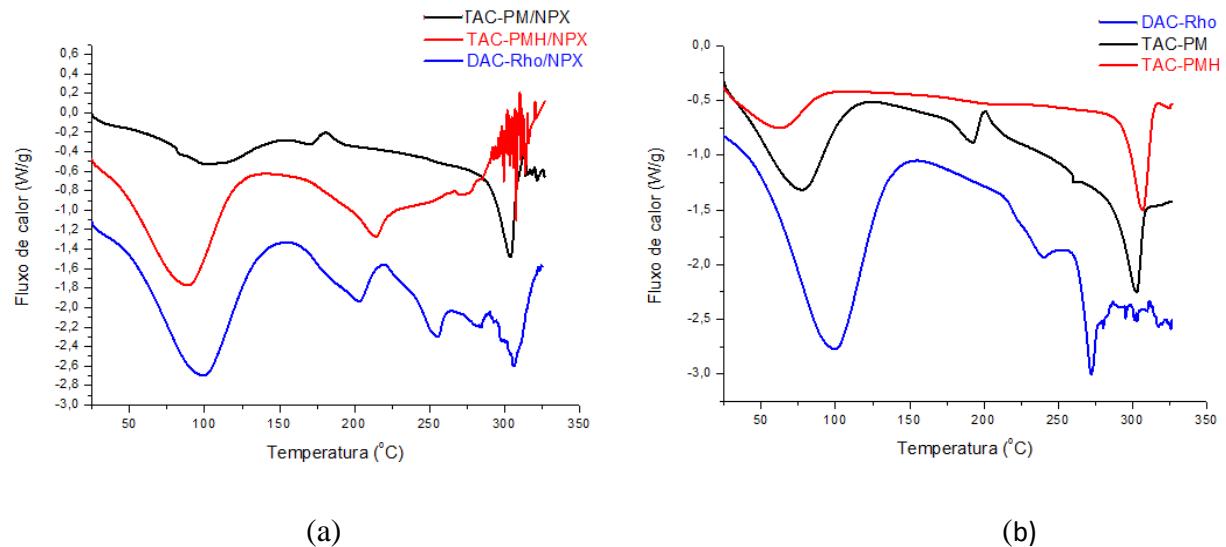
As curvas termogravimétricas para as membranas com NPX apresentam um perfil diferente do observado para as curvas TGA das membranas originais sem NPX, surge um novo evento

térmico que pode ser observado em cerca de 220°C dependendo da membrana em estudo, que pode possivelmente estar relacionado à presença do NPX nas membranas. Uma possível explicação para o aparecimento deste evento pode estar relacionado à decomposição térmica do Naproxeno que ocorre entre 200 e 320°C [78], onde são gerados voláteis que levam a queda da massa da amostra em estudo. É importante observar que a perda de massa calculada para este evento é de cerca de 5% o que está de acordo com a massa de NPX frequentemente adicionada na preparação das membranas.

É interessante ressaltar que este evento aparece de forma mais evidente para as membranas assimétricas, aspecto que pode estar relacionado a distribuição do fármaco no momento da formação da membrana pela formação de regiões ricas e pobres em polímero devido a existência do não solvente. Ainda, o efeito é menos pronunciado para as membranas de DAC. Estas observações podem estar relacionadas a interação P-F.

A interação do fármaco com o polímero pode ser observada através de mudanças das curvas de DSC da matriz com o fármaco principalmente em relação à temperatura de transição vítreia, Tg. Para avaliar este aspecto foram realizados os experimentos de calorimetria exploratória diferencial apresentados nas figuras 22 e 23 e tabelas 5 e 6.

A figura 22 e a tabela 5 apresentam os resultados obtidos a partir das curvas de DSC das membranas simétricas de acetato de celulose.



**Figura 22:** Curva de DSC para membranas simétricas de acetato de celulose: (a) incorporadas com NPX; (b) isentas de NPX.

Observa-se que a inserção do fármaco modifica significativamente o padrão das curvas de DSC das amostras com NPX em comparação com os materiais não modificados. Para todas as membranas o valor da Tg diminui quando o NPX foi adicionado indicando que o fármaco plasticiza a matriz. Este fenômeno indica que existe significativa interação intermolecular entre o fármaco e a matriz polimérica. A tabela 5 apresenta as principais transições observadas para as matrizes poliméricas. O maior efeito de plasticização foi observado para a membrana com DAC com uma diferença de cerca de 45°C. E o resultado obtido está de acordo com o observado nas curvas termogravimétricas, onde a presença do NPX não altera de forma significativa o padrão da curva, sendo que o processo de decomposição do fármaco ocorre de forma conjunta com a matriz.

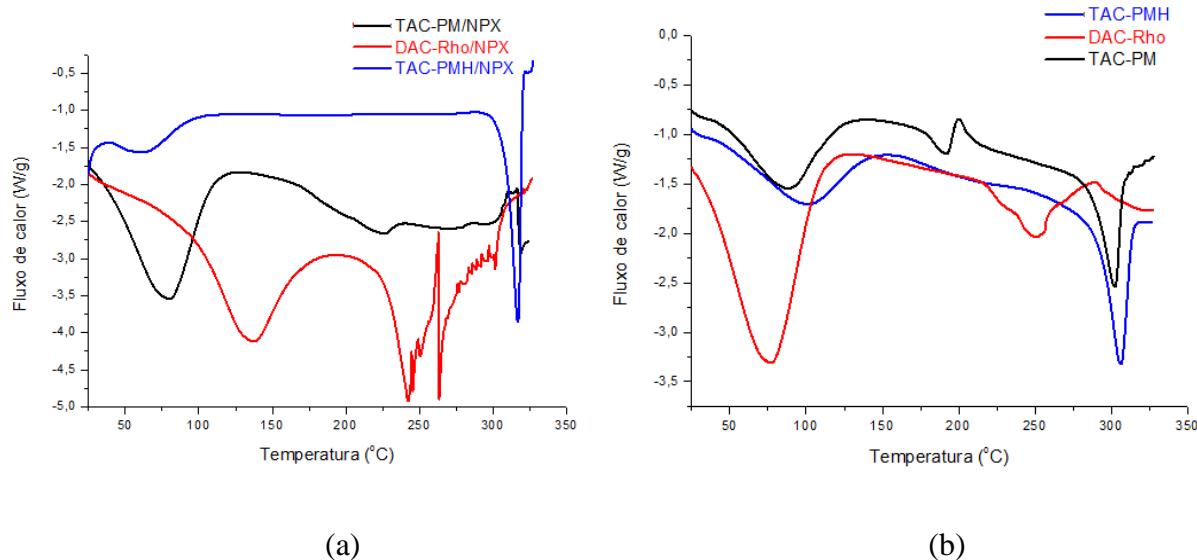
A interação entre P-F terá papel importante na discussão dos fenômenos responsáveis pela liberação do fármaco nos ensaios cinéticos. Além da Tg, outros eventos sofrem alterações em decorrência da interação entre o fármaco e a matriz. No TAC-PM a exoterma de cristalização é modificada com a adição de NPX, pois a incorporação do fármaco facilita a cristalização do material.

Em alguns casos, como TAC-PMH, a curva com NPX muda de forma drástica. Este aspecto pode estar relacionado à redução da estabilidade térmica com a inserção do fármaco e ao fato deste polímero ter sido produzido por hidrólise do TAC-PM o que pode reduzir sua massa molar e com isto reduzir a estabilidade térmica.

**Tabela 5:** Principais eventos térmicos observados nas curvas de DSC para membranas simétricas.

Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}\text{C}$	$T_g/^{\circ}\text{C}$	$T_c/^{\circ}\text{C}$	$T_f/^{\circ}\text{C}$
<b>TAC-PM</b>	77,10	183,72	201,13	302,87
<b>TAC-PM/NPX</b>	74,41	167,51	180,84	304,88
<b>DAC-Rho</b>	99,41	208,88	----	238,78
<b>DAC-Rho/NPX</b>	101,69	163,15	-----	213,68
<b>TAC – PMH</b>	61,51	191,31	-----	307,31
<b>TAC – PMH/NPX</b>	98,77	179,58	-----	306,84

Para as membranas assimétricas os mesmos resultados são observados conforme inspeção na figura 23 e tabela 6.



**Figura 23:** Curvas de DSC para membranas assimétricas de acetato de celulose com e sem NPX:  
(a) incorporadas com NPX; (b) isentas de NPX.

Em relação à  $T_g$ , também foi observada uma redução neste valor com a adição de NPX, nas membranas assimétricas, indicando um possível efeito sinérgico entre a ação do fármaco e a existência de poros estáticos que favorecem a mobilidade de todo o sistema.

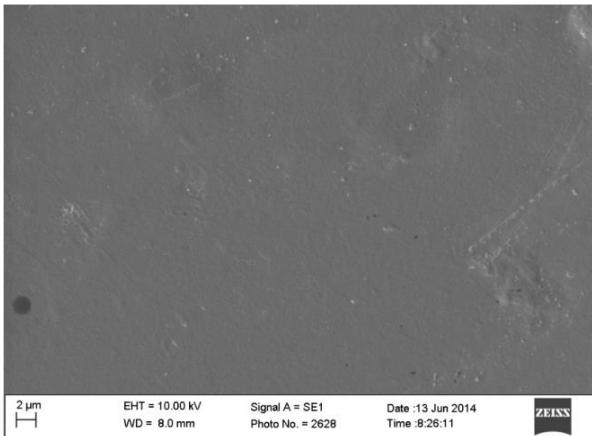
**Tabela 6:** Principais eventos observados nas curvas de DSC das membranas assimétricas.

Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}\text{C}$	$T_g/{}^{\circ}\text{C}$	$T_c/{}^{\circ}\text{C}$	$T_f/{}^{\circ}\text{C}$
<b>TAC-PM</b>	88,39	184,54	200,56	302,61
<b>TAC-PM/NPX</b>	85,22	155,00	-----	312,13
<b>DAC-Rho</b>	77,19	197,26	-----	250,30
<b>DAC-Rho/NPX</b>	103,30	171,60	-----	223,77
<b>TAC – PMH</b>	100,00	191,31	-----	307,31
<b>TAC – PMH/NPX</b>	98,02	102,24	-----	250,97

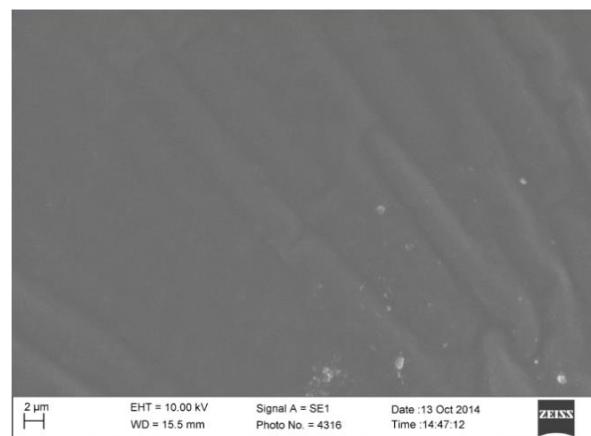
As figuras 24 e 25 apresentam as fotomicrografias de MEV das membranas de acetato com NPX simétricas e assimétricas para comparação.

As micrografias de MEV da superfície das membranas com NPX ocluído na matriz (figura 24) apresentam características semelhantes às membranas sem fármaco, através das quais observam-se superfícies densas e mais uniformes no caso das membranas simétricas/densas, além de uma mudança discreta que pode ser observada no corte transversal (espessura), embora não seja possível notar uma estrutura porosa típica nas membranas assimétricas TAC-PM e TAC-PMH, estas são menos homogêneas que as simétricas. É possível que a adição do fármaco mude a estabilidade da composição anterior do sistema que começa a mostrar separação de fase ainda que discreta.

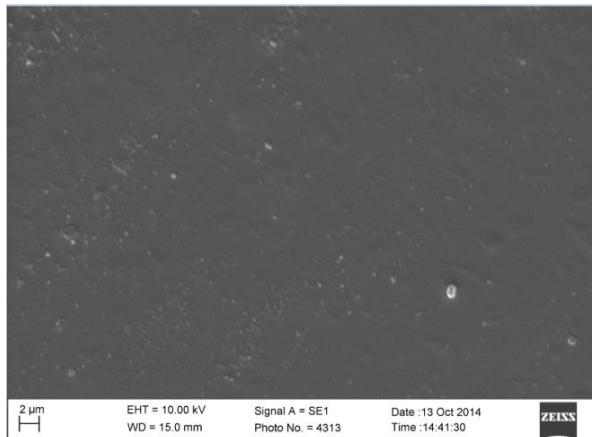
A quantidade de fármaco liberado a partir destas membranas, discutida nos tópicos adiante, pode ser explicada também pela estrutura morfológica das mesmas.



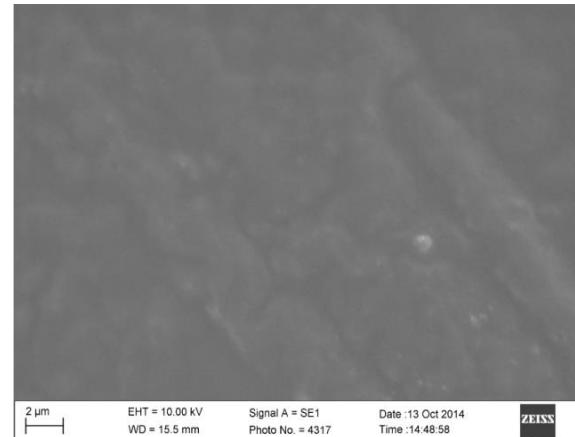
TAC-PM NPX ASS



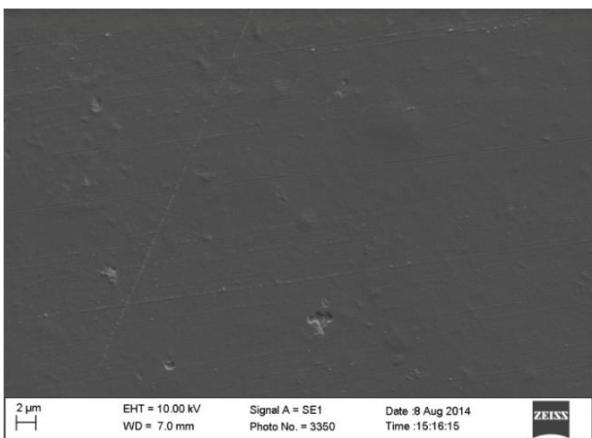
TAC-PM NPX SIM



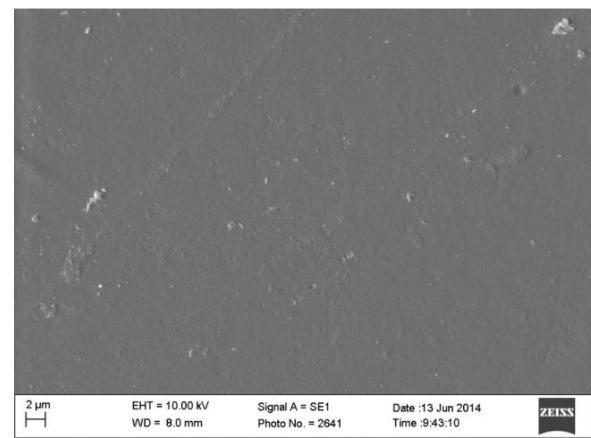
TAC-PMH NPX ASS



TAC-PMH NPX SIM

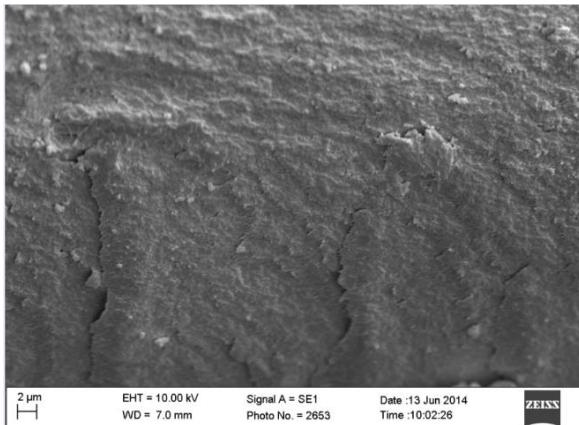


DAC-Rho NPX ASS

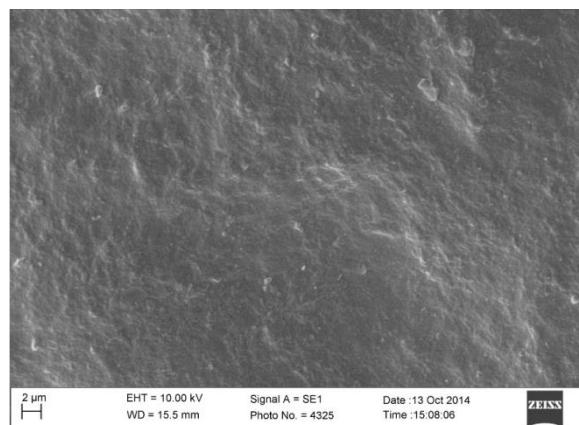


DAC-Rho NPX SIM

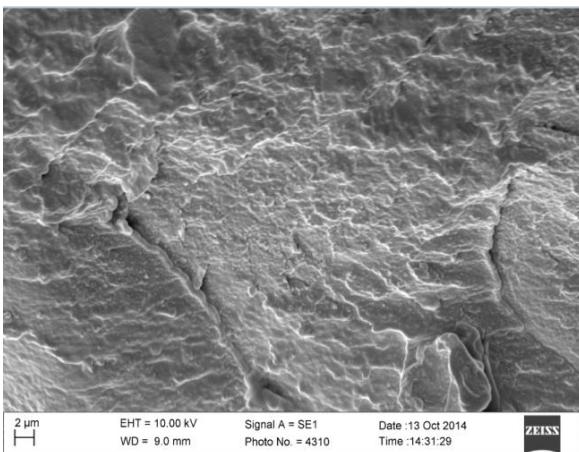
**Figura 24:** Micrografias de MEV para a superfície das membranas simétricas e assimétricas incorporada com NPX (1000x).



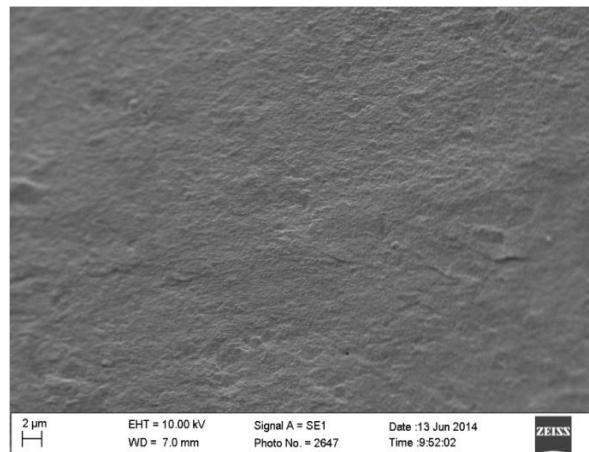
TAC-PM ASS NPX



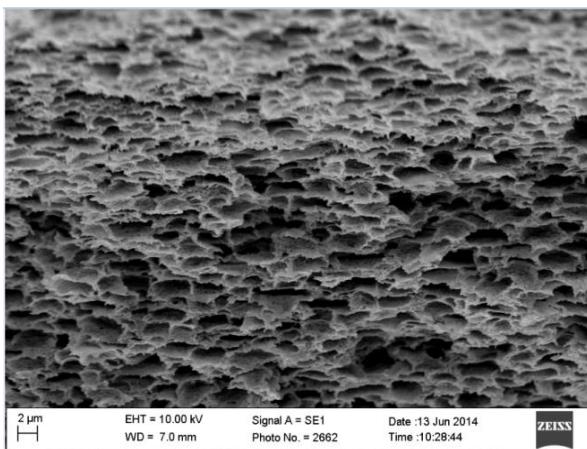
TAC-PM SIM NPX



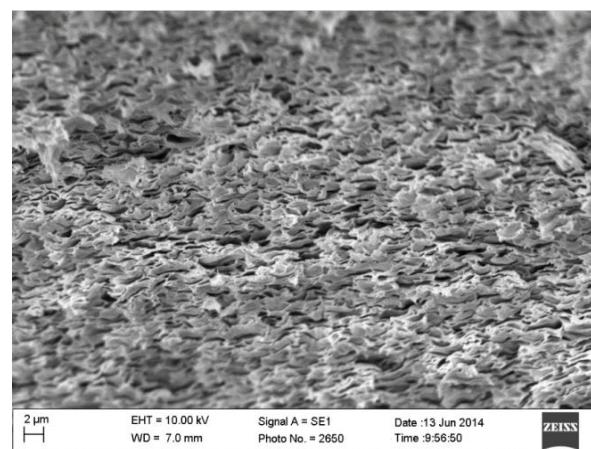
TAC-PMH ASS NPX



TAC-PMH SIM NPX



DAC-Rho ASS NPX



DAC-Rho SIM NPX

**Figura 25:** Micrografias de MEV do corte transversal das membranas simétricas e assimétricas incorporada com NPX (2000x).

As membranas produzidas com TAC-PM e TAC-PMH incorporadas com NPX apresentam características semelhantes, onde seus cortes transversais são densos e contínuos. Já as membranas produzidas com DAC-Rho possuem morfologias diferentes das demais.

A adição do fármaco resultou em pequenas alterações quanto às superfícies que se mostraram ligeiramente mais uniformes. Porém, foram observadas alterações significativas referentes aos cortes transversais, onde as membranas se tornaram mais densas, observadas na figura 25, em comparação com as membranas não incorporadas com o NPX (figuras 17 e 18). É relevante salientar que o diacetato apresenta menor GS e a interação deste com o NPX é diferente da estabelecida com o triacetato que é um polímero mais hidrofóbico. A inserção do fármaco provavelmente modifica as características da solução, já que sua presença modifica a solubilidade dos componentes da mistura, levando à separação de fase e consequente alteração na morfologia. A adição de água para o preparo das membranas assimétricas acentua a separação de fases, deixando estas membranas com aspecto mais irregular, facilitando a mobilidade do fármaco.

Também foram observadas alterações bem definidas na aparência das membranas simétricas e assimétricas, as primeiras foram caracterizadas por um aspecto vítreo, cristalino e as segundas apresentaram opacidade.

Os filmes obtidos com o TAC-PMH se apresentaram extremamente frágeis, com baixa estabilidade ao manuseio, fatores ocasionados pela hidrólise parcial da celulose durante a acetilação, que torna o material inadequado para uso na produção de filmes e portanto, esta membrana não foi avaliada quanto a incorporação e cinética de liberação do fármaco.

#### **4.3.3 Cinética de liberação controlada de NPX através das membranas DAC e TAC**

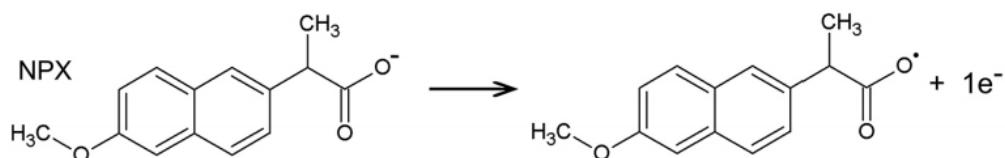
Neste item serão discutidos os parâmetros referentes à liberação do naproxeno pelas matrizes produzidas.

#### **4.3.3.1 Liberação controlada do Naproxeno em membranas de acetato de celulose quantificado por voltametria de onda quadrada**

A quantificação do fármaco, Naproxeno, no fluido de liberação (FSI) foi realizada utilizando a técnica de voltametria de onda quadrada. Para avaliação do método empregado foram realizados ensaios de quantificação do fármaco por espectroscopia na região do UV-visível.

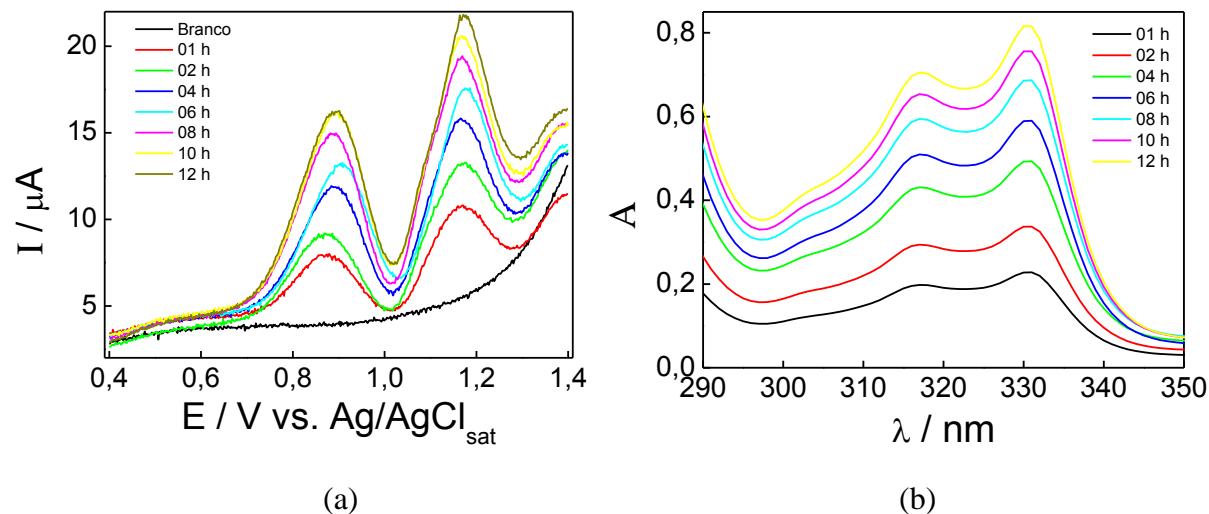
Na literatura é frequentemente observado o emprego de Cromatografia Líquida de Alta resolução (HPLC), espectroscopia de UV-vis e fluorimetria para a quantificação de espécies bioativas. A principal limitação destas técnicas é a impossibilidade de monitoramento em tempo real do sistema de liberação controlada do fármaco. Muitas vezes para a realização da medida é necessário realizar processos de separação da amostra, como filtração e centrifugação que podem levar a perda da mesma. Ainda, para a preparação da amostra são empregadas várias etapas experimentais. Por outro lado, a voltametria de onda quadrada, pode ser usada em determinações diretas sem a necessidade de separação do meio de liberação. Para o emprego desta técnica, no entanto, a espécie bioativa deve ser eletroativa.

Na literatura alguns métodos eletroquímicos foram propostos para a quantificação de naproxeno, incluindo potenciometria com eletrodos de íons seletivos, detecção amperométrica e métodos voltamétricos. Neste trabalho, foi empregado o método voltamétrico que se baseia no processo de eletro-oxidação do Naproxeno, um evento que apresenta um pico voltamétrico de características irreversíveis, o qual está associado à formação de um intermediário cátion radical na estrutura aromática do Naproxeno. Na figura 26 é apresentada um esquema da oxidação do Naproxeno.



**Figura 26:** Proposta de mecanismo para a eletro-oxidação do NPX [50].

As figuras 27 (a) e (b) apresentam os voltamogramas de onda quadrada e os espectros na região do UV-visível para a determinação do NPX no fluido de simulação intestinal após a liberação controlada do fármaco.

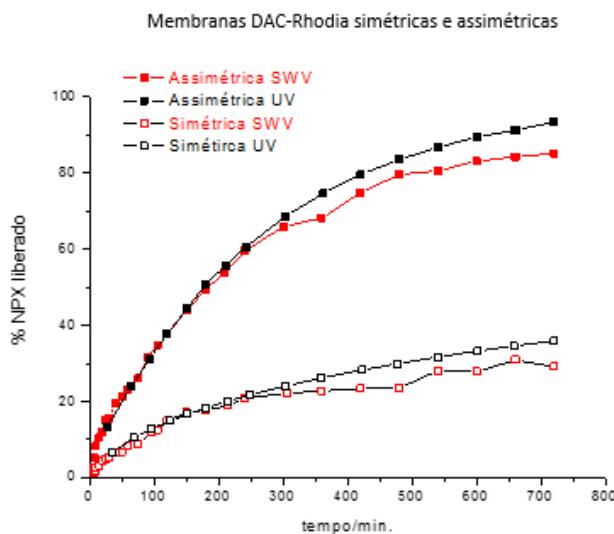


**Figura 27(a):** Voltamogramas em tampão fosfato ( $\text{pH} = 7,4$ ) contendo 63,5 mg da membrana AC-DAC-Sim. Condições voltamétricas:  $f = 50 \text{ Hz}$ ,  $\Delta E = 25 \text{ mV}$  e  $\Delta Es = 2 \text{ mV}$ . (—) branco (antes da adição da membrana; (—) 1; (—) 2; (—) 4; (—) 6; (—) 8; (—) 10; (—) 12 h, e (b): Espectros de absorção do NPX em tampão fosfato 0,1 mol L<sup>-1</sup> ( $\text{pH} = 7,4$ ) registrados em cubeta de quartzo com  $b = 1 \text{ cm}$  em diferentes tempos. (—) 1; (—) 2; (—) 4; (—) 6; (—) 8; (—) 10; (—) 12 h. Liberação pela membrana DAC- Rho SIM.

Na voltametria de onda quadrada, observa-se um pico bem definido em cerca de 0,830 V, atribuído a oxidação do NPX, com pequeno deslocamento do potencial de pico com o aumento da concentração de NPX. Para a confecção da curva analítica foram realizadas medidas voltamétricas entre 0,4 a 1,4 V vs. Ag/AgCl /KCl saturado em diferentes concentrações de NPX variando de 0,025 a 1,25 mmol.L<sup>-1</sup> em tampão fosfato ( $\text{pH}=7,4$ ) empregando o eletrodo de carbono vítreo. A curva analítica produzida antes dos ensaios nas mesmas condições do fluido de simulação intestinal é linear de acordo com a equação:  $i_p (\mu\text{A}) = 0,71 + 22,4 C_{\text{NPX}} (\text{mmol.L}^{-1})$  com coeficiente de correlação linear ( $R$ ) igual a 0,9992. Os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) foram estimados em 7,8 e 26  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ , respectivamente ( $\text{LOD} = 3s_B/S$  e  $\text{LOQ} = 10s_B/S$ , onde  $s_B$  é o desvio padrão do coeficiente linear e  $S$  é o coeficiente angular da curva analítica) [79]. A curva analítica obtida a partir dos dados de espectroscopia na região do UV-Vis, em 330 nm, foi linear para diferentes concentrações de NPX variando de 0,01 a 1,0 mmol.L<sup>-1</sup>, de acordo com a equação:  $A = 0,01 + 1,5 C_{\text{NPX}} (\text{mmol L}^{-1})$ , com  $R = 0,9998$ . Os valores de LOD e LOQ foram 5,6 e 18

$\mu\text{mol.L}^{-1}$ , respectivamente. A partir das curvas analíticas foi obtida a quantidade de NPX liberada das membranas através da análise das curvas apresentadas nas figuras 28 (a) e (b), que mostram claramente o aumento linear da intensidade dos picos de corrente elétrica no voltamograma de onda quadrada e de absorbância nas curvas de UV-Vis.

A figura 28 apresenta a curva de liberação controlada do NPX em membranas de acetato de celulose da Rhodia construídas a partir da quantificação do NPX por ambas as técnicas.



**Figura 28:** Curva de liberação controlada de NPX em função do tempo a partir de membranas de acetato de celulose simétricas e assimétricas (DAC-Rho).

Observa-se na figura 28 uma liberação rápida de NPX nas primeiras horas de ensaio seguido posteriormente por um processo de liberação mais lenta se estendendo pelos 720 minutos de ensaio (12 horas). Este aspecto foi observado tanto para as membranas simétricas como para as assimétricas. Entretanto, observa-se que a quantidade de NPX liberada após os 720 minutos de ensaio é de cerca de 30,0% para a membrana simétrica/densa e de cerca de 80% para membrana assimétrica/porosa. A morfologia da membrana possivelmente influencia na porcentagem de fármaco liberado. Estas diferenças entre as membranas simétricas e assimétricas já foram observadas na literatura para o acetato de celulose produzido a partir do bagaço de cana de açúcar [38]. A morfologia da membrana tem um papel fundamental no transporte do fármaco através da matriz polimérica. No caso de membranas simétricas densas, o principal mecanismo para explicação do transporte do fármaco é o processo de solução/difusão. Neste caso, o fármaco é

disperso ou dissolvido na matriz polimérica e devido à afinidade fármaco/polímero, a difusão é a etapa limitante do processo cinético. A existência de poros maiores ou aumento da porosidade na estrutura da membrana assimétrica permite que o fármaco esteja presente nas regiões de menor densidade, tenha maior mobilidade e se dissolva na matriz e então difunda através desta para o meio de liberação. O meio de liberação atua com agente inchante que permite o aumento de mobilidade das cadeias poliméricas e do fármaco. Entretanto, o baixo grau de inchamento do acetato de celulose, cerca de 10%, e a inexistência de erosão da matriz polimérica, suportam o mecanismo de solução/difusão reportado por McHugh [15]. As diferenças entre as morfologias das membranas podem ser nitidamente observadas nas micrografias de MEV de corte transversal apresentadas nas figuras 18 e 25. No corte transversal as diferenças de porosidade entre as duas membranas podem justificar as diferenças no transporte de NPX observadas nos resultados de liberação controlada. Ainda, a afinidade entre o fármaco e a matriz polimérica pode ser observada pela dispersão molecular deste na matriz e através da redução da temperatura de transição vítreia, T<sub>g</sub>, do polímero com NPX em relação ao polímero sem NPX (tabelas 5 e 6).

O mesmo perfil de curva de liberação controlada foi observado para a cinética de liberação do NPX em solução aquosa usando a técnica de UV-vis nos 240 minutos de ensaio. Após este período, observa-se a diminuição da concentração de NPX quantificada por voltametria de onda quadrada e UV-vis. Após 720 minutos de ensaio, esta diferença atinge cerca de 7%. Considerando que a técnica de voltametria de onda quadrada tem como vantagem o monitoramento do sistema em tempo real, aspecto particularmente útil nos primeiros minutos e horas de ensaio, onde não existe diferença observada entre os resultados de voltametria de onda quadrada e espectroscopia na região do UV-vis, esta diferença, 7%, não é significativa. Considerando a comparação de diferentes sistemas de liberação controlada em elevados tempos de ensaio. Desta forma, neste trabalho empregamos a técnica de voltametria de onda quadrada para avaliar a cinética de liberação controlada do NPX em membranas e micropartículas de triacetato de celulose produzido a partir da celulose extraída da palha de milho e do diacetato de celulose da Rhodia.

A cinética de liberação controlada do NPX das membranas foi ajustada considerando 2 modelos: Higuchi e Korsmeyer/Peppas equações 9 e 6, respectivamente. Os resultados obtidos do ajuste não linear estão apresentados na tabela 7.

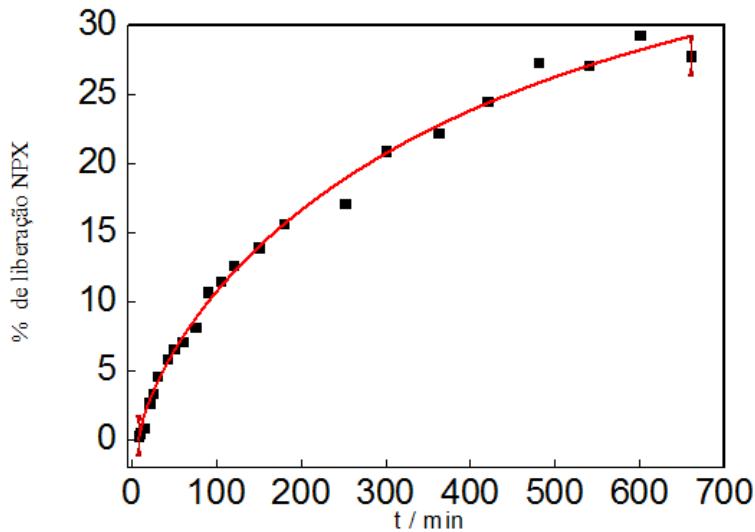
**Tabela 7:** Estudo cinético das membranas de DAC-Rho simétricas e assimétricas avaliadas por voltametria de onda quadrada e por espectroscopia na região do UV-visível.

Amostra	Modelos cinéticos				
	Higuchi $M_t = k_H t^{1/2}$		Korsmeyer/Peppas $M_t/M_\infty = at^n$		
	$k_H$	$R^2$	$n$	a	$R^2$
DAC-Rho SIM/UV	1,359	0,99674	0,510	1,277	0,99682
DAC-Rho SIM/Volt	1,177	0,97450	0,506	1,136	0,97359
DAC-Rho ASS/UV	3,691	0,97846	0,519	3,080	0,98220
DAC-Rho ASS/Volt	3,448	0,98213	0,509	3,503	0,97713

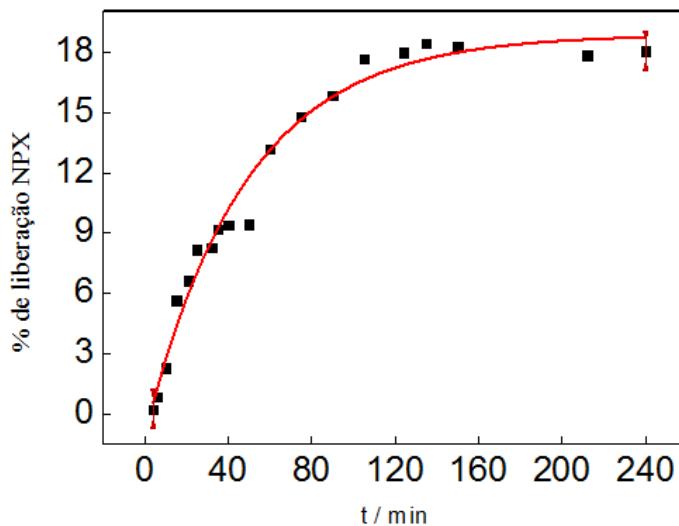
A tabela 7 apresenta os dados cinéticos das membranas de DAC-Rho simétricas e assimétricas analisadas por voltametria de onda quadrada e por espectroscopia de UV-visível. Observa-se que os dados experimentais foram bem ajustados através dos modelos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas. Os coeficientes de correlação variam entre 0,97359 a 0,99682 e os valores de  $n$  para o modelo de Korsmeyer/Peppas são ligeiramente superiores a 0,50. Valores de  $n$  próximos de 0,45, indicam que o transporte do fármaco ocorre através de um mecanismo de difusão Fickiana em um processo de solução/difusão. Os valores encontrados neste trabalho indicam que o mecanismo de liberação controlada do fármaco ocorre predominantemente através de processos Fickianos, entretanto fenômenos competitivos podem estar ocorrendo devido a possibilidade de um pequeno inchamento da matriz [80].

É importante salientar que o mecanismo cinético indicado pelo coeficiente  $n$ , pode ser observado pelas técnicas empregadas de análise, sendo que em ambos os casos os valores obtidos diferem muito pouco, chegando a aproximadamente 1% de diferença, ambas as técnicas permitem a identificação do mesmo modelo cinético. Neste sentido, a análise em questão confirma a validade do emprego da voltametria de onda quadrada para quantificação do NPX em outras membranas e em micropartículas.

As figuras 29 (a) e (b) apresentam a cinética de liberação para as membranas de triacetato de celulose obtido a partir da celulose extraída da palha de milho.



(a)



(b)

**Figura 29:** Liberação controlada de NPX: (a) TAC – PM Simétrica e (b) TAC – PM Assimétrica.

Os gráficos de liberação do fármaco em função do tempo (figura 29) demonstram que para membranas preparadas com triacetato de celulose a liberação máxima do fármaco atinge cerca de 30% para a membrana assimétrica e 18% para membrana simétrica, valores inferiores aos encontrados na liberação das membranas produzidas com diacetato. A redução significativa da

porcentagem acumulada de liberação do fármaco pode ter relação com o aumento de hidrofobicidade da matriz polimérica e a retenção do fármaco nesta.

Entretanto, é importante ressaltar que as membranas de triacetato de celulose assimétrica apresentam menor uniformidade comparadas às membranas de DAC, e este fator aliado a baixa interação do TAC com o meio de liberação (inchamento pouco significativo da matriz) pode também influenciar na baixa porcentagem de NPX liberado.

**Tabela 8:** Estudo cinético das membranas de TAC-PM simétricas e assimétricas avaliadas pela técnica de voltametria de onda quadrada.

Amostra	Modelos cinéticos					
	Higuchi $M_t = k_H t^{1/2}$		Korsmeyer/Peppas $M_t/M_\infty = at^n$			$R^2$
	$k_H$	$R^2$	$n$	$a$		
TAC-PM SIM	1,5658	0,94113	0,59024	1,053	0,95355	
TAC-PM ASS	1,138	0,96678	0,58739	0,6840	0,97948	

O ajuste dos resultados experimentais aos modelos cinéticos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas é menos eficiente para as membranas simétricas e assimétricas de TAC em comparação com as membranas produzidas com DAC-Rho. Os coeficientes de correlação são inferiores a 0,97 e o modelo cinético aponta um desvio maior em relação ao mecanismo Fickiano.

As diferenças observadas podem estar relacionadas a maior hidrofobicidade do TAC e o baixo grau de inchamento da matriz no fluido de simulação intestinal. Além disto, a matriz apresenta menor uniformidade e aspecto mais denso em relação a matriz de DAC-Rho. Porém, muitos processos de liberação controlada podem apresentar um mecanismo Fickiano e não Fickiano acoplado. E um ajuste significativo aos modelos cinéticos de Korsmeyer e Peppas, indicam maior contribuição do comportamento de difusão no processo de liberação do fármaco pela matriz.

## **4.4 Caracterização e avaliação da cinética de liberação controlada de NPX a partir de micropartículas de acetato de celulose**

### **4.4.1 Caracterização da micro/nanopartículas de acetato de celulose**

O uso de matrizes poliméricas tem se mostrado eficiente na liberação controlada de fármacos principalmente quando estas matrizes são miniaturizadas para aumentar a superfície de contato e o desempenho no processo de liberação controlada quanto às quantidades terapêuticas administradas e a especificidade dos processos. As micropartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos com diâmetro entre 200 nm a 1 µm [24].

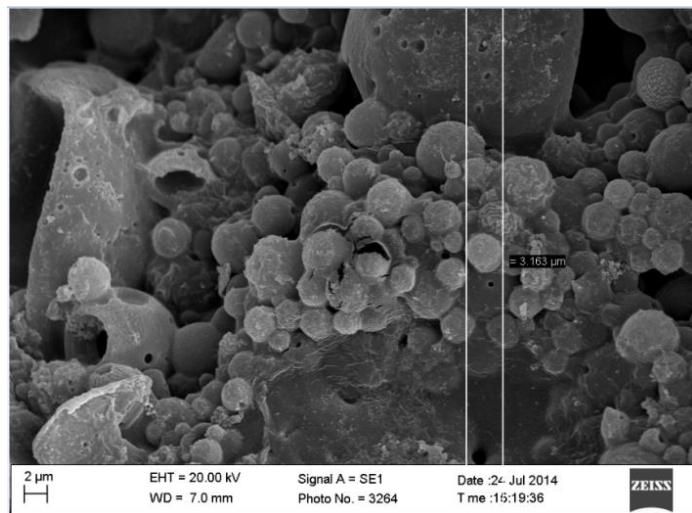
Atualmente, grande parte dos pesquisadores vem se dedicando a produção de matrizes nanométricas. A escolha em se produzir estes sistemas está relacionada à grande acessibilidade possibilitada pela elevada relação área/volume das partículas produzidas. Esta elevada relação área/volume melhora de forma significativa a interação do fármaco com o tecido alvo, permitindo o uso de baixas concentrações de fármaco para obter o efeito terapêutico desejado, devido à toxicidade de algumas espécies bioativas.

Para a produção das partículas neste trabalho, foram utilizados o DAC-Rho e o TAC-PM, não foi possível obter partículas com o TAC-PMH, uma vez que este não apresenta boas propriedades de formação de filmes o que fatalmente dificulta a formação de micro/nanopartículas. Este problema pode estar relacionado com a hidrólise parcial da celulose durante a reação de acetilação, o que torna necessária uma alta massa molar para o sucesso da reação [81]. O TAC-PMH é produzido através da desacetilação do TAC-PM, o que leva a uma diminuição da massa molar e redução da capacidade do material em formar filmes, membranas e micropartículas. Fato observado em alguns trabalhos de Rodrigues Filho *et al.* [82,83].

De acordo com o levantamento bibliográfico e com o processo utilizado na produção das partículas (emulsão O/A), espera-se que o NPX dissolvido em um solvente de baixa polaridade (dioxano para o DAC-Rho e diclorometano para o TAC-PM) juntamente com o acetato de celulose

tenha se organizado inicialmente sob a forma de micelas ou de uma matriz monolítica com o fármaco dissolvido molecularmente, em ambos os casos, este processo permite a retenção do fármaco. O acetato de celulose age estabilizando este sistema. Já o uso de PEG e adição de água durante o processamento, promoveram alterações morfológicas significativas nos sistemas formados, que foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura.

A figura 30 apresenta as micrografias de MEV para as micropartículas produzidas com TAC-PM.



**Figura 30:** Micrografia de partículas produzidas com TAC-PM (30000x).

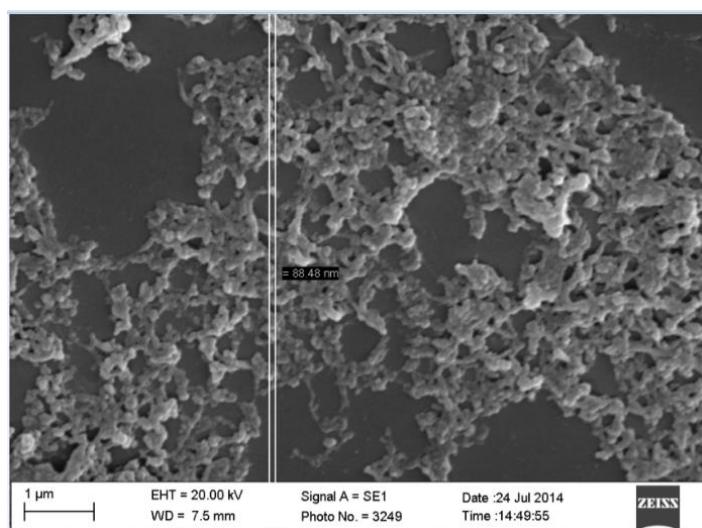
Observa-se na figura 30 a presença de micropartículas esféricas com uma distribuição de tamanho pouco uniforme. Estas dimensões são próximas a 3  $\mu\text{m}$ . A agregação observada pode estar relacionada à preparação da amostra.

Na figura 31, que apresenta a micrografia de MEV para micropartículas de DAC-Rho sem NPX, se destacam micropartículas em agregados, contínuos, mostrando que estas foram formadas durante as etapas de preparação. A agregação pode ter ocorrido devido à concentração das soluções preparadas. As partículas produzidas com diacetato de celulose possuem dimensões menores quando comparadas às partículas com TAC-PM, tais dimensões podem ser estimadas entre 80 e 150 nm para o DAC-Rho.

As propriedades finais das nano/micropartículas incluindo suas dimensões, podem ser afetadas por uma série de fatores como: polímero, princípio ativo, solvente orgânico, tensoativo, condições gerais do processo (tipo de agitação, velocidade de agitação, temperatura, pressão) e

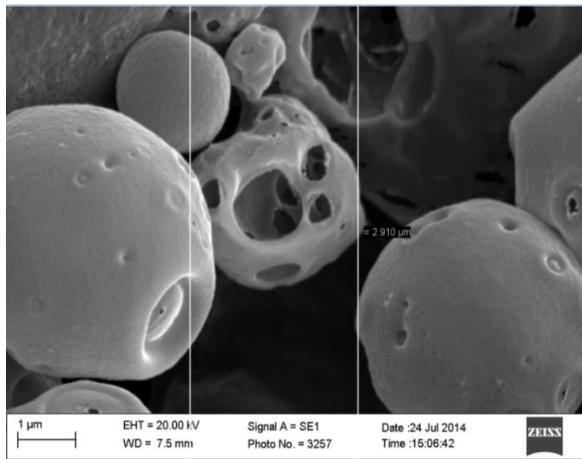
outros fatores como a viscosidade da fase dispersa. Além deste conjunto de fatores, as interações entre o fármaco e a matriz também podem afetar o tamanho das partículas [84].

Entre os fatores que podem alterar a dimensão das partículas poliméricas está a natureza do solvente utilizado na fase oleosa, já que óleos diferentes possuem viscosidades diferentes, afetando a velocidade de evaporação e precipitação das partículas [24]. Além da massa molar, pois, maiores massas molares proporcionam a formação de partículas mais regulares e de menores dimensões [65].

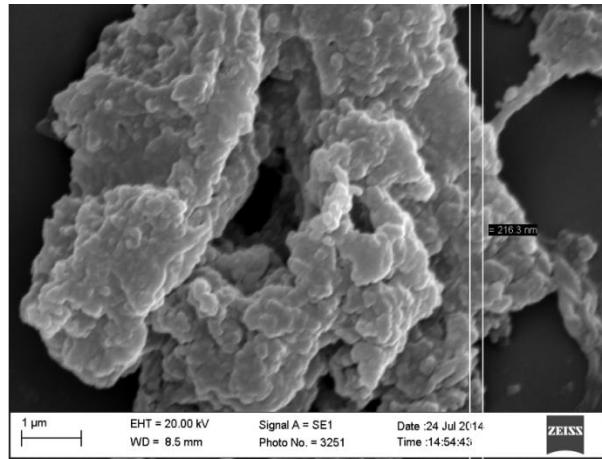


**Figura 31:** Micrografia de partículas produzidas com DAC-Rho não modificado (30000x).

As micropartículas produzidas, assim como as membranas, podem ser densas ou apresentar alguma porosidade. A morfologia das matrizes está diretamente relacionada ao processo de liberação, o que torna necessário um estudo detalhado desta propriedade através de mudanças no processamento das micropartículas. Assim, na formulação para preparação das micropartículas foi adicionado água (A) a um dos processamentos e Polietileno Glicol (PEG) (P) a outro, com a finalidade de aumentar a porosidade das matrizes. Ao elevar o tamanho dos poros ou porosidade da matriz, maior será a quantidade de água que esta absorve, elevando as taxas de dissolução e liberação do fármaco. A figura 32 apresenta a micrografia de MEV para as partículas produzidas a partir da mudança nos processamentos.



(a) TAC-PM (P)



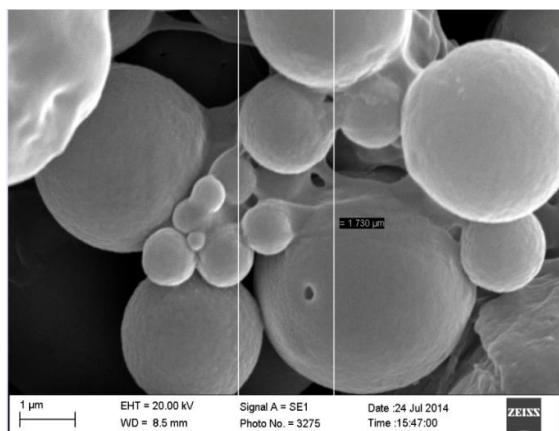
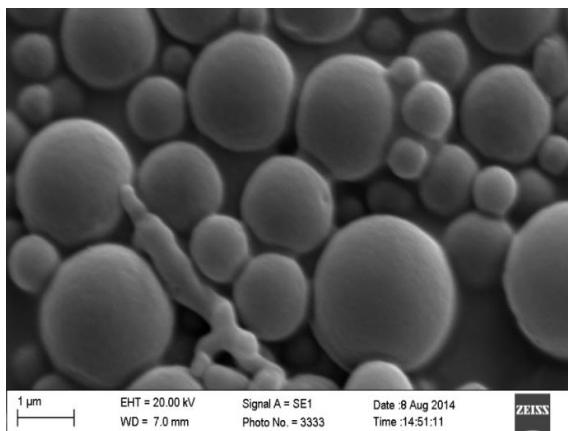
(b) DAC-Rho (P)

**Figura 32:** Micrografia de MEV para partículas produzidas com: (a) TAC-PM modificadas com PEG e isentas de NPX, (b) DAC-Rho modificadas com PEG e isentas de NPX – (30000x).

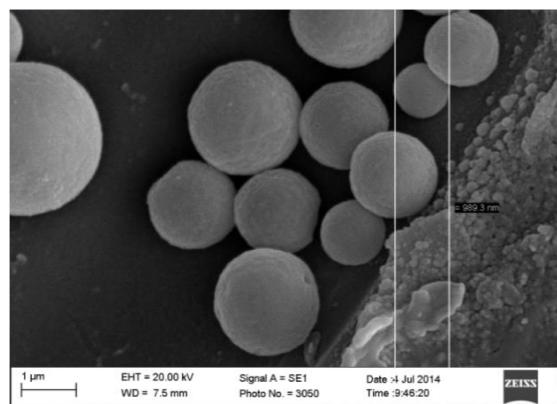
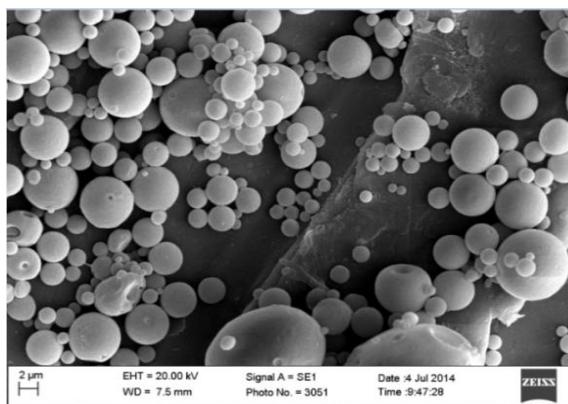
A inserção de água (A) e PEG (P) nas formulações das partículas modifica a superfície que passa a apresentar poros através dos quais o fármaco pode ser transportado para o fluido de liberação controlada. O efeito deste procedimento será avaliado nos ensaios de liberação controlada do NPX.

As figuras 32 (a), (b) e (c) apresentam as micrografias de MEV para as micropartículas de TAC-PM com NPX incorporado na proporção de 10 partes de TAC-PM para 1 parte de NPX (m/m) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem adição de agentes formadores de poros (a), com inserção de PEG (P) na formulação (b) e com a inserção de água (A) na formulação (c).

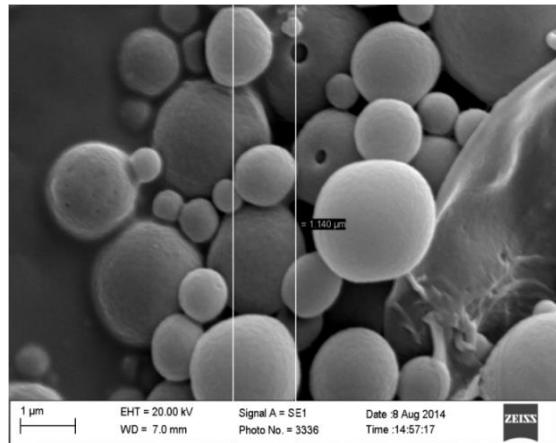
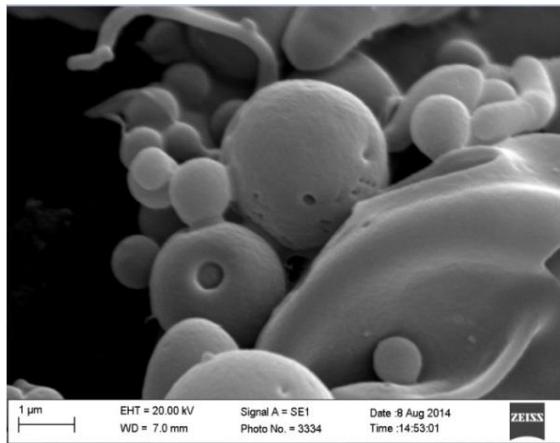
Em alguns estudos observou-se que a adição de fármaco não provocou grandes alterações no tamanho das partículas [39]. O mesmo aspecto foi observado para o TAC – PM para o qual não se observa aumento significativo nas dimensões das micropartículas com a incorporação do NPX. Para todas as micrografias apresentadas observa-se o aparecimento de alguns poros embora em número reduzido.



(a) TAC-PM/NPX 10:1 (m/m)

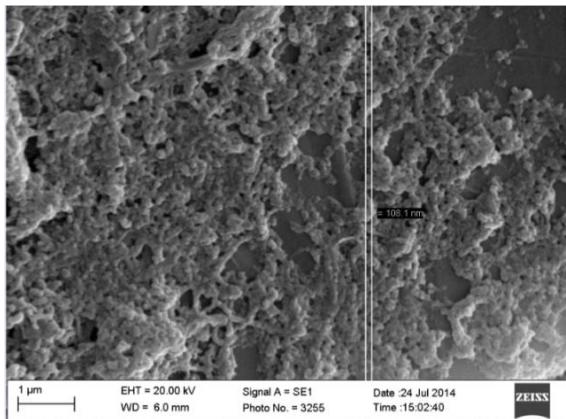


(b) TAC-PM/NPX (P) 10:1 (m/m)

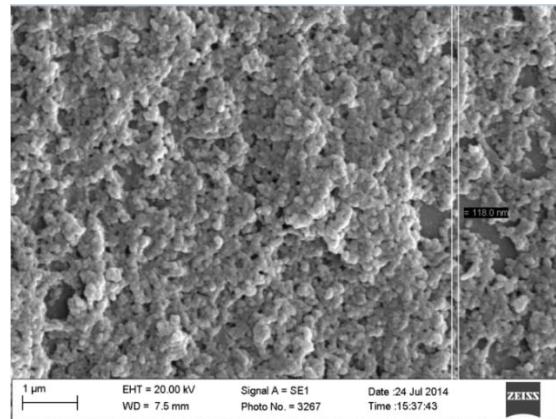


(c) TAC- PM/NPX (A) 10:1 (m/m)

**Figura 33:** Micrografias de MEV para as amostras de TAC-PM/NPX (10:1 m/m) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem modificação (a), com inserção de PEG (P) na formulação (b) e com a inserção de água (A) na formulação (c)- (30000x).



(a) DAC-Rho/NPX 10:1



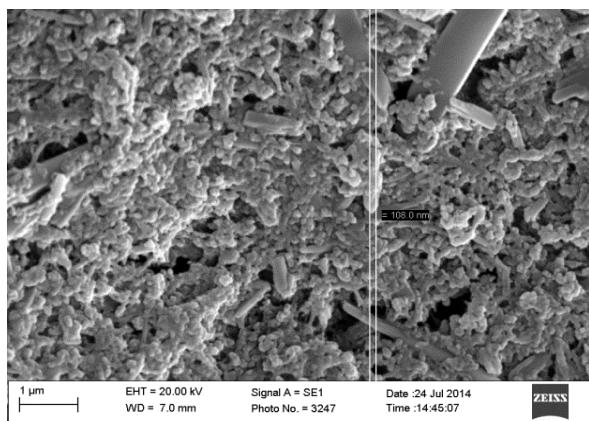
(b) DAC-Rho/NPX (P) 10:1

**Figura 34:** Micrografias de MEV para as amostras de DAC-Rho/NPX (10:1 m/m) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem modificação (a) e com inserção de PEG (P) na formulação (b) – (30000x).

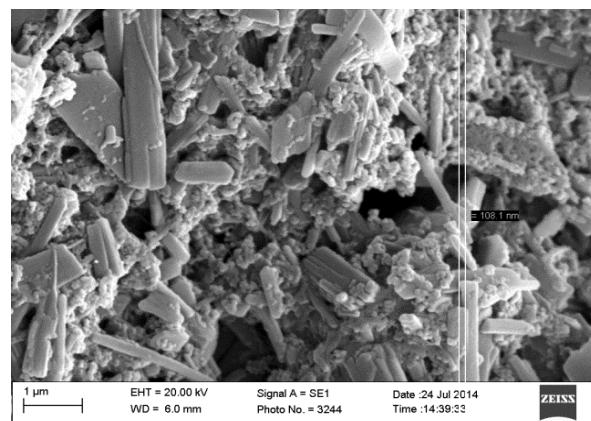
As micropartículas preparadas com DAC-Rho apresentam pequenas dimensões em comparação às micropartículas com TAC-PM, entretanto o DAC-Rho apresenta maior tendência à agregação, o que pode ser observado nas micrografias de MEV. Este resultado pode estar relacionado a diferenças de hidrofobicidade dos polímeros em avaliação. Além de uma interação diferente entre as partículas dos polímeros, e uso de solventes diferentes empregados na formulação influenciando nas características finais das micropartículas produzidas.

O aumento da concentração do fármaco nas micropartículas foi avaliado através da análise das micrografias de MEV apresentadas na figura 35.

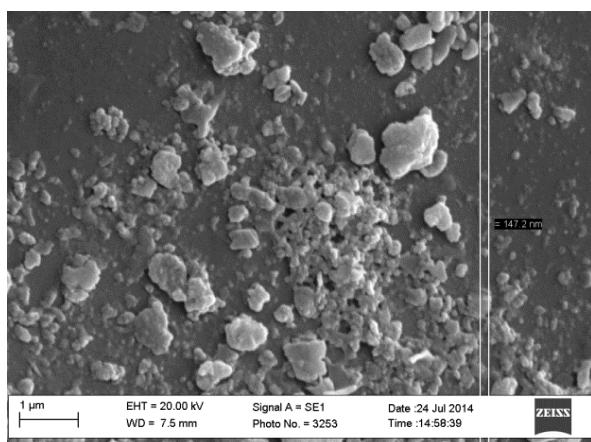
As micropartículas de DAC-Rho/NPX 10:1 chegaram a apresentar um diâmetro de 108,1 nm para as partículas não-modificadas (figura 35); já em micropartículas DAC-Rho/NPX 2:1 foi observado um diâmetro de 108,0 nm e partículas DAC-Rho/NPX 1:1 chegaram a apresentar um diâmetro de 108,1 nm; o que demonstra pouca interferência da concentração do fármaco sobre o tamanho das partículas.



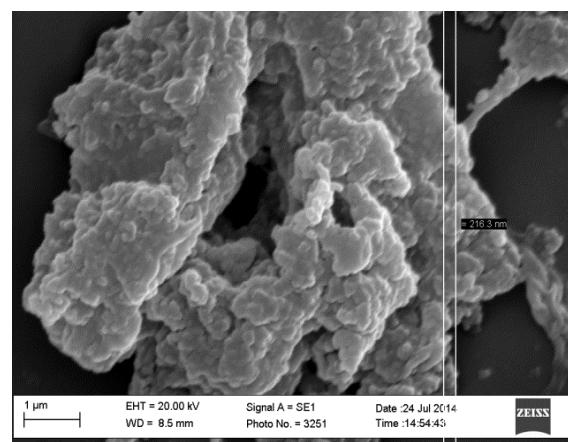
(a) DAC-Rho/NPX 2:1 (m/m)



(b) DAC-Rho/NPX 1:1 (m/m)



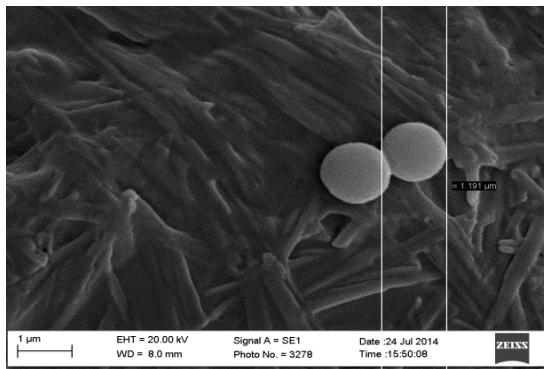
(c) DAC-Rho/NPX (P) 2:1 (m/m)



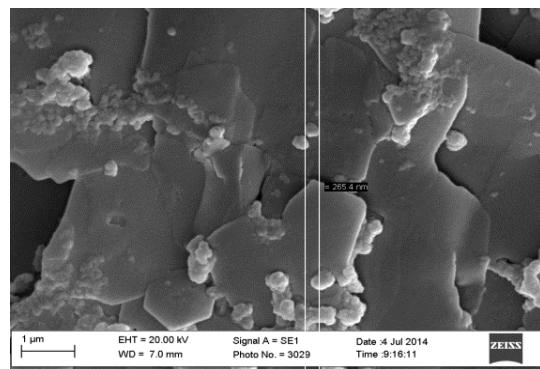
(d) DAC-Rho/NPX (P) 1:1 (m/m)

**Figura 35:** Micrografias de MEV para as amostras de DAC-Rho/NPX (2:1 m/m) (a), DAC-Rho/NPX (1:1 m/m) (b) preparadas por emulsificação com uma solução aquosa de PVA sem modificação e DAC-Rho/NPX (2:1 m/m) PEG (c) e (d) DAC-Rho/NPX (1:1 m/m) PEG (30000x).

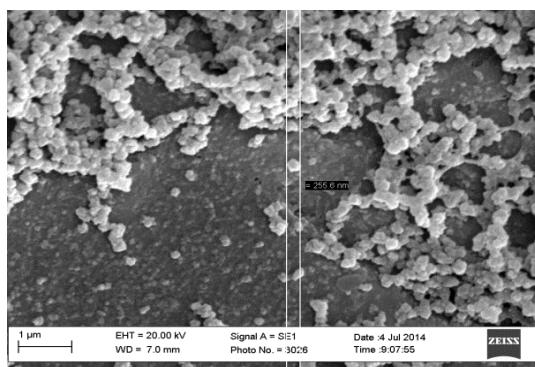
Para as amostras de DAC-Rho preparadas com PEG, observa-se o aumento no diâmetro médio das partículas, que pode estar relacionado a um aumento de porosidade, embora este não apareça claramente nas micrografias. É possível que a adição de PEG leve a um inchamento da matriz. Aspecto, não presente nas partículas produzidas com TAC-PM, pois se tratam de partículas com distribuição de tamanho menos uniforme. Com o aumento da concentração de NPX ocorre a precipitação do excesso deste fármaco junto com as micropartículas, fato observado nas figuras 35 a, b e c, onde o NPX é visto na forma de placas nas proporções DAC-Rho/NPX 2:1 e DAC-Rho/NPX 1:1, aspecto que não foi observado para as formulações DAC-Rho/NPX 10:1 (figura 34), indicando que a proporção (10:1 m/m) é adequada à incorporação do fármaco. Nas micropartículas de TAC, aglomerados de NPX também são observados (figura 36).



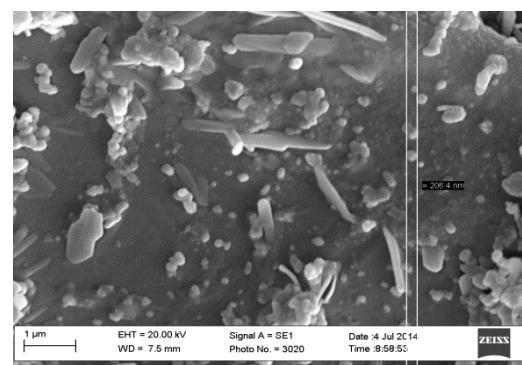
(a) TAC-PM/NPX 2:1 (m/m)



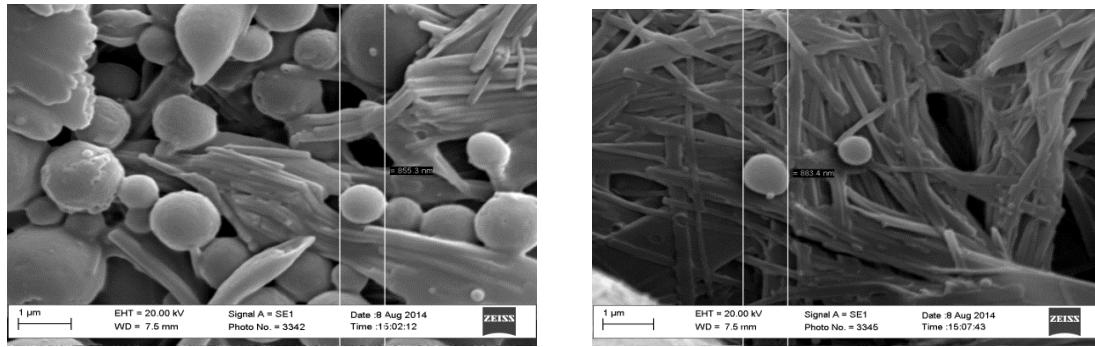
(b) TAC-PM/NPX 1:1 (m/m)



(c)TAC-PM/NPX (P) 2:1(m/m)



(d) TAC-PM/NPX (P) 1:1(m/m)



(e) TAC-PM/NPX (A) 1:1(m/m)

(f) TAC-PM/NPX(A) 2:1 (m/m)

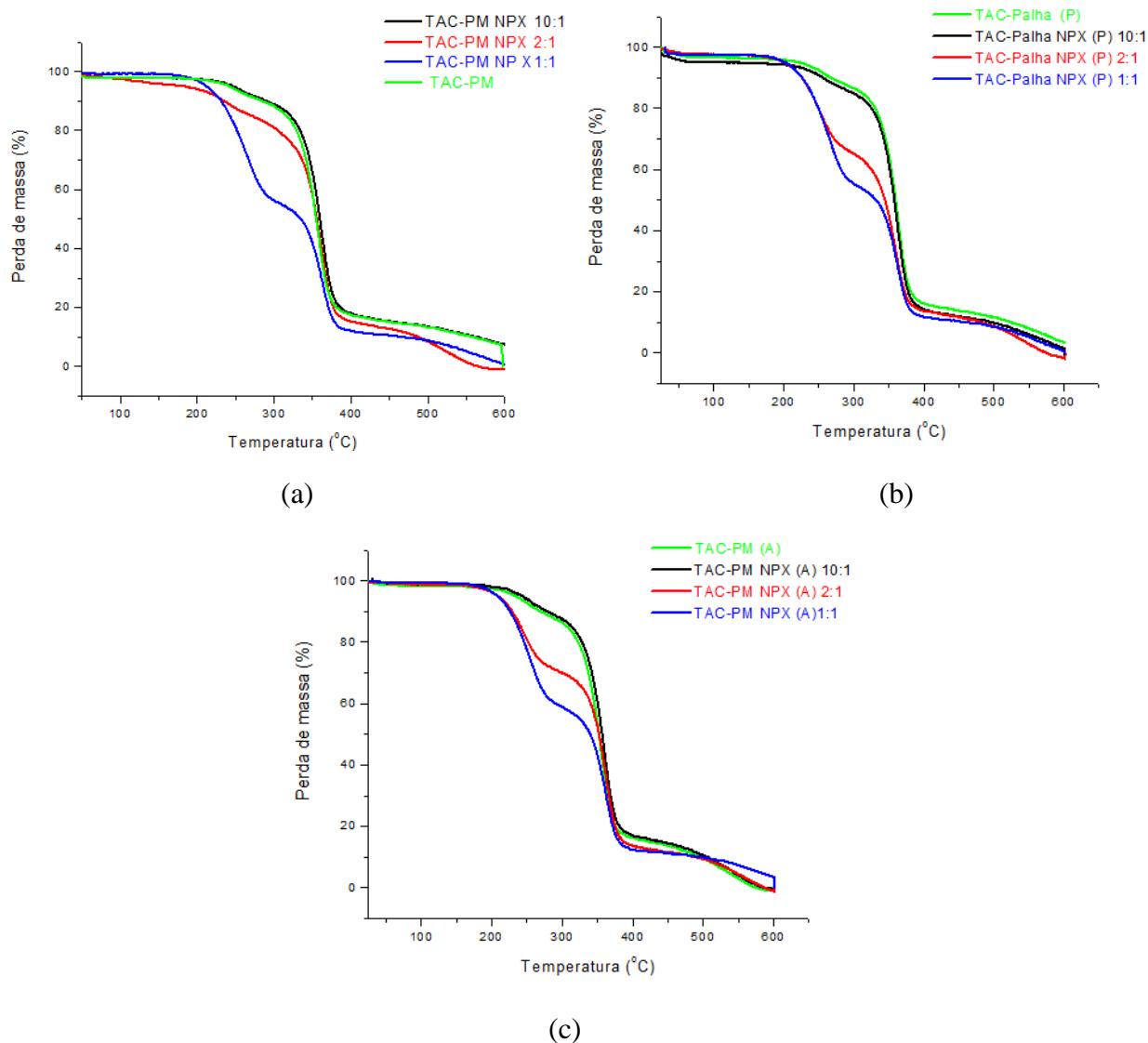
**Figura 36:** Micrografias de MEV para o TAC-PM (30000x).

Para as partículas TAC-PM foi observado através das microscopias que o aumento da concentração de NPX provocou a redução do tamanho das partículas.

As microscopias também mostram que a adição de PEG e água no preparo das partículas elevou a porosidade das partículas, isto ocorre porque o PEG e a água podem atuar como não solventes, reduzindo a velocidade de evaporação do solvente utilizado na emulsão O/A, isto promove uma separação de fases originando uma fase rica e outra pobre em polímero, formando os poros.

As micropartículas produzidas foram avaliadas quanto a sua estabilidade térmica através das curvas termogravimétricas e quanto à interação polímero-fármaco através das mudanças das curvas de calorimetria exploratória diferencial para os polímeros TAC-PM e DAC-Rho.

As curvas de TGA para as micropartículas TAC-PM produzidas com e sem NPX, com diferentes agentes formadores de poros e diferentes concentrações de NPX estão apresentadas na figura 37.

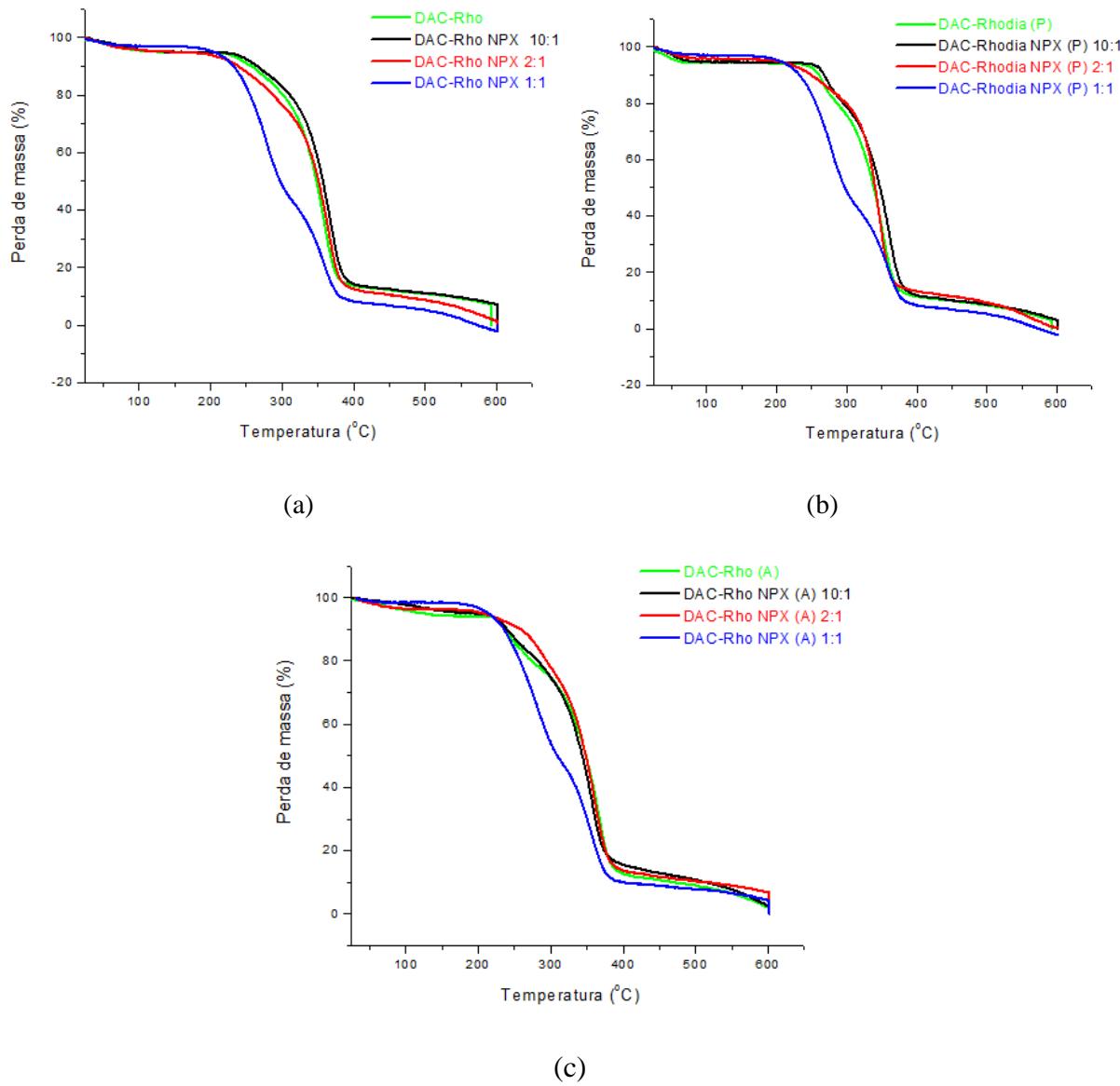


**Figura 37:** Curvas de TGA das partículas produzidas com TAC-PM: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água.

Para as micropartículas produzidas com o TAC-PM, observa-se nitidamente que o aumento da concentração de NPX leva a uma diminuição de estabilidade da matriz polimérica, provocada pela adição de elevadas concentrações de NPX para as amostras TAC-PM/NPX 2:1 e 1:1. Neste caso, o perfil de decomposição da formulação está associado à degradação térmica do fármaco que acontece em temperaturas menores que a matriz polimérica. Nas curvas termogravimétricas é possível observar em 210 °C o início da degradação do NPX para as concentrações 1:1 e 2:1 m/m de NPX em relação à quantidade de polímero [83]. Este fato pode ser relacionado à presença de NPX adsorvido entre as partículas que também pode ser observado nas microscopias com as referidas concentrações de NPX.

Pode-se dizer que a inserção do agente inchante, formador de poros, praticamente não altera as características térmicas das matrizes com e sem o NPX. Este resultado mostra claramente que as proporções de matriz:fármaco de 2:1 e 1:1 são muito elevadas sendo a melhor condição trabalhada a proporção TAC-PM:NPX 10:1 (m/m).

A figura 38 apresenta as curvas TGA para os sistemas produzidos com DAC-Rho.



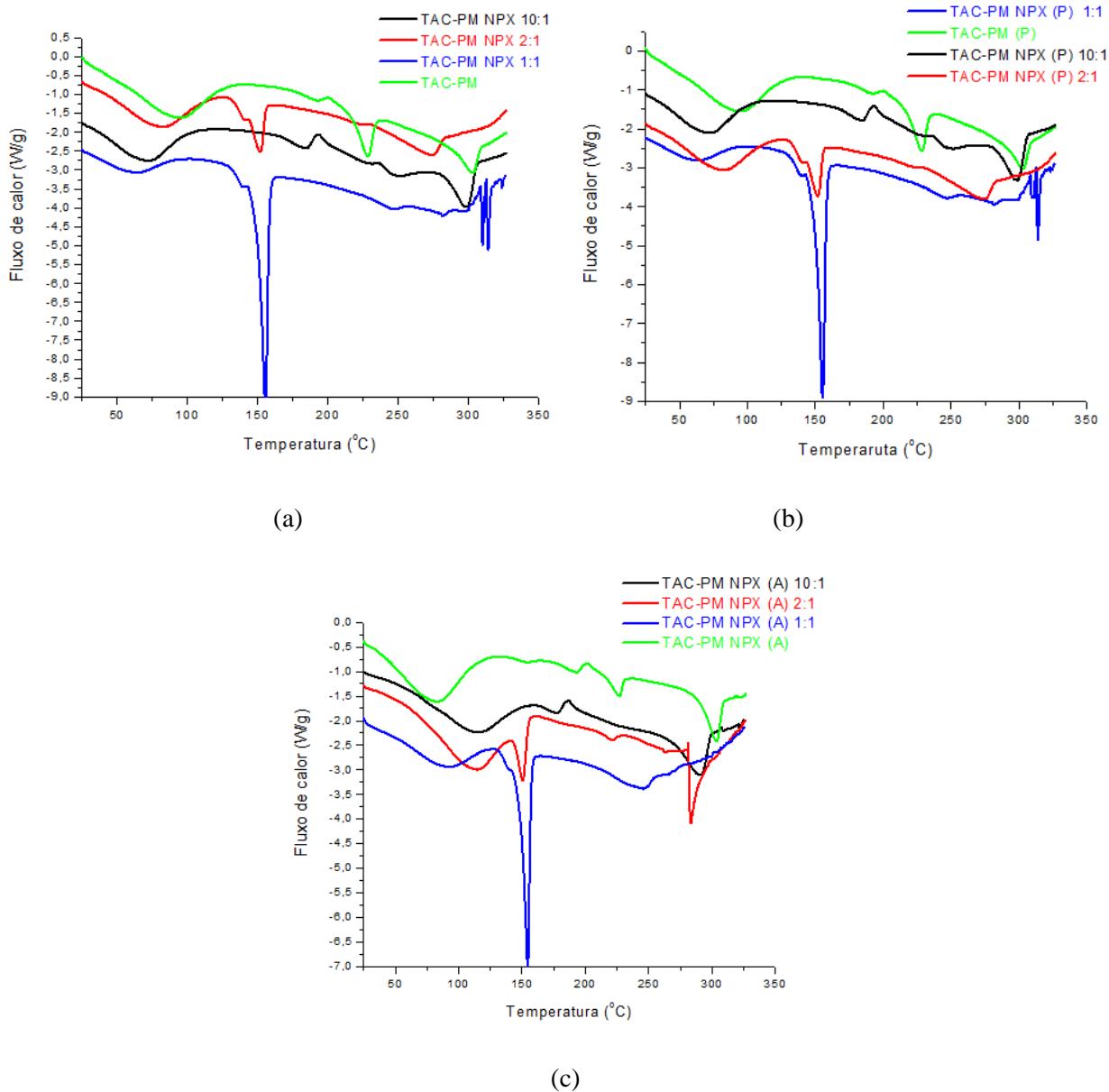
**Figura 38:** TGA das partículas produzidas com DAC-Rho: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água.

As curvas TGA para os sistemas produzidos com DAC-Rho apresentam diferenças quanto a estabilidade térmica e a observação da presença do fármaco na matriz. Observa-se o perfil de

decomposição térmica do fármaco nitidamente apenas na proporção DAC-Rho:NPX (1:1 m/m) independentemente do processamento. Esta diferença de comportamento pode estar associada a diferenças de interação entre o NPX e os dois polímeros produzindo um sistema mais homogêneo que o primeiro de tal forma que a presença do fármaco só fica acentuada quando existe uma quantidade muito elevada deste (DAC-Rho:NPX 1:1 m/m) onde as propriedades térmicas do fármaco começam a ser ressaltadas.

A confirmação destes fenômenos pode ser realizada a partir da avaliação das curvas de calorimetria exploratória diferencial.

A figura 39 apresenta as curvas de DSC para os sistemas produzidos com TAC-PM modificados e não modificados.



**Figura 39:** Curvas de DSC das partículas produzidas com TAC-PM: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água.

Para as amostras TAC-PM/NPX (2:1 m/m) e TAC-PM/NPX (1:1 m/m), observa-se uma endoterma de fusão na temperatura de 155°C referente à fusão do NPX, que não é observada nas partículas vazias e aquelas preparadas nas concentrações 10:1 m/m de TAC-PM/NPX em relação ao polímero, isto indica que nesta condição, o fármaco está disperso na matriz de forma homogênea e não existe formação de agregados, fato também observado nas microscopias para as micropartículas vazias de TAC-PM/NPX (10:1 m/m) e nas análises de TGA, diferente do observado nos casos em que a concentração de NPX foi elevada.

Outro aspecto observado para este sistema foi o aparecimento nas micropartículas vazias de uma endoterma em aproximadamente 220°C. Esta endoterma pode estar associada à presença de PVA usado na produção das micropartículas durante a etapa de emulsificação, uma vez que a temperatura de fusão para o PVA pode ser encontrada em temperaturas próximas a 210°C [67]. Embora não tenha sido quantificado o teor de PVA, a presença deste pode favorecer a mobilidade da matriz facilitando a liberação dos fármacos.

As exotermas próximas a 200°C encontradas nas partículas produzidas com TAC-PM referem-se à cristalização do polímero durante o experimento e a sua fusão aparece em cerca de 300°C para as micropartículas vazias e TAC-PM/NPX 10:1 (m/m) seguida por degradação do TAC [11]. Para elevadas concentrações de NPX há um mascaramento das propriedades térmicas do polímero que não apresenta nem a exoterma de cristalização e nem o processo de fusão.

Estes aspectos são observados para todos os processamentos de forma que a adição de PEG ou água não muda significativamente as características do sistema polímero/fármaco.

Nas tabelas 9, 10 e 11 encontram-se as principais transições observadas para as partículas produzidas com TAC-PM não-modificadas e modificadas pela adição de PEG e água.

**Tabela 9:** Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com TAC-PM não-modificadas.

Amostra	T <sub>H<sub>2</sub>O</sub> /°C	T <sub>g</sub> /°C	T <sub>C</sub> /°C	T <sub>F</sub> /°C
<b>TAC-PM vazia</b>	89,22	165,88	227,98	303,30
<b>TAC-PM NPX 10:1</b>	71,60	161,72	193,50	282,03
<b>TAC-PM NPX 2:1</b>	80,34	-----	-----	235,63
<b>TAC-PM NPX 1:1</b>	62,50	-----	-----	313,81

**Tabela 10:** Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com TAC-PM modificadas pela adição de PEG.

Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}C$	$T_g/{}^{\circ}C$	$T_c/{}^{\circ}C$	$T_f/{}^{\circ}C$
<b>TAC-PM vazia (P)</b>	109,17	155,61	191,97	295,07
<b>TAC-PM NPX (P) 10:1</b>	108,98	152,19	191,87	295,07
<b>TAC-PM NPX (P) 2:1</b>	103,46	-----	-----	252,61
<b>TAC-PM NPX (P) 1:1</b>	86,91	-----	-----	238,03

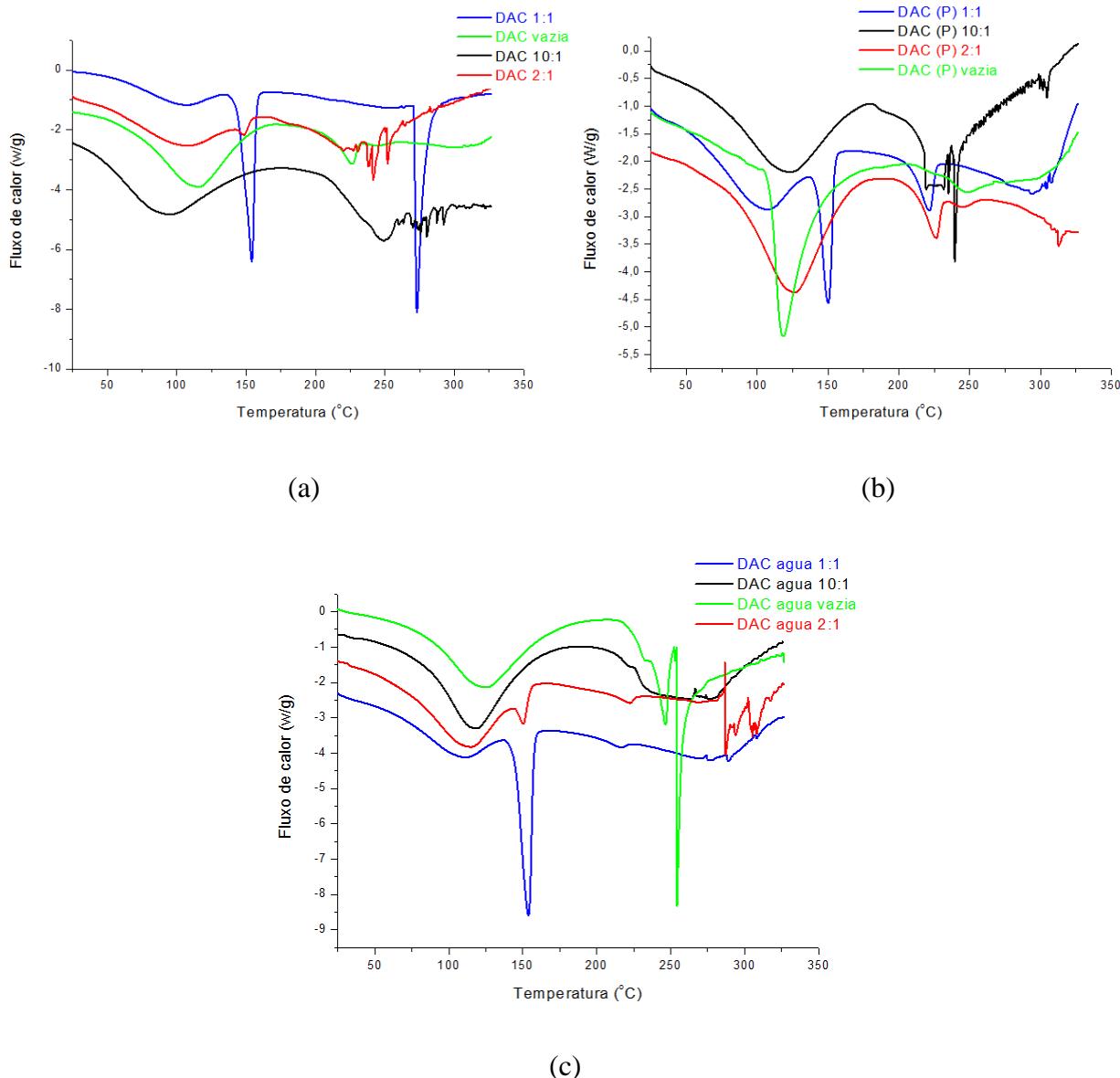
**Tabela 11:** Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com TAC-PM modificadas pela adição de água.

Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}C$	$T_g/{}^{\circ}C$	$T_c/{}^{\circ}C$	$T_f/{}^{\circ}C$
<b>TAC-PM (A) vazia</b>	90,98	159,13	201,32	302,36
<b>TAC-PM NPX (A) 10:1</b>	101,75	138,34	187,36	292,48
<b>TAC-PM NPX (A) 2:1</b>	109,22	-----	-----	220,80
<b>TAC-PM NPX (A) 1:1</b>	90,09	-----	-----	246,06

As partículas produzidas com TAC-PM apresentam um redução na  $T_g$  após a adição do fármaco aos sistemas, demonstrando uma plasticização destes, fato que também facilitará a liberação controlada do fármaco. Através do DSC das partículas TAC-PM percebe-se uma redução na área característica da exoterma de cristalização do TAC, que ocorre em temperaturas próximas a  $200^{\circ}C$  e também ocorre um mascaramento da  $T_g$  em partículas preparadas com maior concentração de NPX, indicando diferentes formas de organização do polímero com a adição de NPX. A figura 40 apresenta as curvas de DSC para as partículas produzidas com DAC-Rho.

As tabelas 9, 10 e 11 apresentam os valores das temperaturas de transição vítreas das partículas produzidas com TAC-PM, estes valores ficam menores com a inserção dos agentes formadores de poros (PEG e água), indicando que a inserção destes agentes pode reduzir a

interação entre as cadeias de polímero, aumentando a mobilidade destas cadeias e facilitando a liberação do fármaco.



**Figura 40:** Curvas de DSC das partículas produzidas com DAC-Rho: (a) sem modificação; (b) modificadas pela adição de PEG; (c) modificadas pela adição de água.

Os mesmos aspectos característicos para as micropartículas de TAC-PM/NPX podem ser atribuídos para o sistema DAC-Rho/NPX, onde observam-se as endotermas de fusão do NPX para as concentrações mais elevadas de NPX na matriz, sendo este efeito menor para as micropartículas sem adição de água ou PEG. A presença de PVA residual parece menos acentuada, entretanto, a temperatura de fusão do DAC é próxima daquela observada para o PVA.

As tabelas 12, 13 e 14 apresentam as principais transições observadas para as matrizes poliméricas.

**Tabela 12:** Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com DAC-Rho não-modificadas.

Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}C$	$T_g/^{\circ}C$	$T_c/^{\circ}C$	$T_f/^{\circ}C$
<b>DAC-PM vazia</b>	115,35	177,82	-----	273,03
<b>DAC-PM NPX 10:1</b>	92,50	147,67	-----	225,98
<b>DAC-PM NPX 2:1</b>	101,2	-----	-----	248,47
<b>DAC-PM NPX 1:1</b>	103,98	-----	-----	273,03

**Tabela 13:** Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com DAC-Rho modificadas pela adição de PEG.

Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}C$	$T_g/^{\circ}C$	$T_c/^{\circ}C$	$T_f/^{\circ}C$
<b>DAC-PM (P) vazia</b>	118,71	178,63	-----	248,54
<b>DAC-PM NPX (P) 10:1</b>	121,48	134,60	-----	235,04
<b>DAC-PM NPX (P) 2:1</b>	126,15	-----	-----	225,77
<b>DAC-PM NPX (P) 1:1</b>	102,64	-----	-----	228,28

**Tabela 14:** Principais eventos observados nas curvas de DSC nas partículas produzidas com DAC-Rho modificadas pela adição de água.

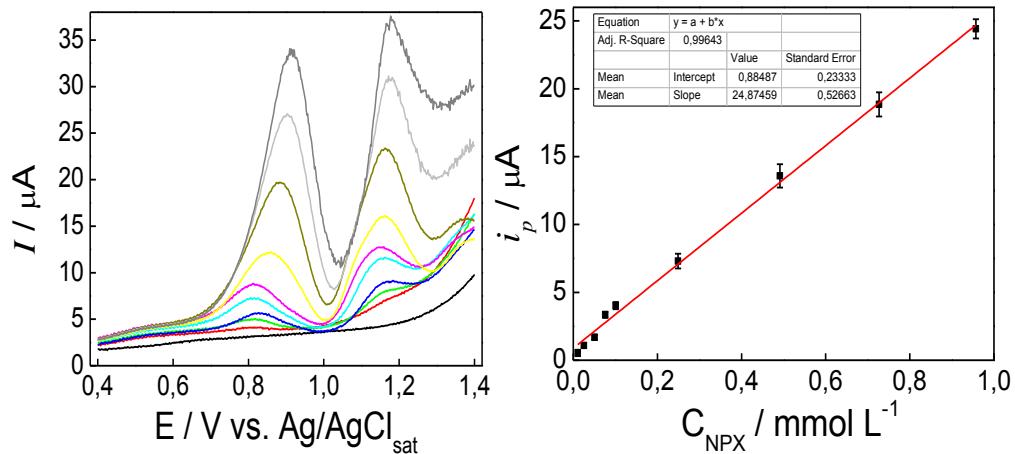
Amostra	$T_{H_2O}/^{\circ}C$	$T_g/^{\circ}C$	$T_c/^{\circ}C$	$T_f/^{\circ}C$
<b>DAC-PM (A) vazia</b>	124,96	179,30	-----	254,23
<b>DAC-PM NPX (A) 10:1</b>	118,62	175,96	-----	-----
<b>DAC-PM NPX (A) 2:1</b>	111,65	-----	-----	-----
<b>DAC-PM NPX (A) 1:1</b>	107,42	-----	-----	-----

As partículas produzidas com DAC-Rho mostram uma redução na Tg após a adição do fármaco aos sistemas, demonstrando uma plasticização destes, fato que também promoverá alterações nas liberações do fármaco. Nas partículas produzidas com DAC-Rho a fusão dos materiais ocorre juntamente com a degradação destes e a Tg também é mascarada em partículas preparadas com maior concentração de NPX, assim como observado nas partículas produzidas com TAC-PM.

#### **4.4.2.Liberação controlada de Naproxeno em micropartículas de acetato de celulose quantificado por voltametria de onda quadrada.**

Considerando o estudo inicial realizado com as membranas de DAC e TAC, aplicou-se neste item a técnica de voltametria de onda quadrada para quantificação do fármaco, NPX, no fluido de simulação intestinal. Neste ensaio, a técnica em questão foi particularmente útil uma vez que a dispersão das micropartículas no fluido de simulação intestinal gera uma suspensão que torna inadequado o uso da técnica de espectroscopia na região do UV-vis e qualquer técnica de detecção por UV.

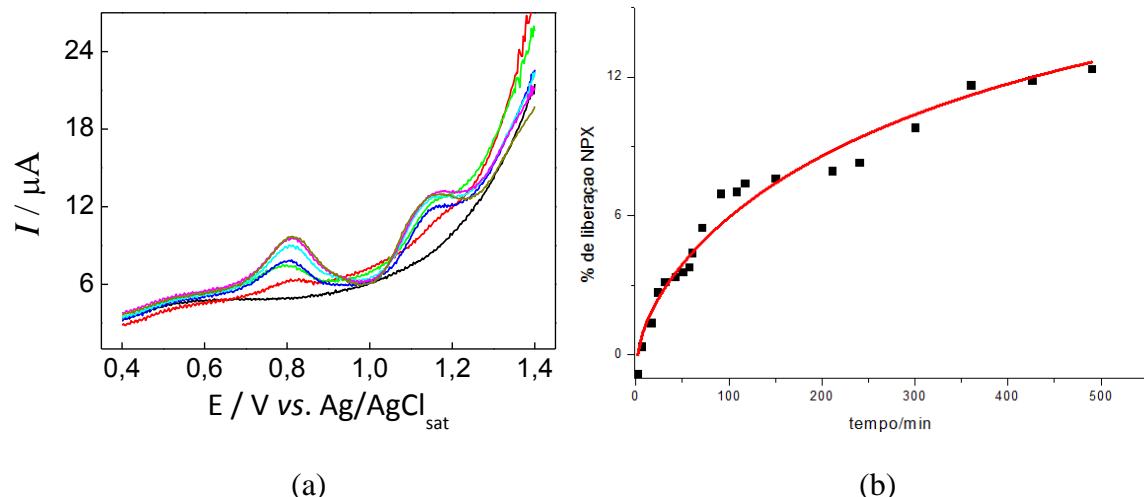
A figura 41 (a) apresenta os voltamogramas de onda quadrada para as soluções contendo NPX em tampão fosfato ( $\text{pH}=7,4$ ) a  $36,5^{\circ}\text{C}$  para confecção da curva analítica.



**Figura 41 (a):** Voltamogramas de onda quadrada em tampão fosfato ( $\text{pH} = 7,4$ ). Condições voltamétricas:  $f = 50 \text{ Hz}$ ,  $\Delta E = 25 \text{ mV}$  e  $\Delta Es = 2 \text{ mV}$ . Concentrações de naproxeno: (—) 0; (—) 0,01; (—) 0,025; (—) 0,050; (—) 0,075; (—) 0,100; (—) 0,250; (—) 0,500; (—) 0,750 e (—) 1,000  $\text{mmol.L}^{-1}$ ; e (b): Curva analítica para o NPX construída em meio de tampão fosfato ( $\text{pH} = 7,4$ ) a  $36,5^\circ\text{C}$ .

A curva analítica produzida a partir dos dados apresentados na figura 41 (b) é linear de acordo com a equação:  $i_p (\mu\text{A}) = 0,88 + 24,9 C_{\text{NPX}} (\text{mmol.L}^{-1})$  com coeficiente de correlação linear ( $R^2$ ) igual a 0,9964. Estes dados foram utilizados para quantificar o fármaco nos ensaios de liberação controlada de acordo com os voltamogramas apresentados.

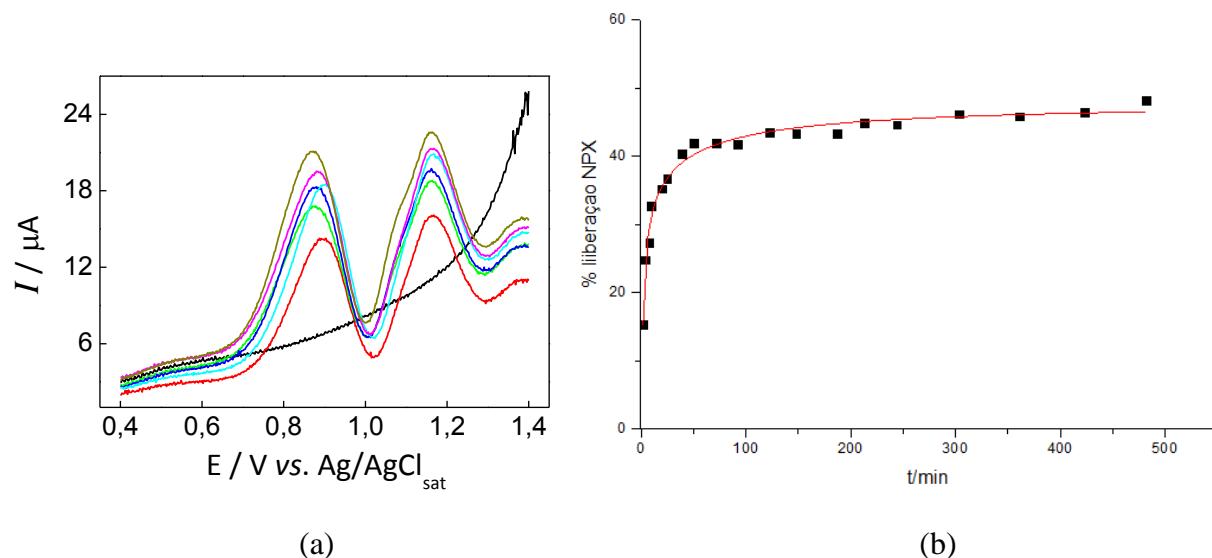
As figuras de 42 a 47 trazem as curvas de cinética de liberação controlada do fármaco por voltametria de onda quadrada.



**Figura 42 (a):** Voltamogramas de onda quadrada a  $36,5^\circ\text{C}$  em tampão fosfato ( $\text{pH} = 7,4$ ) contendo 5,1 mg das micropartículas não-modificadas [10:1] m/m. Condições voltamétricas:  $f = 50 \text{ Hz}$ ,  $\Delta E = 25 \text{ mV}$  e  $\Delta Es = 2 \text{ mV}$ . (—) branco; (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 10:1 em função do tempo.

A curva de cinética da liberação controlada de NPX do sistema TAC-PM/NPX 10:1 (m/m) está apresentada na figura 42 (b), através dela é possível verificar um perfil de liberação semelhante ao observado para as membranas de TAC simétricas, com baixa porcentagem de liberação do fármaco sendo que para as micropartículas a porcentagem de liberação controlada do NPX é pequena com o tempo, atingindo cerca de 12,0 % com 500 minutos de ensaio. Este aspecto pode ser explicado através da morfologia das partículas observadas por MEV na figura 33, onde se observa uma estrutura rígida e pouco porosa. Existe uma liberação rápida de 30% do fármaco nos primeiros 50 minutos de ensaio e o restante vai sendo removido mais lentamente.

Os ensaios de liberação controlada considerando os sistemas preparados com maiores concentrações de NPX são apresentados nas figuras 43 e 44.

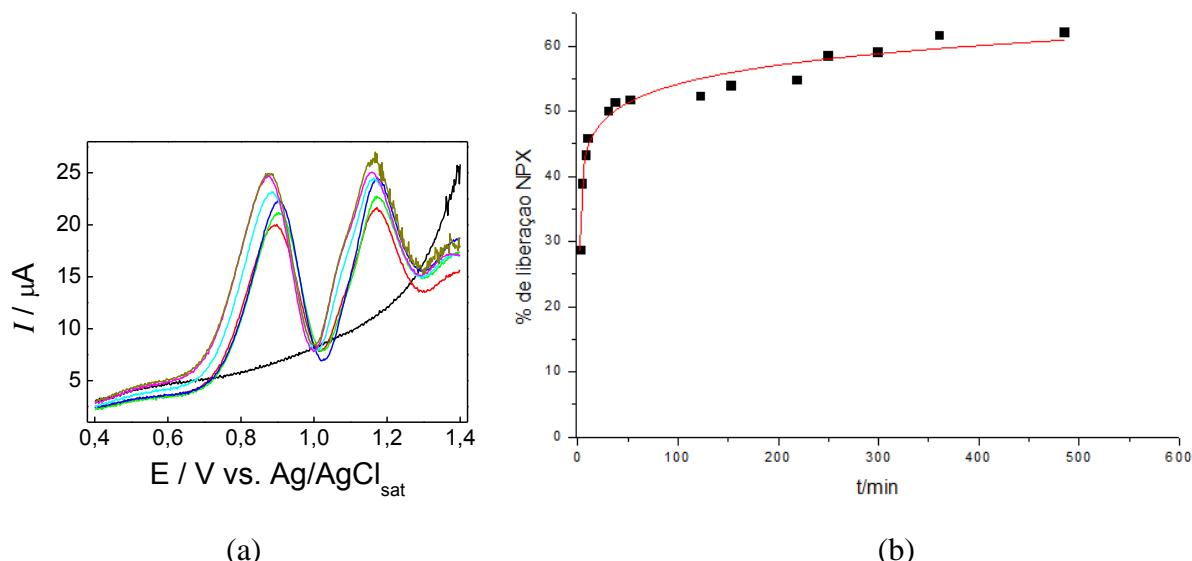


**Figura 43 (a):** Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 5,1 mg das micropartículas não-modificadas [2:1] (m/m). Condições voltamétricas:  $f = 50$  Hz,  $\Delta E = 25$  mV e  $\Delta Es = 2$  mV. (—) branco (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 2:1 em função do tempo.

Nas partículas preparadas com TAC-PM 2:1 m/m (TAC:NPX), observa-se que parte do NPX, cerca de 15,0 %, foi liberado assim que as micropartículas entraram em contato com o fluido de simulação intestinal, chegando a 46% com 450 minutos de ensaio. Este aspecto indica que existe NPX adsorvido nas partículas e aglomerados de NPX fora das partículas. As curvas de DSC e as microscopias das partículas revelam a existência de NPX aglomerado entre as partículas com

as concentrações 2:1 e 1:1, este NPX é liberado inicialmente de forma mais rápida, posteriormente o fármaco retido pela matriz polimérica é liberado de maneira mais lenta.

As curvas de liberação demonstram claramente que a liberação do fármaco é proporcional à taxa de NPX incorporado na matriz polimérica. O perfil de liberação obtido na curva com concentração 10:1 m/m das partículas com TAC-PM/NPX demonstra que esta curva é típica das curvas de processos onde ocorre uma liberação controlada. Porém, com o aumento da concentração de NPX incorporado nas matrizes os perfis de liberação são modificados, e apesar da crescente liberação do fármaco com o tempo, as concentrações são variáveis, fato nítido nas concentrações 2:1 e 1:1 m/m (TAC-PM:NPX).

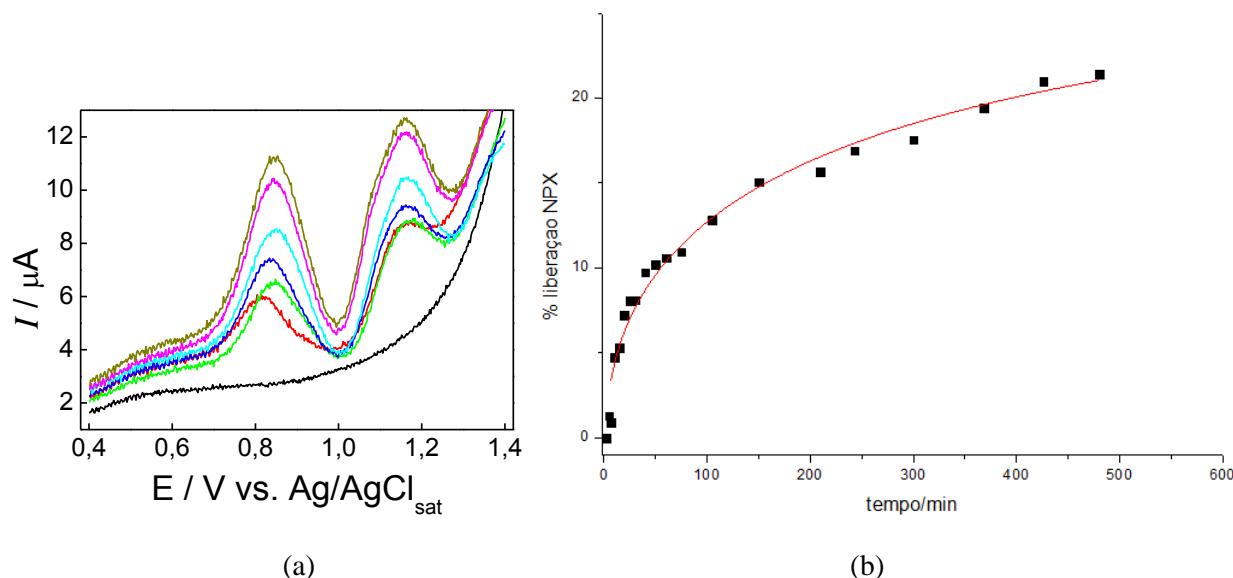


**Figura 44 (a):** Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato ( $\text{pH} = 7,4$ ) contendo 5,1 mg das micropartículas não-modificadas [1:1] (m/m). Condições voltamétricas:  $f = 50$  Hz,  $\Delta E = 25$  mV e  $\Delta Es = 2$  mV. (—) branco (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas PVA 1:1 em função do tempo.

O mesmo fenômeno é observado para a proporção de 1:1 m/m (TAC-PM:NPX) (figura 44) onde nos primeiros minutos de ensaio são liberados aproximadamente 29% de NPX, com uma liberação de 61% com 450 minutos de ensaio, confirmando os resultados obtidos nos ensaios anteriores. Considerando a quantidade total de fármaco liberada, nos primeiros minutos do ensaio são liberados 48,3% para o TAC-PM/NPX 1:1 (m/m) e 33,3% para o TAC-PM/NPX 2:1 (m/m).

Visando avaliar o efeito da mudança da morfologia destes sistemas na liberação controlada do fármaco, foram realizadas as voltametrias de onda quadrada para as micropartículas TAC-PM/NPX modificadas com PEG.

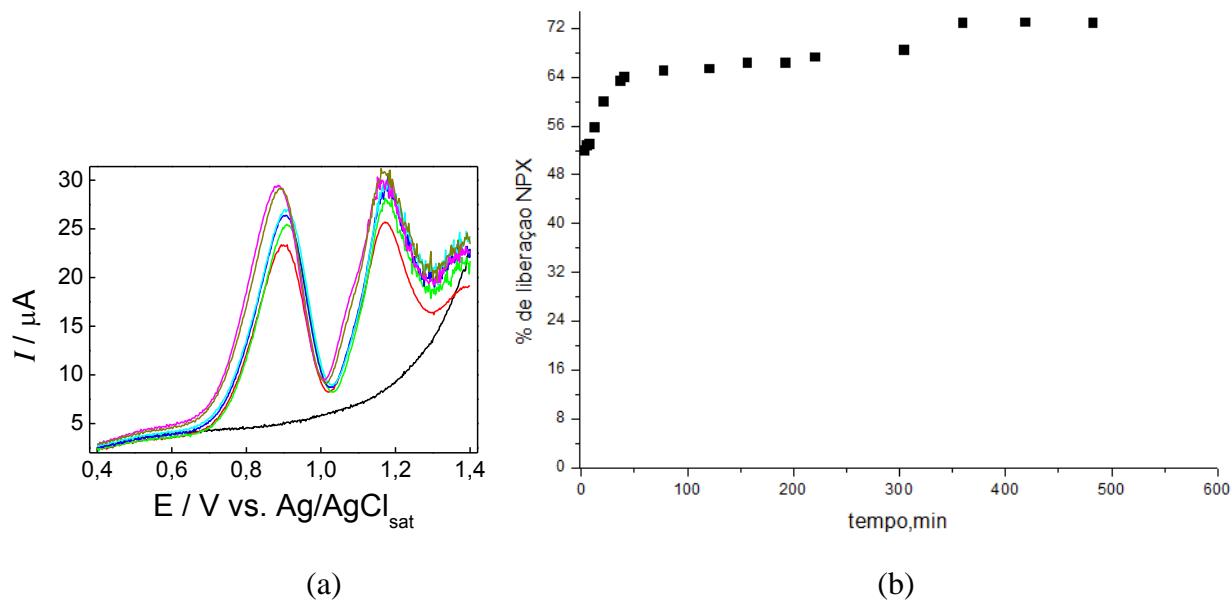
As figuras 45 (a) e (b) e 46 apresentam os resultados encontrados.



**Figura 45(a):** Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 25,8 mg das micropartículas midificadas com PEG [10:1] (m/m). Condições voltamétricas:  $f = 50$  Hz,  $\Delta E = 25$  mV e  $\Delta Es = 2$  mV. (—) branco; (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX PEG 10:1 em função do tempo.

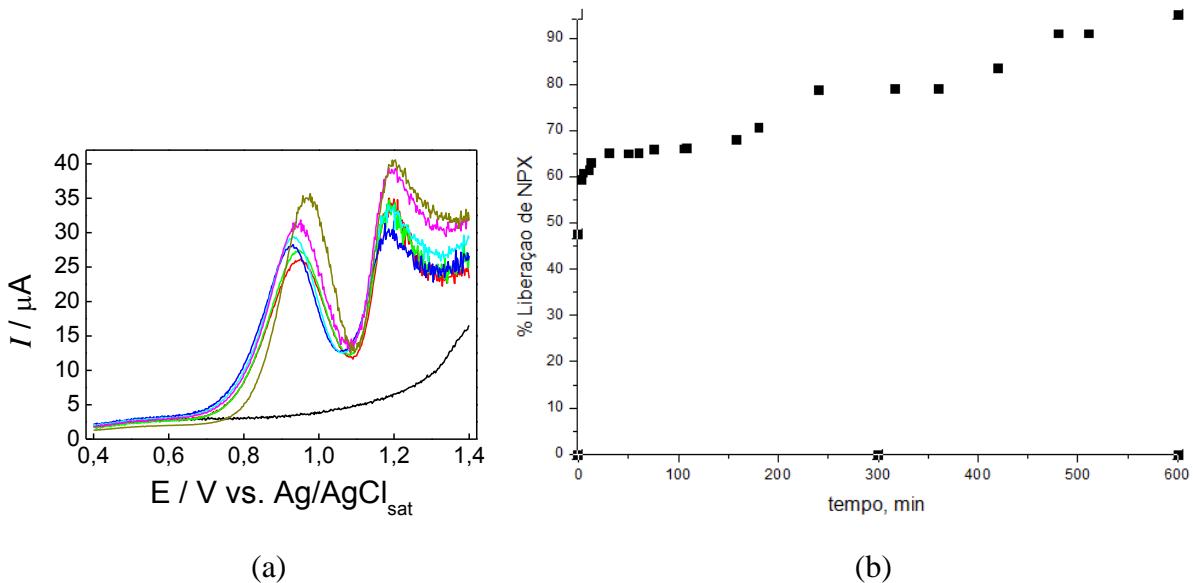
Na figura 45 (b) observa-se um processo onde a liberação ocorre através da matriz com liberação rápida do fármaco nos primeiros 50 minutos. O emprego do PEG como agente formador de poros, pode ter favorecido a criação de regiões de baixa densidade nas partículas através das quais o NPX pode ser liberado. Entretanto, a porcentagem de NPX liberada é de apenas 21% com 450 minutos de ensaio, porém o aumento na quantidade de NPX liberado mostra que o uso de agentes plastificantes e formadores de poros pode atuar de forma significativa na alteração das propriedades das micropartículas formadas.

O aumento de concentração do NPX muda também significativamente o mecanismo de transporte de fármaco através da matriz como pode ser observado nas figuras a seguir.



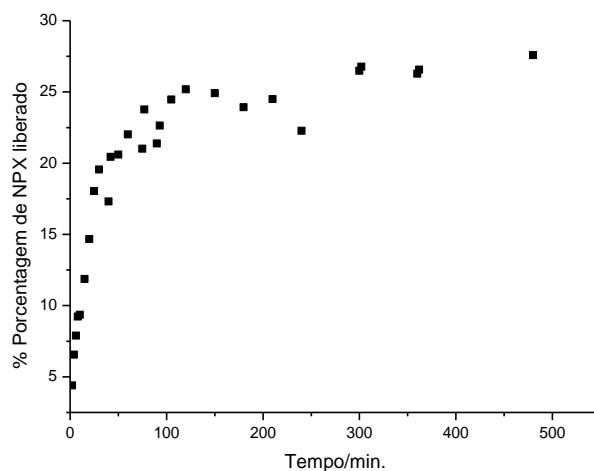
**Figura 46(a):** Voltamogramas a 36,5°C em tampão fosfato (pH = 7,4) contendo 8,0 mg das micropartículas modificadas com PEG [2:1] (m/m) . Condições voltamétricas:  $f = 50$  Hz,  $\Delta E = 25$  mV e  $\Delta E_s = 2$  mV. Branco (—); (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 2:1 (m/m) PEG em função do tempo.

Observa-se na figura 46 (b), um processo de liberação de mais de 50% do fármaco nos primeiros minutos de ensaio, atingindo 72% com 450 minutos de ensaio. O perfil observado é semelhante àquele do sistema TAC-PM/NPX com maior concentração de NPX. Entretanto, considerando a mudança do sistema pela presença do PEG as quantidades de fármacos liberados são maiores. O mesmo perfil foi observado para o sistema TAC-PM/NPX 1:1 (m/m) PEG, conforme figura 47.



**Figura 47(a):** Voltamogramas a 36,5 °C em tampão fosfato ( $\text{pH} = 7,4$ ) contendo 5,0 mg das micropartículas modificadas com PEG [1:1] (m/m). Condições voltamétricas:  $f = 50$  Hz,  $\Delta E = 25$  mV e  $\Delta E_s = 2$  mV. (—) branco; (—) 0,17; (—) 0,5; (—) 1; (—) 3; (—) 6 e (—) 8 h; e (b): Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 1:1 (m/m) PEG em função do tempo.

As amostras produzidas com porcentagens maiores de NPX apresentam comportamento de liberação rápida nos primeiros instantes de ensaios sendo desconsideradas para o restante deste estudo. Desta forma, as micropartículas produzidas pela inserção de água como não solvente e NPX foram produzidas com a proporção de TAC/NPX 10:1 conforme apresentado na figura 48.

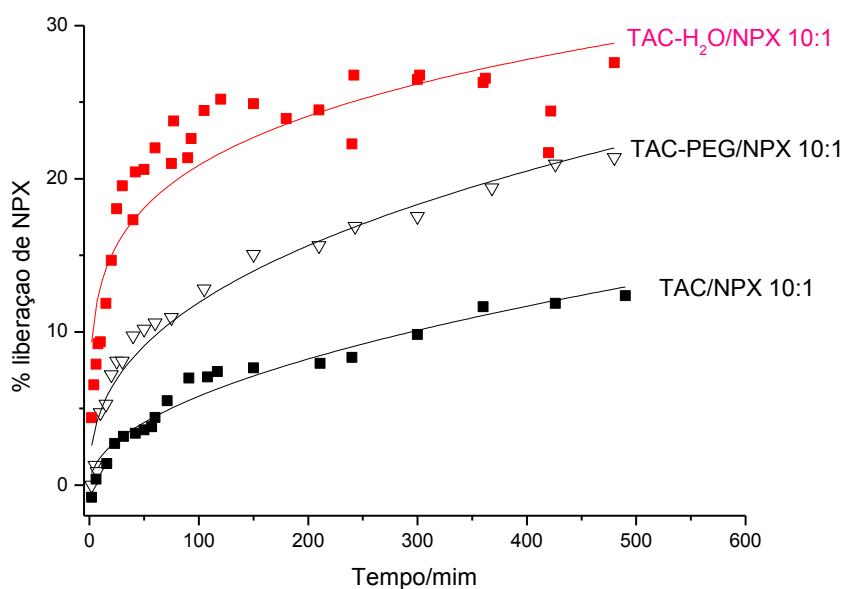


**Figura 48:** Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas TAC-PM/NPX 10:1 (m/m) com adição de ÁGUA em função do tempo.

A liberação do fármaco apresentada na figura 48, ocorre rapidamente nos primeiros 50 minutos, processo fortemente influenciado pelo emprego da água como agente formador de poros, que favorece a criação de regiões de baixa densidade nas partículas através das quais o NPX pode ser liberado. No entanto, esta resposta ainda é pequena, pois apenas 25% do NPX é liberado com 450 minutos de ensaio, porém, este aumento mostra que o uso de agentes formadores de poros pode atuar de forma significativa na alteração das propriedades das micropartículas formadas, pois esta modificação aumentou em 13% a liberação de NPX, quando comparado aos 12% de NPX liberado pelas partículas de TAC não-modificadas.

Os gráficos de liberação apresentados pelos diferentes sistemas produzidos permitem constatar que o controle da liberação do fármaco é atingido naqueles em que a proporção matriz:fármaco foi de 10:1. No restante, uma quantidade elevada de fármaco é liberada nos primeiros instantes sem controle cinético pela matriz.

A comparação dos sistemas TAC-PM 10:1 está apresentado na figura 48.



**Figura 49:** Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas preparadas na proporção triacetato: NPX (10:1).

Observa-se nitidamente que os processos cinéticos são diferentes e que a inserção de PEG e água leva a uma mudança significativa na liberação controlada do NPX. Considerando a validade

dos modelos cinéticos aplicados, somente as formulações 10:1 m/m foram testadas quanto aos modelos Higuchi e Korsmeyer/Peppas.

A tabela 15 apresenta a aplicação dos modelos supracitados para as amostras de TAC –PM testadas neste trabalho na proporção polímero/fármaco de 10:1.

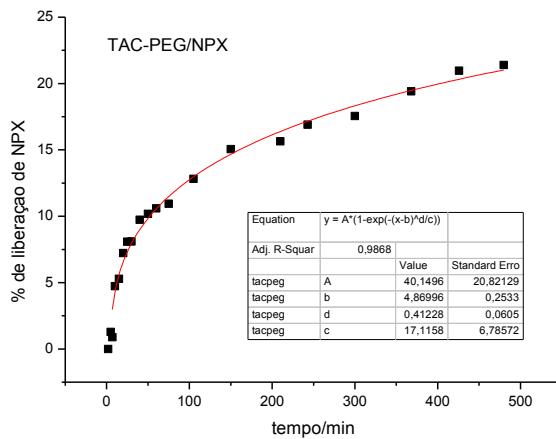
**Tabela 15:** Estudo cinético das micropartículas de TAC pela técnica de voltametria de onda quadrada.

Amostra	Modelos cinéticos				
	Higuchi $M_t = k_H t^{1/2}$		Korsmeyer/Peppas $M_t/M_\infty = at^n$		
	k <sub>H</sub>	R <sup>2</sup>	N	a	R <sup>2</sup>
TAC-PM/NPX	0,58265	0,95735	0,50431	0,56915	0,95503
TAC-PM/NPX (P)	1,08791	0,91863	0,39133	1,96614	0,95742
TAC-PM/NPX (A)	Modelo não aplicável		0,20619	8,07597	0,81063

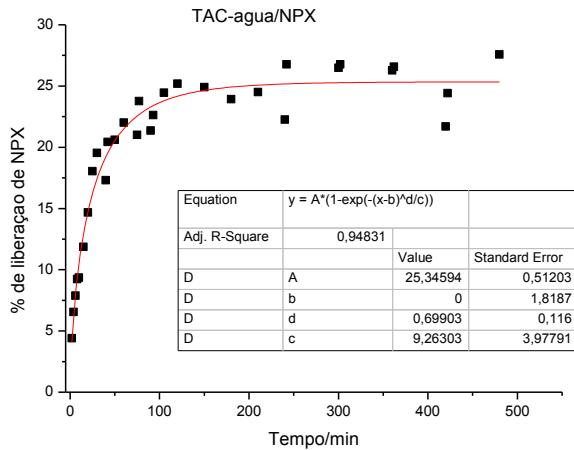
Os resultados apresentados na tabela 15 mostram que o mecanismo de transporte das partículas não pode ser adequadamente modelado por Higuchi e Korsmeyer/Peppas principalmente para as amostras preparadas com PEG e água. Numa inspeção das curvas é possível observar que ocorre um processo de liberação rápida do fármaco nos primeiros minutos do ensaio. Este comportamento não é previsto nos modelos cinéticos propostos.

Uma análise mais aprofundada mostra que a aplicação dos modelos de ordem zero, primeira e segunda ordem não são adequados ao processo avaliado. Os modelos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas são aplicáveis, entretanto a correlação apresenta valores ruins que podem ser atribuídos a inadequação do modelo e/ou a uma grande dispersão dos resultados experimentais.

Para avaliar melhor estes sistemas foi aplicado o modelo Weibull. Esta é uma equação empírica aplicada aos processos de dissolução/liberação controlada. Quando aplicada a estes sistemas a equação expressa a fração de fármaco acumulada na solução no tempo t de acordo com a equação 11. A figura 50 apresenta os resultados da aplicação deste modelo.



(a)



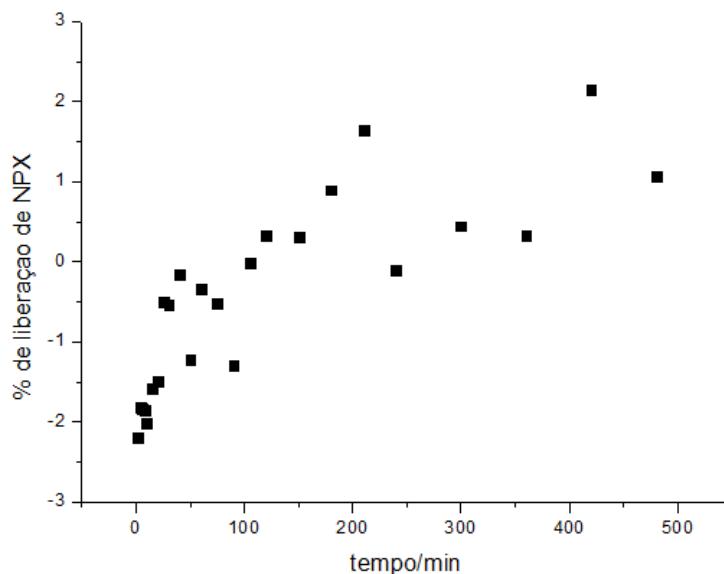
(b)

**Figura 50:** Aplicação do modelo de Weibull para as partículas de TAC- PM/NPX (P) (a) e TAC- PM/NPX (A) (b).

No ajuste não linear das curvas realizado pelo emprego do programa Origin,  $b=Ti$ , e  $c = a$ . Observam-se valores de  $d$  menores que 1 compatíveis com o tipo de curva apresentada, o tempo de relaxação é igual a zero para as micropartículas preparadas com água. Diferente do observado para as micropartículas com PEG cujo valor é próximo a 5 minutos. O modelo apresenta um melhor resultado quanto ao ajuste porém tem como desvantagem o fato de não apresentar correlação cinética com os outros modelos. O ajuste melhor dos sistemas ao modelo de Weibull

indica uma menor contribuição por difusão no processo de liberação do fármaco e uma maior contribuição por dissolução [24].

A figura 51 apresenta a cinética de liberação controlada de NPX de micropartículas de DAC-Rho, num resultado com elevada dispersão dos dados experimentais do qual não é possível obter um mecanismo cinético.



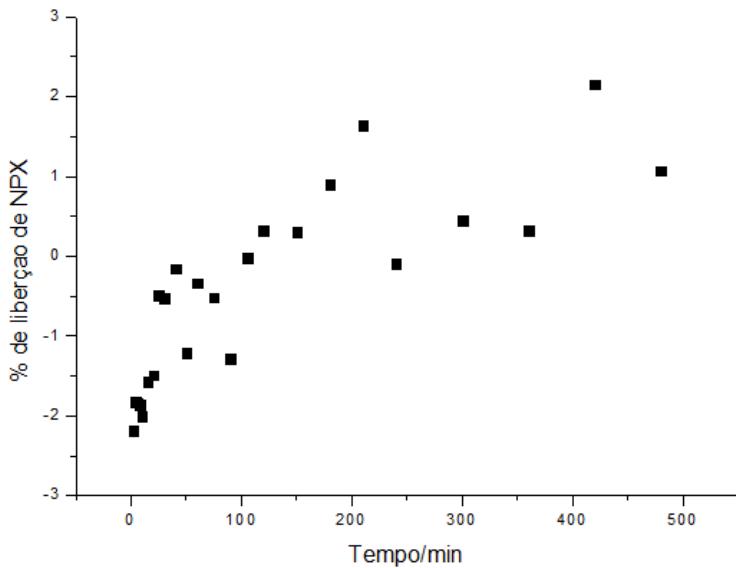
**Figura 51:** Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas de DAC-Rho não modificadas, preparadas na proporção diacetato: NPX (10:1).

Após 500 minutos de ensaio a porcentagem acumulada de NPX foi de cerca de 2%. Este resultado indica que o fármaco está ocluído na partícula, entretanto, é extremamente difícil fazer com que este migre para a solução por se tratar de um sistema muito rígido, resultado da associação com o fármaco. Para a amostra preparada com PEG o mesmo resultado se repete.

Na figura 51 é possível observar a liberação de NPX das partículas produzidas com DAC-Rho não modificadas na concentração 10:1 m/m (DAC-Rho:NPX) utilizando a SWV. O perfil de liberação das partículas DAC-Rho/NPX não modificadas é ascendente com o tempo, no entanto, a liberação de NPX pelas partículas é pequena chegando ao máximo de 2,15%, valor muito inferior ao liberado pelas partículas TAC-PM/NPX com a mesma concentração, onde foram liberados 12% do fármaco. Este dado pode ser explicado pelas diferentes interações entre os acetatos e o fármaco. O DAC-Rho possui uma massa molar diferente do TAC-PM e a massa molar do polímero está intimamente relacionada à capacidade de formação de filmes e

micropartículas [67]. A diferença de interação entre o fármaco e os acetatos também fica evidente ao observar os aspectos de formação das membranas, onde as membranas produzidas com TAC-PM e DAC-Rho apresentam morfologias diferentes apesar do mesmo processamento utilizado na confecção de ambas, este fato pode ser observado nas figuras 17 e 18, onde as membranas produzidas com TAC-PM são mais espessas. Esta diferença na interação Polímero-Fármaco também é reafirmada através do tamanho das partículas produzidas, que apesar de produzidas nas mesmas condições apresentam-se sempre dimensões menores para as partículas DAC-Rho, o que pode ser observado através das microscopias eletrônicas. Outro aspecto a ser considerado são as curvas de TGA apresentadas para as partículas DAC-Rho na figura 38, onde observa-se um perfil diferente das curvas de TGA apresentadas para as partículas produzidas com TAC-PM. Nas termogravimetrias das partículas DAC-Rho só é possível identificar o evento responsável pela degradação do NPX, que ocorre em 210°C, na concentração 1:1 m/m, indicando uma associação diferente entre o fármaco e o polímero nos sistemas DAC-Rho e TAC-PM. Nas partículas DAC-Rho existe uma menor quantidade de NPX aglomerado, o que refletirá sobre a liberação destes sistemas. As curvas de DSC das partículas DAC-Rho, representadas na figura 39, também mostram o pico característico da fusão de NPX, que ocorre em 155°C, somente nas partículas preparadas na proporção 1:1 m/m.

Na figura 52 encontra-se o gráfico com a liberação de NPX em função do tempo com as partículas produzidas com DAC-Rho modificadas com PEG.



**Figura 52:** Porcentagem de naproxeno liberado pelas micropartículas de DAC-Rho modificadas com PEG, preparadas na proporção diacetato: NPX (10:1).

Através do gráfico representado na figura 52, é perceptível que a liberação de NPX das partículas produzidas com DAC-Rho modificadas com PEG na concentração 10:1 m/m (DAC:NPX) utilizando a SWV, não é regular e está no limite do ensaio não permitindo estabelecer um perfil ideal para liberação controlada de fármacos. Já são notórios picos com altos e baixos teores de liberação do fármaco, este perfil também foi observado nas partículas DAC-Rho/NPX 10:1 m/m não modificadas. A liberação de NPX pelas partículas DAC-Rho/NPX modificadas com PEG é extremamente pequena chegando ao máximo de 2,20%, valor semelhante ao encontrado nas partículas produzidas com DAC-Rho não modificadas. A porcentagem liberada pelas partículas modificadas com PEG é muito inferior ao liberado pelas partículas TAC-PM/NPX também modificadas com PEG na mesma concentração, onde foram liberados aproximadamente 18% do fármaco. Neste contexto destaca-se que a modificação não elevou significativamente a liberação do fármaco, este fato pode estar relacionado com uma maior rigidez dos sistemas produzidos com diacetato [67]. Percebe-se novamente que existem diferentes interações entre DAC-NPX e TAC-NPX.

O modelo de Higuchi vem sendo aplicado a sistemas matriciais homogêneos esféricos que seguem a lei de Fick. O tratamento  $n = 0,5$  é o limite superior para propor a cinética como um processo de solução/difusão através da matriz. Considerando a aplicação do modelo de Peppas verifica-se que o ajuste dos dados neste modelo confirma o mecanismo de solução/difusão uma

vez que  $n$  é aproximadamente igual a 0,5 para as micropartículas TAC-PM/NPX. Para o sistema com PEG, o valor do parâmetro  $n$ , que indica o mecanismo de transporte, é de 0,39, o que reforça uma menor contribuição da difusão na liberação. Os resultados indicam que este sistema é semelhante à membrana simétrica de TAC, sendo um sistema homogêneo e denso, pelo qual o fármaco permeia considerando o modelo de solução/difusão.

O estudo cinético das partículas produzidas com DAC-Rho demonstrou que estas não se enquadram no modelos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas, devido a irregularidade na liberação, observada nas figuras 50 e 51, não existindo um coeficiente de relação nestes modelos. Este fato, mostra que, nesta formulação, as micropartículas produzidas são inadequadas para uso em liberação controlada de fármacos.

# **CAPÍTULO 5: CONCLUSÃO**

A palha de milho empregada neste trabalho apresentou 29,13%  $\pm$ 0,81 de celulose, que foi utilizada na produção de acetatos de celulose com graus de substituição de 2,53  $\pm$  0,16 para o TAC-PMH e 2,79  $\pm$  0,35 para o TAC-PM. Este resultado indica a produção do triacetato de celulose para ambas as amostras, aspecto confirmado através do perfil dos espectros na região do infravermelho e dos dados de calorimetria exploratória diferencial.

O TAC-PMH, TAC-PM e DAC-Rho foram utilizados na produção de membranas simétricas e assimétricas produzidas com e sem a incorporação de NPX. As micrografias de MEV mostraram alterações morfológicas referentes aos seus diferentes métodos de processamento. As fotomicroscopias demonstraram que as membranas simétricas se apresentaram mais densas e com superfície mais lisa quando em comparação com as membranas assimétricas, que se apresentaram menor uniformidade e superfície menos lisa. As diferenças estruturais assim como a inserção do fármaco provocaram mudanças nas propriedades térmicas.

A técnica utilizada para quantificação de NPX liberado pelas membranas e partículas foi a SWV, esta apresentou uma variação pequena quando comparada com o UV-vis, onde a concentração de NPX apresentou uma relação linear com a intensidade da corrente, tanto na liberação das membranas quanto na liberação das partículas. Os resultados referentes à liberação do fármaco mostraram que a morfologia exerceu influência direta sobre o teor de NPX liberado. As membranas assimétricas tiveram uma porcentagem de liberação do fármaco superior em comparação com as membranas simétricas. Chegando a aproximadamente 80% de liberação de NPX para as membranas assimétricas produzidas com DAC-Rho e 30% para as membranas assimétricas produzidas com TAC-PM. A porcentagem de liberação superior de fármaco observada nas membranas de DAC-Rho em comparação com as membranas produzidas com TAC-PM, pode ser relacionada com as características morfológicas das matrizes e diferentes tipos de interação com o fármaco. Através das fotomicroscopias observa-se que as membranas produzidas com TAC-PM são mais densas que as membranas produzidas com DAC-Rho. Já o processo de hidrólise para obtenção do TAC-PMH prejudicou a estabilidade física das matrizes produzidas com este derivado, que se apresentaram extremamente frágeis e quebradiças, se tornando inadequadas ao uso em sistemas de liberação controlada.

Na produção das partículas foi utilizado o DAC-Rhodia e o TAC-Palha, estes dois polímeros possibilitaram a obtenção de partículas bem formadas e com superfície lisa. O diâmetro

das partículas chegou a atingir cerca de 88,48 nm e foi influenciado pelo acetato utilizado, pelo solvente empregado (dioxano para o DAC-Rho e diclorometano para o TAC-PM), uma vez que o solvente altera a viscosidade e a velocidade de evaporação do sistema, pelas diferenças de hidrofobicidade nos sistemas e pela tensão interfacial, todos estes fatores interferem no tamanho das partículas [24]. A concentração de NPX incorporada nas matrizes, também influenciou o diâmetro das partículas de TAC-PM, onde as partículas com maior concentração de NPX apresentaram tamanhos reduzidos, essa redução pode ser efeito das alterações que a inserção de NPX provoca no sistema, alterando a solubilidade, viscosidade e velocidade de evaporação. Os diferentes tipos de processamentos adotados para produção das partículas resultaram em alterações morfológicas nestas matrizes o que modificou o comportamento térmico das matrizes.

O fármaco demonstrou boa interação com as partículas e membranas, o que foi observado por calorimetria exploratória diferencial. E as diferentes concentrações de naproxeno utilizadas nas formulações das partículas provocaram alterações no perfil da liberação, demonstrando que as partículas incorporadas com menores teores de naproxeno são as mais adequadas para uso em liberação controlada. Pois, as partículas incorporadas com maiores teores de NPX apresentarem uma rápida liberação inicial do fármaco adsorvido entre as partículas e/ou incorporado nas superfícies destas, neste caso o processo de liberação do fármaco não está relacionada a interação deste com a matriz.

As alterações morfológicas nas partículas produzidas com diacetato exerceram pouca influência sobre a liberação das partículas formuladas com DAC-Rho, que chegou a 0,05% de diferença quando comparadas as liberações das partículas DAC-Rho 10:1 m/m não-modificadas com as partículas DAC-Rho modificadas pela adição de PEG na mesma concentração. Porém, os agentes formadores de poros atuaram significativamente no processo de liberação do fármaco das partículas formuladas com TAC-PM, que foi superior a 20% nas partículas produzidas com TAC-PM modificadas pela adição de PEG, contra 12% de liberação para as partículas produzidas com TAC-PM não modificado, e chegou a atingir 30% para as partículas modificadas pela inserção de água.

Apesar da menor hidrofobicidade do diacetato, as partículas produzidas com este acetato apresentaram uma liberação muito inferior em comparação com as partículas produzidas com triacetato, além de apresentarem um perfil com variações muito grandes nas curvas de liberação,

demonstrando um perfil cinético inadequado para uso em sistemas de liberação controlada. Os resultados obtidos com as técnicas de TGA e DSC mostraram que existe uma associação diferente entre os dois tipos de acetato utilizado e o fármaco, que pode estar adsorvido entre as partículas, ou retido no interior do sistema, influenciando diretamente sua liberação. Os diferentes aspectos das cadeias poliméricas dos dois acetatos, além da diferença na massa molar, são características que devem ser consideradas ao explicar tais diferenças na liberação do fármaco. O diacetato possui mais grupamentos polares em sua estrutura, estes grupamentos podem intensificar as forças intermoleculares entre as cadeias, promovendo uma menor quantidade de fármaco agregado entre estas, ou seja, acredita-se que a maior parte do fármaco esteja intimamente ligada à matriz polimérica dificultando sua liberação.

Como forma de acompanhar a cinética de liberação do fármaco, os modelos aplicados de Higuchi e Peppas apresentaram bons coeficientes de correlação para as matrizes poliméricas produzidas com TAC-PM sem a inserção de agentes formadores de poros em sua produção indicando que o mecanismo de liberação ocorre principalmente por difusão, tanto para as membranas produzidas quanto para as partículas. Porém, estes modelos não foram satisfatórios quando aplicados às partículas modificadas com adição de agentes formadores de poros. Esta alteração morfológica pode elevar a capacidade de absorção do fluido de liberação, reduzindo a interação entre as cadeias poliméricas e facilitando a liberação do fármaco. O que faz com que o sistema tenha uma maior contribuição da dissolução na liberação do fármaco, fazendo com que estes perfis se enquadrem melhor ao modelo cinético de liberação de Weibull.

Com a realização deste estudo, acredita-se que de maneira geral os processos de produção de matrizes para sistemas de liberação controlada, tendo como fonte celulósica a palha são viáveis, e as modificações morfológicas nos sistemas contribuem para uma elevação significativa da porcentagem de fármaco liberada.

## **CAPÍTULO 6: TRABALHOS RESULTANTES DESTA TESE**

**Artigo publicado:**

- Square Wave Voltammetry as Analytical Tool for Real-Time Study of Controlled Naproxen Releasing from Cellulose Derivative Materials

**Electroanalysis; volume 27; 1847-1854;2015**

**Apresentações em congressos**

- Incorporação de Naproxeno em Partículas de Triacetato de Celulose produzido a partir da celulose extraída da Palha de Milho

Apresentação em pôster- **ERSBQ-2012**

- Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de triacetato de celulose produzido a partir da palha de milho e aplicação na liberação controlada de naproxeno

Sessão coordenada- **Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química-2014**

**Manuscrito em desenvolvimento**

- Evaluation of the kinetic mechanism of controlled release Naproxen from membranes and microparticles of cellulose acetate by Square Wave Voltammetry.

# **CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFIA**

- 1.**<http://www.jb.com.br/economia/noticias/2013/10/25/producao-brasileira-de-milho-aumenta-277-em-2012-e-supera-a-de-soja>; Acesso em: 10/11/2013
- 2.**<http://www1.folha.uol.com.br/colunas/vaivem/2013/09/1348700-supersafra-de-milho-favorece-producao-de-etanol-em-mato-grosso.shtml>; Acesso em: 10/11/2013
- 3.**<http://www.sementescondor.com.br/noticias/item/8795-safra-de-milho-15-16-atingir%C3%A1-88,5-mi-de-toneladas.html>; Acesso em: 22/12/2015
- 4.**CATANEO, C. B.; CALLARI, V.; GONZAGA, L. V.; KUSKOSKI, E. M.; FETT, R. Atividade antioxidante e conteúdo fenólico do resíduo agroindustrial da produção de vinho; Ciências Agrárias; v. 29; n. 1; p. 93-102; 2008
- 5.**PAES, M.C..D.;TEIXEIRA,F.F.;MARTINS,I.S.; Composição Química da Palha de Milho com Qualidade para Artesanato; Disponível em: <<http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/30082/1/Composicao-quimica.pdf>> Acesso em 12/11/2014
- 6.**SANTOS,F.A.;QUEIROZ,J.L.;FERNANDEZ,S.A.;REZENDE,V.M.G.S.T.; Potencial da palha de cana-de-açúcar para produção de etanol; Química Nova, v.35;p.1004-1010;2012
- 7.**PITARELO, A.P.; Avaliação da susceptibilidade do bagaço e da palha de cana-de-açúcar à bioconversão via pré-tratamento a vapor e hidrólise enzimática; Dissertação Mestrado; Universidade Federal do Paraná; 2007
- 8.**VEIRA, R.G.P.; Síntese e caracterização da metilcelulose a partir da metilação heterogênea do bagaço de cana-de –açúcar; Dissertação de mestrado; Universidade Federal de Uberlândia; 2004
- 9.**RAMOS, L.P.; The chemistry involved in the steam treatment of lignocellulosic materials; Química Nova; v. 26; n.6; p. 863-871;2003
- 10.**D' ALMEIDA, M.L.O.; Celulose e papel-Tecnologia de fabricação da pasta celulósica; Escola do Senai; São Paulo; 1988
- 11.**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;v.80; p.954 – 961; 2010

**12.**CERQUEIRA,D.A.;RODRIGUES FILHO,G.; CARVALHO,R.A.; VALENTE,A.J.M.; Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por <sup>1</sup>H-RMN;Polímeros;vol.20;n.2;p.85-91;2010

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

**14.**ALBINANTE,S.R.;PACHECO,E.B.A.;VISCONTE,L.L.Y.;Revisão dos tratamentos químicos da fibra natural para mistura com poliolefinas; Quim. Nova; v.36; n.1;p.114-122;2013

**15.**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;v.298;p.156-168;2007

**16.**TUOVINEN, L.;RUHANEN,E.; KINNARINEN,T.;RONKKO,S.; PELKONEN,J.; URTTI,A.; PELTONEN,S.; JARVINEN,K.; Starch acetate microparticles for drug delivery into retinal pigment epithelium\_ in vitro study; Journal of controlled release;v.98,p.407-413;2004

**17.**NEVES,A.S.;SARMENTO,N.B.; Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review; Paper Progress in Polymer Science;2014

**18.**TAMATIALIS,D.F.; PAPENBURG,B.J.; GIRONÉS,M.; SAIFUL,S.; BETTAHALLI, S.N.M.; SCHMITMEIER,S.;WESSLING,M.; Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering; Journal of Membrane Science,v.308;p.1-34;2008

**19.**SOPPIMATH, K.S.; AMINABHAVI, T.M.; KULKARNI, A.R.; RUDZINSKI, W.E. Biodegradable Polymeric Nanoparticles as Drug Delivery devices. J. Controlled Release; v.70;p.1 – 20;2001

**20.**PANDEY, K.K.; PITMAN, A.I.; FTIR studies of the changes in wood chemistry following decay by brown-rot and white-rot fungi; International Biodeterioration & Biodegradation; v. 52, p. 151 – 160; 2003

- 21.**PAVURALA,N.P.;ACHENIE,L.E.K..; Identifying polymer structures for oral drug delivery-a molecular design approach;Computers & Chemical Engineering; manuscript;2014
- 22.**HO YE, S.; WATANABE, J.;IWASAKI, Y.; ISHIHARA,K.; In situ modification on cellulose acetate hollow fiber membrane modified with phospholipid polymer for biomedical application; Journal of Membrane Science; v. 249; p.133-141;2005
- 23.**MANADAS,R.;PINA,M.E.;VEIGA,F.;A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada; Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas, v.38,n.4;2002
- 24.**SCHAFFAZICK,S.R.;GUTERRES,S.S.; Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos; Química Nova, v.26;n.5;p.726-737;2003
- 25.**LOPES, C. M., LOBO, J. M. S., COSTA, P., Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos; Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas;v.41;p.143-154; 2005
- 26.**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
- 27.**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 of Journal Pharmaceutics; v.133; p.17-27; 1996
- 28.**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; n.5; p.37-42; 1987
- 29.**RIBEIRO,S.D.; 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 de mestrado; UFU; 2012
- 30.**GUY, R. H., Current status and future prospects of transdermal drug delivery; Pharmaceutical Research;v.13; p.1765-1769; 1996

- 31.**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;v.42; p.1485-1490; 1994
- 32.**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; n.14; p.153-167; 1990
- 33.**HERNANDEZ-MONTELONGO,J.;NAVEAS,N.;DEGOUTIN,S.; TABARY,N.;CHAI,F.; SPAMPINATO,V.; CECCONE,G.; ROSSI,F.;TORRES-COSTA,V.; MANSO-SILVA,M.; MARTEL,B.; Porous silicon-cyclodextrin based polymer composites for drug delivery applications; Carbohydrate Polymers;v.110;238-252;2014
- 34.**LINS,L.C.V.; Micropartículas compostas de PHB/cetoprofeno recobertas com quitosana reticulada: obtenção e estudo da liberação controlada do fármaco; dissertação de mestrado UFSC; 2012
- 35.**MUNDIM,E.A.;RODRIGUES FILHO,G.; VIEIRA,J.G.;ASSUNÇÃO, R.M.N.; MEIRELES,C.S.;DUARTE,J.;ZENI,M.; Caracterização de membranas de acetato de celulose produzidas a partir do aproveitamento do resíduo agroindustrial da palha de milho para uso em ultrafiltração;Química Nova;vol.37; n.3; p.385-391; 2014
- 36.**HABERT, A.C.; BORGES, C.P., NOBREGA, R., Processos de separação por membranas; 1<sup>a</sup> edição; E-papers: Rio de Janeiro; 2006
- 37.**RODRIGUES FILHO, G.;TOLEDO, L.C.; CERQUEIRA,D.A.; ASSUNÇÃO,R.M.N.; MEIRELES,C.S.;OTAGURO,H.; ROGERO,S.O.;LUGÃO,A.B.; Water fluxx, DSC, and cytotoxicity characterization of membranes off cellulose acetate produced from sugar cane bagasse, using PEG 600;Polymer Bulletin; n.59; p.73-81;2007
- 38.**RODRIGUES FILHO, G.;RIBEIRO,S.D.; MEIRELES,C.S.; SILVA,L.G.; RUGGIERO,R.; FERREIRA JUNIOR,M.F.;CERQUEIRA,D.A.; ASSUNÇÃO, R.M.N.;POLLETO,M.Z.; Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymemetric membranes produced from

recycled agroindustrial residue: Sugarcane bagasse; Industrial Crops and Products, n.33; p.566-571; 2011

**39.** EDLUND, A. U.; ALBERTSSON, C. Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery; Advances in Polymer Science; n. 157, p. 67 – 112; 2001

**40.** O'DONNELL, P.B., MCGINITY, J.W. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique; Advanced Drug Delivery Reviews; v.28; p.25 – 42; 1997

**41.** TEJADO, A. et al. Physico-chemical characterization of lignins from different sources for use in phenol-formaldehyde resin synthesis; Bioresource Technology; v. 98, p. 1655 – 1663; 2007

**42.** SANTOS, F.R.A.; Emulsões múltiplas: formulação, caracterização, estabilidade e aplicações; dissertação de mestrado; Universidade Fernando Pessoa; Porto - Portugal; 2011

**43.** MAXWEL; disponível em: [http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/16583/16583\\_3.PDF](http://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/16583/16583_3.PDF); Acesso em 18/12/2014

**44.** SEVERINO,P.;SANTAN,M.H.A.;PINHO,S.C.;SOUTO,E.B.; Polímeros sintéticos biodegradáveis: Matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em Drug Delivery e liberação controlada; Polímeros; v.21;n.4;p.286-292; 2011

**45.** CAVALCANTE, I.M.; Copolímeros em bloco para administração de fármacos hidrofóbicos: Caracterização, solubilização e liberação; dissertação de mestrado- Universidade Federal do Ceará-UFC; 2009

**46.** CAO, J.; HUANG,S.; CHEN,Y.;LI,S.; DENG,D.; QIAN,Z.; TANG,L.; GU,Y.; Near-infrared light-triggered micelles for fast controlled drug release in deep tissue; Biomaterials; v.34; p.6272-6283; 2013

**47.** SARITHAL,D.; BOSE,P.S.; REDDY,P.S.; MADHURI,G.; NAGARAJU,R.; Improved dissolution and micromeritic properties of naproxen from spherical agglomerates: preparation, in vitro and in vivo characterization; Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences; v.48; n. 4; 2012

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

- 49.**SOUZA,D.;MACHADO,S.A.S.;AVACA,L.A.;Voltametria de onda quadrada. Primeira parte: Aspectos teóricos; Química Nova; v.26; n°.1; pg.81-89; 2003
- 50.**MONTEIRO, S. P. ; RIBEIRO, L. A. R. ; FONSECA, W. T. ; TAKEUCHI, R. M. ; SANTOS, A. L.; Determinação de chumbo em águas de abastecimento utilizando filmes de bismuto crescidos in situ sobre eletrodos de pasta de carbon; Orbital: the Electronic Journal of Chemistry; v. 6; p. 29-38; 2014
- 51.**SARTORI,E.;ROCHA,R.C.;FATIBELO,O.; Square-Wave Voltametric Determination of Acetylsalicylic Acid in Pharmaceutical Formulations using a Boron-Doped Diamond Electrode without the Need of Previous Alkaline Hydrolysis Step.; Journal of the Brazilian Chemical Society; v.20;n.2.p.360; 2009
- 52.**FELIX,F.S.;ANGNES,L.;Fast and accurate analysis of drugs using amperometry associated with Flow Injection Analysis; Journal of Pharmaceutical Sciences; v.99; n.12;p.4784; 2010
- 53.**CABRAL,M.F.;SOUZA,D.;ALVES,C.R.;MACHADO,S.A.S.; Estudo do comportamento eletroquímico do herbicida ametrina utilizando a técnica de voltametria de onda quadrada; Eclética química, v.28, n.2; 2003
- 54.**SOUZA, D.;CODOGNOTO,L.; MALAGUTTI, A.R.;TOLEDO, R.A.;PEDROSA,V.A.; OLIVEIRA,L.H.;AVACA,L.A.;MACHADO,S.A.S.; Voltametria de onda quadrada. Segunda parte: Aplicações; Química Nova; v.27;n.5;p.790-797; 2004
- 55.**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; 2011
- 56.**VIEIRA, R.G.P.; RODRIGUES FILHO,G.; ASSUNÇÃO,R.M.N.; MEIRELES,C.S.; VIEIRA,J.G.; OLIVIERA,G.S.;Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose; Carbohydrate Polymers;n.67;v.2; p.182-189;2007
- 57.**ABNT-Associação Brasileira de Normas Técnicas-NBR 7730- Pasta celulósica- Determinação da viscosidade em solução de cuproetilenodiamina (CUEN) com viscosímetro do tipo capilar.

- 58.**MELLO, I.L.; COUTINHO, F.M.B.; DELPECH, M.C.; ALBINO, F.F.M.; SANTOS, S.M.; Polibutadieno alto cis: Estudo viscosimétrico em tolueno e ciclo hexano; Polímeros: Ciência e Tecnologia, n.16, p.53 – 60; 2006
- 59.**CERQUEIRA,D.A.;RODRIGUES FILHO,G.;MEIRELES,C.S.,Optimization of sugarcane bagasse celulose acetylation.Carbohydrate Polymers; n. 69, v.3;p.579-582; 2007
- 60.**CERQUEIRA,D.A.; VALENTE,A.J.M.; RODRIGUES FILHO,G.; BURROWS,H.D.; Synthesis and properties of polyaniline-cellulose acetate blends: The use of sugarcane bagasse waste and effect of the substitution degree. Carbohydrate Polymers;v.78;n.3;p.402-408; 2009
- 61.**RODRIGUES FILHO, G.; SILVA,R.C.;MEIRELS,C.S.;ASSUNÇÃO,R.M.N.;OTAGURO, H.;Water Flux throught blends from waste materials: Cellulose Acetate (from sugar cane bagasse) with Polystyrene (from plastics cups); Journal of Applied Polymer Science; v.96,p.516-522; 2005
- 62.**TOLEDO, L.C., SILVA, L.G., RODRIGUES FILHO, G., RUGGIERO, R., CERQUEIRA, D.A., ASSUNCÃO, R.M.N., MEIRELES, C.A.; Incorporation of doxycycline in membranes of cellulose acetate (from sugar cane bagasse) produced with PEG 600 as additive. In:Proceedings of the 4th International Conference on Science and Technology of Composites Materials ; Rio de Janeiro, Brazil; 2007
- 63.**SOPPIMATH, K.S.; AMINABHAVI, T.M.; KULKARNI, A.R.; RUDZINSKI, W.E.;Biodegradable Polymeric Nanoparticles as Drug Delivery devices; J. Controlled Release n.70;p.1 – 20; 2001
- 64.**ALNAIEF, M.; ANTONYUK,S.;HENTZSCHEL,C.M.;LEOPOLD,C.S.; HEINRICH,S.; SMIRNOVA,I.; A novel process for coating of silica aerogel microspheres for controlled drug release applications; Microporous and Mesoporous Materials; n.160; p.167–173; 2012
- 65.**STEINMEIER,H.; Acetate manufacturing, process and tecnology; Macromol. Symp.;v.208; p.49-60; 2004
- 66.**FISCHER,S.;THUMMLER,K.; VOLKERT,B.;HETTMICH,K.; SCHMIDT,I.;FISCHER,K.; Properties and application of cellulose acetate; Macromol. Symp.; v.262; p.89-96; 2008

- 67.**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-UFU; 2010
- 68.**RIBEIRO,E.A.M.; Síntese, caracterização e aplicação de membranas de acetato de celulose a partir da reciclagem da palha de milho em processo de ultrafiltração; Dissertação de mestrado Universidade Federal de Uberlândia-UFU; 2013
- 69.**SILVA, R., HARAGUCHI, S. K., MUNIZ, E. C., RUBIRA, A. F., Aplicações de fibras lignocelulósicas na química de polímeros e em compósitos; Química Nova; v.32; p.661-671; 2009
- 70.**KLEM, D., HEUBLEIN, B., FINK, H-P., BOHN, A. ;Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. Angew Chem Int. Ed; v.44; p3358 – 3393; 2005
- 71.**SOBOLEV, I., Lignin model compounds. Nitric acid oxidation of 4- Methylguaiacol, Journal of Organic Chemistry; v.26; p.5080–5085; 1960
- 72.**D'ALMEIDA, M. L. O., Celulose e papel- Tecnologia de fabricação da pasta celulósica; São Paulo; IPT; 1988
- 73.**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
- 74.**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-UFU; 2010
- 75.**MARK,J.E.; Polymer data handbook; Oxford University Press; 1999
- 76.** PRICE, D. M.; CHURCH, S. P.; Thermochim. Acta; 294; 107; 1997
- 77.** SPERLING; L.H.; Introduction to Physical Polymer Science;4 ed.;Wiley; 2006
- 78.**TALPAIBOON, P., RUNGSARDTHONG, U., SUPAPHOL, P.;Drug-loaded electronspun mats of Poly(vinyl alcohol) fibres and their release characteristics of four model drugs; Nanotechnology, n.17 p.;2317 – 2329; 2006

**79.**J. S. STEFANO, A. P. LIMA, R. H. O. MONTES, E. M. RICHTER, R. A. A. MUÑOZ; J. Braz. Chem. Soc.;v.23;p.1834; 2012

**80.** COSTA,P.J.C.; Avaliação *in vitro* da lioequivalência de formulações farmacêuticas;Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas;v.38;n.2; p.142-153; 2002

**81.**CRUZ,A.C.; MEIRELES,C.S.; RIBEIRO,S.D.; RODRIGUES FILHO,G.;ASSUNÇÃO, R.M.N.; CERQUEIRA,D.A.; POLETO,P.;ZENI,M.; Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados; Química Nova; v.34;n.3;p.385-389; 2011

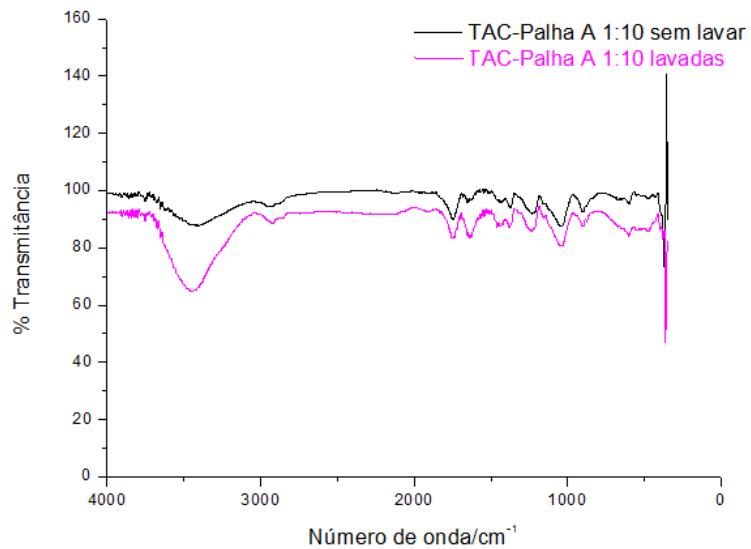
**82.**RODRIGUES FILHO, G.; CRUZ, S. F.; PASQUINI, D.; CERQUEIRA, D. A.; PRADO, V. S.; ASSUNÇÃO R. M. N.; Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse; Journal of Membrane Science;v.177;p. 225–231; 2000

**83.**RODRIGUES FILHO, G., SILVA, R. C., MEIRELES, C. S.; Water Flux trough blends from waste materials: cellulose acetate (from sugar cane bagasse) with polystyrene (from plastic cups); Journal of Applied Polymer Science; v.96; p.516–522; 2005

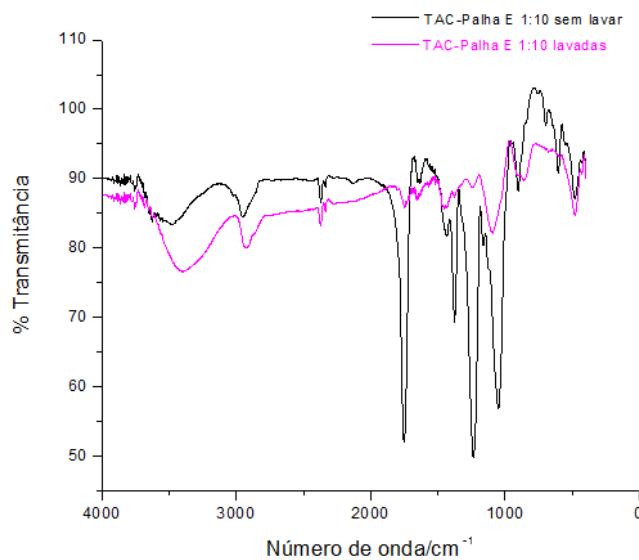
**84.**COIMBRA, P.M.A.; Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural; Tese de Doutorado; Coimbra 2010

## ANEXO I

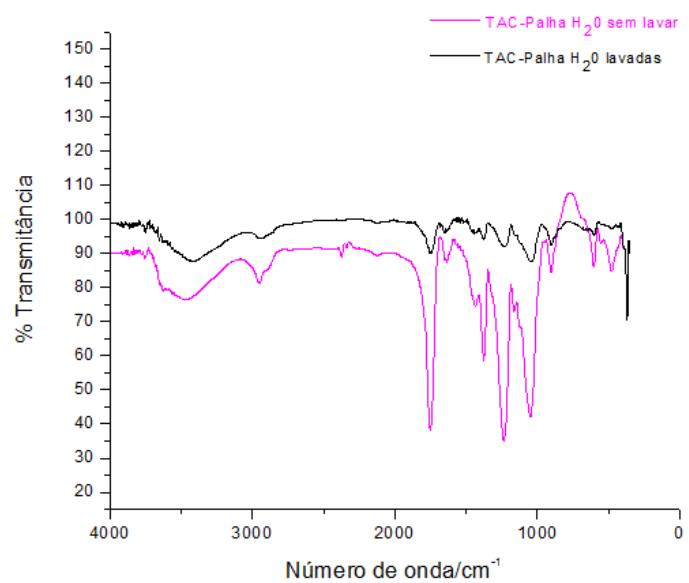
Foram realizadas a FTIR's das partículas na concentração 1:10 antes e após a centrifugação para verificar a eficiência da eliminação do PVA no processo de lavagem das partículas.



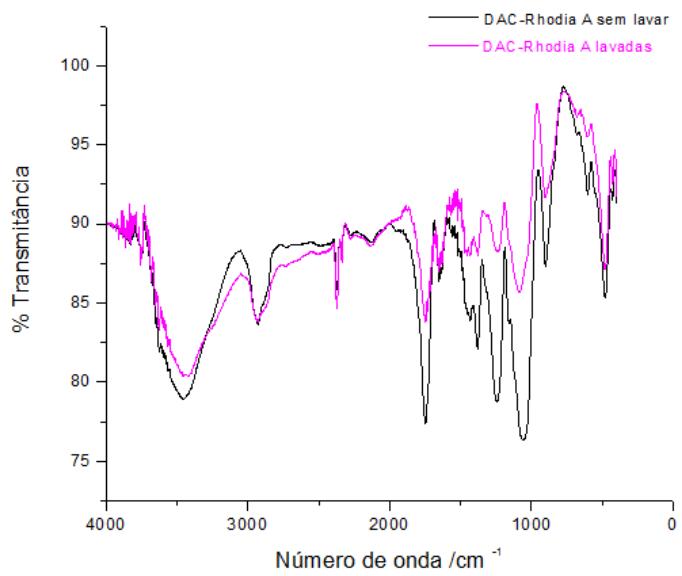
**Figura 1:** FTIR das partículas produzidas com TAC-Palha sem a adição de PEG e/ou água



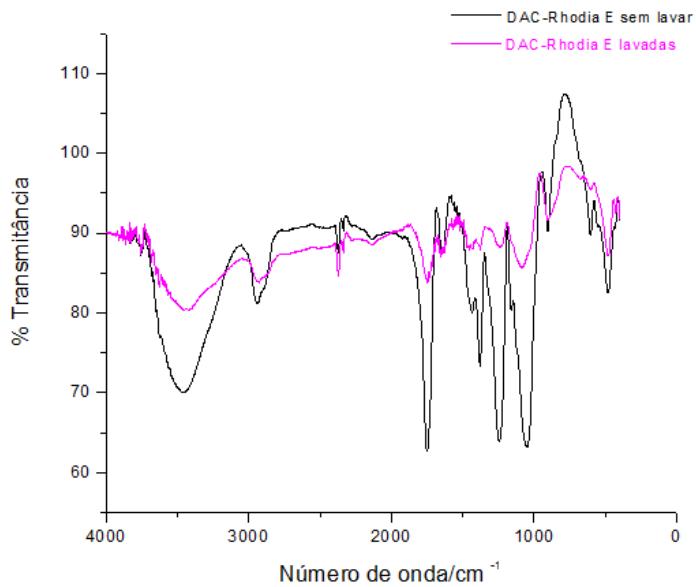
**Figura 2:** FTIR das partículas produzidas com TAC-Palha com adição de PEG



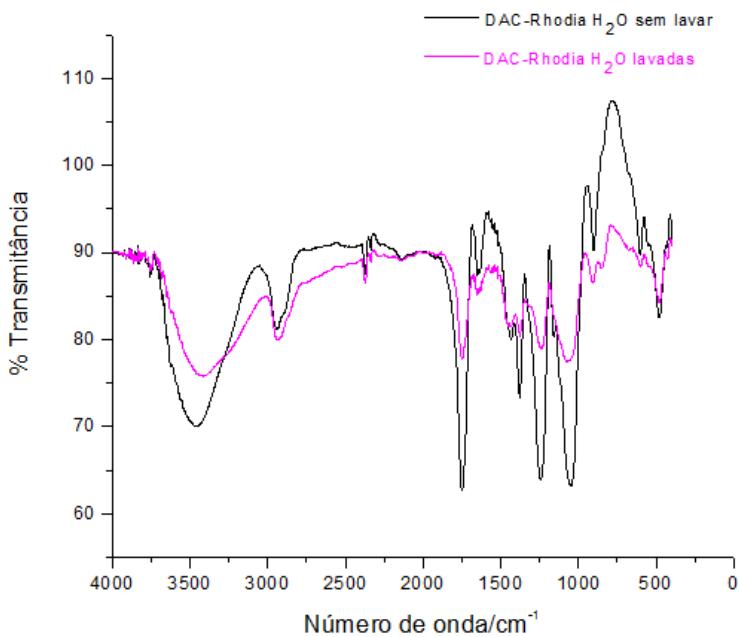
**Figura 3:** FTIR das partículas produzidas com TAC-Palha com adição de água



**Figura 4:** FTIR das partículas produzidas com DAC-Rhodia sem a adição de PEG e/ou água



**Figura 5:** FTIR das partículas produzidas com DAC-Rhodia com adição de PEG

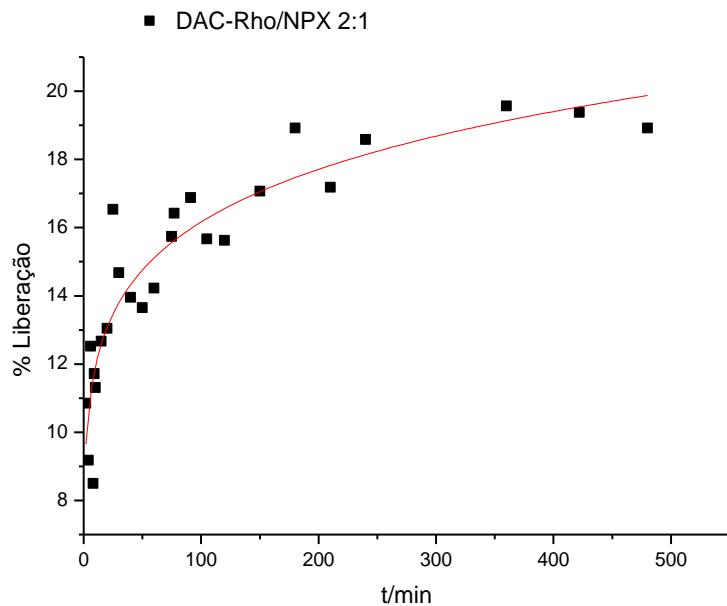


**Figura 6:** FTIR das partículas produzidas com DAC-Rhodia com adição de água

Os espectros de infravermelho das partículas demonstram a redução da banda de estiramento de O-H na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , que indicam redução da presença de PVA com as lavagens das partículas utilizando ultracentrífuga. Picos entre  $1820\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$  são características

marcantes da presença de NPX, estes correspondem ao elongamento de C=O, estes picos são encontrados no FTIR das partículas, indicando a presença do fármaco. Apesar da redução na intensidade da banda de O-H na região de 3500 cm<sup>-1</sup>, está ainda se mantém já que, esta banda também se encontra presente no NPX.

## Anexo II



O sistema apresentado acima consiste no gráfico da liberação de NPX pelas partículas DAC-Rho/NPX na concentração 2:1 m/m (DAC:NPX), este sistema apresenta uma liberação inicial de 9,62% e uma curva não uniforme, caracterizando se como um sistema inadequado para uso em liberação controlada de fármacos. No entanto, a maior inserção de NPX nas partículas proporcionou uma maior liberação, que chegou a atingir 19,26%, valor bem superior aos 2,5 % liberados pelas partículas DAC-Rho não modificadas na concentração 10:1 m/m.