



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química



MARCOS VINÍCIUS FERREIRA

**PRODUÇÃO DE MEMBRANAS DE ACETATO DE CELULOSE
SIMÉTRICAS E ASSIMÉTRICAS PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO
DOS FÁRMACOS IBUPROFENO E NAPROXENO**

UBERLÂNDIA

2019

MARCOS VINÍCIUS FERREIRA

**PRODUÇÃO DE MEMBRANAS DE ACETATO DE CELULOSE
SIMÉTRICAS E ASSIMÉTRICAS PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO
DOS FÁRMACOS IBUPROFENO E NAPROXENO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Maria Nascimento de Assunção.

Coorientador: Prof. Dr. André Luiz dos Santos.

UBERLÂNDIA

2019

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

F383p
2019 Ferreira, Marcos Vinícius, 1988-
 Produção de membranas de acetato de celulose simétricas e
 assimétricas para aplicação na liberação dos fármacos ibuprofeno e
 naproxeno [recurso eletrônico] / Marcos Vinícius Ferreira. - 2019.

Orientador: Rosana Maria Nascimento de Assunção.

Coorientador: André Luiz dos Santos.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Química.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.335>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Química. 2. Acetato de celulose. 3. Ibuprofeno. 4. Naproxeno. I.
Assunção, Rosana Maria Nascimento de, 1968- (Orient.). II. Santos,
André Luiz dos, 1979- (Coorient.). III. Universidade Federal de
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

CDU: 54

Maria Salete de Freitas Pinheiro - CRB6/1262



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



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 295/PPQUI.

DATA: 25/02/2019

DISCENTE: Marcos Vinícius Ferreira

MATRÍCULA: 11712QMI006

TÍTULO DO TRABALHO: Produção de membranas de acetato de celulose simétricas e assimétricas para aplicação em estudos de liberação dos fármacos ibuprofeno e 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 vinte e cinco de fevereiro de dois mil e dezenove, no(a) Auditório 2 do Bloco 1B no Campus Pontal, reuniu-se a Banca Examinadora composta pela Profa. Dra. Harumi Otaguro, Universidade Federal de Uberlândia, Prof Dr. Hernane da Silva Barud, Universidade de Araruama e Profa. Dra. Rosana Maria Nascimento de Assunção, professor(a) 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 no Regulamento do Programa PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(à) 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(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será

mantido

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 30 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 17 horas e 00 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

Profa. Dra. Harumi Otaguro

Prof Dr. Hernane da Silva Barud

Profa. Dra. Rosana Maria Nascimento de Assunção

Dedico toda minha caminhada aos meus pais Maria Zenaide e Sebastião (In memoriam), que me deram todo o apoio e suporte e nunca me deixaram fraquejar. Sempre estiveram aconselhando, rezando e torcendo, mesmo em espírito. Durante todas suas vidas lutaram e se sacrificaram antes de tudo pelo bem-estar e pela criação de seus filhos em um lar repleto de amor. Dedico também ao meu irmão Rafael, minha irmã Meiriely e todos meus parentes e amigos que me deram todo o apoio e suporte.

Obrigado por tudo!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e ao Divino Espírito Santo pela luz e sabedoria que me guiaram durante mais esta etapa da minha vida, me ajudando a manter a temperança e o equilíbrio e por possibilitarem que, com todas dificuldades e alegrias advindas deste período, eu pudesse aprender e crescer tanto.

Agradecimento especial à minha orientadora prof.^a Rosana que me acolheu em seu grupo de pesquisa e forneceu condições para que eu aprendesse e crescesse não só no conhecimento e técnicas científicas, mas também como pessoa.

A todos os meus professores que para mim estão hoje representados pelos professores da banca, Harumi e Hernane, em especial o prof. Anizio, o prof. André Santos, profa. Regina, profa. Kikuti, prof. Rodrigo, e em seus nomes, todos os professores com quem tive a honra de aprender, de receber seus valiosos conselhos, sugestões, dicas, preocupações e por terem contribuído tanto na minha formação profissional e pessoal.

Ao Grupo de Pesquisa em Métodos Eletroanalíticos, em especial ao prof. André Santos e profa. Regina que não só me guiaram através do caminho do aprendizado em suas disciplinas como quando solicitados abriram as portas de seu grupo de pesquisa, colocando-se à inteira disposição para trabalhar e orientar, permitindo que este trabalho fosse construído, tal como foi. Agradeço ainda por me colocarem em jovens, porém sábias mãos de seus alunos Wilson, Lauro e Diele que acompanharam de perto todas as dificuldades e ajudaram como puderam a superá-las.

À profa. Elaine Kikuti e aos colegas Laila, Andressa e Thais do Laboratório de Materiais, Eletroquímica e Polímeros pelos conselhos, opiniões e por serem pessoas maravilhosas, sempre disponíveis a ajudar no trabalho e na vida.

Aos meus amigos parceiros de sempre não só da pesquisa, como colegas de laboratório ou de sala de aula, mas da vida: Aldo, Thayná, Mayara, Naiara, Júlio César, Luana Souza, Luan Fonseca, Roberto Souza e todos os demais não mencionados.

Aos meus amigos das horas boas e ruins, de suporte incondicional sem os quais com certeza esta etapa poderia até ter sido vencida mas não da forma maravilhosa o quanto foi, em inúmeros momentos de alegria, ajuda, conselhos, reclamações, estresse e muitas outras: Laís Albino, Lorena Patrícia, Patrícia Castro, Thiago Santos, Adryelly Paula, Allyson Leandro, Mateus Souza, Luiz Fernando, Vinícius Dantas, Nilton, Guilherme Paixão e Letícia Baldissera.

Ao corpo de servidores da UFU, em especial Magayver, Julia e João pelo apoio no uso dos laboratórios e pela paciência em guiar todos alunos. Aos motoristas que nos conduziram a todas as aulas e as meninas dos Serviços Gerais que sempre proporcionaram um ambiente agradável para o desenvolvimento da pesquisa.

À Capes, Finep, Rede Mineira de Química e a UFU pelo apoio financeiro e físico desta pesquisa, sem o qual este trabalho não poderia ter sido realizado.

“Not everything that can be counted counts and not everything that counts can be counted”. (Albert Einstein)

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”

(Fernando Pessoa)

RESUMO

Neste trabalho, o polímero diacetato de celulose, conhecido comercialmente como acetato de celulose (AC), foi empregado como matriz polimérica no processamento de membranas simétricas e assimétricas pelo Método de Evaporação de Solvente, utilizando a acetona como solvente e a água como não solvente (NS). As membranas referência foram produzidas pela adição das proporções 0, 10, 15 e 25 %(m/m) de NS, sem adição dos fármacos. Em seguida, foram preparadas membranas nas mesmas proporções mássicas de NS, com adição de 10% (m/m) dos fármacos Ibuprofeno (IBF) e Naproxeno (NPX), separadamente, também pelo Método de Evaporação de Solvente. Análises por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) permitiram avaliar a influência da adição das diferentes proporções de NS e de cada fármaco na morfologia das membranas. Os resultados das Análises Termogravimétricas (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) permitiram uma análise conjunta dos resultados afim de verificar a existência de interações do tipo polímero-fármaco (P-F) e estudar como estas interações são alteradas pelas modificações morfológicas induzidas pelas diferentes proporções de NS adicionadas e os diferentes fármacos estudados. Ainda neste sentido, foram realizados ensaios de liberação dos fármacos em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, em pH 7,4, a temperatura fixa de 36 °C e quantificados por voltametria de onda quadrada (SWV). Por fim, foi possível identificar a existência das interações P-F e determinar que estas são menos intensas conforme as proporções de NS aumentam. Foi identificado ainda que, embora o NPX apresente resultados que indicam a existência de interações P-F mais intensas do que para o IBF, este último apresentou resultados de liberação com tempos maiores. A partir destas informações e dos resultados e hipóteses formuladas no decorrer deste trabalho, concluiu-se que, embora a interação P-F estabelecida entre o AC e o fármaco NPX seja aparentemente mais intensa, as propriedades do IBF influenciaram mais a evaporação de solvente, retardando a volatilização da acetona e formando membranas com morfologia de tamanho e distribuição de poros mais uniformes, que garantiram seu maior tempo de liberação das matrizes poliméricas.

Palavras-chave: Acetato de Celulose, Ibuprofeno, Naproxeno, Membranas, Morfologia Modificada.

ABSTRACT

In this work, the cellulose diacetate polymer, known commercially as cellulose acetate (AC), was used as polymer matrix in the processing of symmetric and asymmetric membranes by the Solvent Evaporation Method, using acetone as solvent and water as non-solvent (NS). The reference membranes were produced by adding the proportions 0, 10, 15 and 25% (w/w) NS, without addition of the drugs. Then, membranes were produced in the same mass proportions of NS, with addition of 10% (w/w) of the drugs Ibuprofen (IBF) and Naproxen (NPX), separately, also by Solvent Evaporation Method. Scanning Electron Microscopy (SEM) allowed the evaluation of the addition of different proportions of NS, as well as of each drug on the membrane morphologies. The results of the Thermogravimetric Analysis (TGA) and Differential Exploratory Calorimetry (DSC) allowed a joint analysis of the results in order to verify the existence of interactions of the polymer-drug type (P-D) and to study how these interactions was altered by the morphological modifications induced by the different proportions of NS added and the different drugs studied. Also, drug release assays were carried out in 0.1 mol L⁻¹ phosphate buffer at pH 7.4 at a fixed temperature of 36 ° C and quantified by square wave voltammetry (SWV). Finally, it was possible to identify the existence of the P-D interactions and to determine that they are less intense as the proportions of NS increase. It was also identified that, although NPX shows results indicating more intense P-F interactions than for IBF, the latter showed release results with longer times. From this information and the results and hypotheses formulated during this work, it was concluded that, although the P-D interaction established between AC and NPX drug is apparently more intense, the properties of IBF influenced the solvent evaporation, reducing the volatilization rate of acetone and forming membranes with morphology of size and distribution of pores more uniform, which guaranteed its greater time of release from the polymer matrices.

Keywords: Cellulose Acetate, Ibuprofen, Naproxen, Membranes, Modified Morphology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da estrutura química do diacetato de celulose (GS = 2).	18
Figura 2. Processamento de membranas pelo método de evaporação de solvente e inversão de fases (“dry-cast” e “wet-cast”, respectivamente).....	24
Figura 3. Formação de membranas porosas pelo Método de Evaporação de Solvente. a) formação do gradiente de concentração polimérica; b), c) e d) etapas da separação de fases; e) membrana porosa seca.	25
Figura 4. Representação esquemática mostrando a formação de “macrovoids” pela hipótese de difusão por convecção solutocapilar no processo de evaporação de solvente.....	26
Figura 5. Representações das morfologias de membranas simétricas e assimétricas.	29
Figura 6. Perfis plasmáticos para as diferentes formas farmacêuticas de liberação de fármacos.....	31
Figura 7. Após a administração, o líquido de dissolução penetra na estrutura da FF e dissolve o fármaco, liberando-o gradualmente por difusão.	32
Figura 8. Estrutura química do Ibuprofeno	33
Figura 9. Estrutura química do Naproxeno.....	34
Figura 10. Esquema do processamento das membranas simétricas de acetato de celulose com e sem adição de fármaco.	43
Figura 11. Esquema do processamento das membranas assimétricas de acetato de celulose com e sem adição de fármaco.	44
Figura 12. Fotografias (a) da membrana simétrica AC-SM e (b) da membrana assimétrica AC-AM15.....	50
Figura 13. Imagens por MEV da superfície (x1000), superfície (x10000) e seção transversal (x1000) das membranas referência de AC-SM (a, b, c); AC-AM10 (d, e, f); AC-AM15 (g, h, i); AC-AM25 (j, k, l).	51
Figura 14. Imagens por MEV da superfície (x1000), superfície (x10000) e seção transversal (x1000) das membranas de AC-SM/IBF (a, b, c); AC-AM10/IBF (d, e, f); AC-AM15/IBF (g, h, i); AC-AM25/IBF (j, k, l).	54
Figura 15. Imagens por MEV da superfície (x1000), superfície (x10000) e seção transversal (x1000) das membranas de AC-SM/NPX (a, b, c); AC-AM10/NPX (d, e, f); AC-AM15/NPX (g, h, i); AC-AM25/NPX (j, k, l).....	57

Figura 16. Espectros de FTIR para as membranas referência simétricas, AC-SM (—); e assimétricas, AC-AM10 (—); AC-AM15 (—); AC-AM25 (—).	61
Figura 17. Espectros de FTIR para as membranas simétricas produzidas sem, AC-SM (—), e com adição do fármaco IBF, AC-SM/IBF (—); das membranas assimétricas contendo IBF: AC-AM10/IBF (—); AC-AM15/IBF (—); AC-AM25/IBF (—); e do IBF puro (—).	63
Figura 18. Espectros de FTIR para as membranas simétricas produzidas sem, AC-SM (—), e com adição do fármaco NPX, AC-SM/NPX (—); das membranas assimétricas contendo NPX: AC-AM10/NPX (—); AC-AM15/NPX (—); AC-AM25/NPX (—); e do NPX puro (—).	64
Figura 19. Curvas TGA/DTG para as membranas simétricas, AC-SM (—); e assimétricas: AC-AM10 (—); AC-AM15 (—); AC-AM25 (—). Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte.....	66
Figura 20. Curvas DSC das membranas referência simétrica, AC-SM (—); e assimétricas: AC-AM10 (—); AC-AM15 (—) e AC-AM25 (—), (a) para primeira e (b) segunda varredura. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte	68
Figura 21. Curvas DSC e TGA/DTG do fármaco IBF puro. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte.....	70
Figura 22. Curvas TGA/DTG para as membranas (a) simétricas, AC-SM (—) e AC-SM/IBF (—); e assimétricas: (b) AC-AM10 (—) e AC-AM10/IBF (—); (c) AC-AM15 (—) e AC-AM15/IBF (—); (d) AC-AM25 (—) e AC-AM25/IBF (—). Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte.....	71
Figura 23. Curvas DSC das membranas simétrica, AC-SM/IBF (—); e assimétricas: AC-AM10/IBF (—); AC-AM15/IBF (—); AC-AM25/IBF (—), (a) para primeira e (b) segunda varredura. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte	73
Figura 24. Curvas DSC e TGA/DTG do fármaco NPX puro. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte.....	76
Figura 25. Curvas TGA/DTG para as membranas (a) simétricas, AC-SM (—) e AC-SM/NPX (—); e assimétricas: (b) AC-AM10 (—) e AC-AM10/NPX (—); (c) AC-AM15 (—) e AC-AM15/NPX (—); (d) AC-AM25 (—) e AC-AM25/NPX (—). Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte.	77
Figura 26. Curvas DSC das membranas simétrica, AC-SM/NPX (—); e assimétricas: AC-AM10/NPX (—); AC-AM15/NPX (—); AC-AM25/NPX (—), (a) para primeira e (b) segunda varredura. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ em atmosfera inerte.	79

Figura 27. Mecanismo de oxidação eletroquímica do Ibuprofeno (IBF).	83
Figura 28. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ (pH 7,4), FSI, na presença de 0,5 mmol L ⁻¹ de IBF em diferentes valores de frequência: (—) 25, (—) 50, (—) 75, (—) 100, (—) 150 e (—) 200 Hz. ΔE = 50 mV, ΔE _s = 2 mV. (b) Gráfico de corrente e largura a meia altura do pico do IBF em função da frequência.....	84
Figura 29. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ (pH 7,4), FSI, na presença de 0,5 mmol L ⁻¹ de IBF em diferentes valores de amplitude de pulso: (—) 25, (—) 50, (—) 75, (—) 100 e (—) 125 mV. f = 150 Hz, ΔE _s = 2 mV. (b) Gráfico de corrente e largura a meia altura do pico do IBF em função da amplitude de pulso.	85
Figura 30. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ (pH 7,4), FSI, na presença de 0,5 mmol L ⁻¹ de IBF em diferentes incrementos de varredura: (—) 2, (—) 4, (—) 6 e (—) 8 mV. ΔE = 75 mV, f = 150 Hz. (b) Gráfico de corrente e largura a meia altura do pico do IBF em função do incremento de varredura.	86
Figura 31. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ (pH 7,4) na presença de diferentes concentrações de Ibuprofeno (IBF): (—) 0; (—) 0,0989; (—) 0,1975; (—) 0,3934; (—) 0,5879; (—) 0,7808; (—) 0,9723; (—) 1,162; (—) 1,351; (—) 1,538 mmol L ⁻¹ . Condições Voltamétricas: f = 150 Hz, ΔE = 75 mV, ΔE _s = 4 mV. (b) Curva analítica para o IBF construída a partir das correntes de pico obtidas em (a).	87
Figura 32. Mecanismo de oxidação eletroquímica do Naproxeno (NPX).	88
Figura 33. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ (pH 7,4) na presença de diferentes concentrações de Naproxeno (NPX): (—) 0; (—) 0,0512; (—) 0,1533; (—) 0,2550; (—) 0,4068; (—) 0,5074; (—) 0,7076; (—) 1,023; (—) 1,250; (—) 1,493; (—) 1,685 mmol L ⁻¹ . Condições Voltamétricas: f = 50 Hz, ΔE = 25 mV, ΔE _s = 2 mV. (b) Curva analítica para o NPX construída a partir das correntes de pico obtidas em (a).	89
Figura 34. Ensaios de liberação do fármaco IBF (%) das membranas (a) AC-SM/IBF (—); (b) AC-AM10/IBF (—); (c) AC-AM15/IBF (—) e (d) AC-AM25/IBF (—), quantificado por SWV, em função do tempo.	91

Figura 35. Ensaio de liberação do fármaco NPX (%) das membranas (a) AC-SM/NPX (—); (b) AC-AM10/NPX (—); (c) AC-AM15/NPX (—) e (d) AC-AM25/NPX (—), quantificado por SWV, em função do tempo.93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Modelos matemáticos utilizados para descrever as curvas dos testes de dissolução de fármacos.....	36
Tabela 2. Interpretação do mecanismo de liberação difusional a partir de membranas poliméricas.	38
Tabela 3. Expoente b da expressão de Weibull obtidos por Papadopoulou <i>et al.</i> (2006) [64].	39
Tabela 4. Algumas propriedades físicas e químicas do Ibuprofeno e Naproxeno. ...	42
Tabela 5. Nomenclaturas adotadas para as membranas de AC produzidas em diferentes concentrações nominais, em % (m/m), de água/AC adicionadas e tipo de fármaco (Ibuprofeno ou Naproxeno) adicionado.	45
Tabela 6. Parâmetros de Solubilidade para IBF, acetona e AC; e Entalpias das Misturas calculadas para as frações, ϕ_i , utilizadas neste trabalho.	55
Tabela 7. Parâmetros de Solubilidade para NPX, acetona e AC; e Entalpias das Misturas calculadas para as frações, ϕ_i , utilizadas neste trabalho.	59
Tabela 8. Atribuições das principais bandas no FTIR do acetato de celulose.	62
Tabela 9. Atribuições das principais bandas no FTIR do IBF.	64
Tabela 10. Atribuições das principais bandas no FTIR do NPX.....	65
Tabela 11. Temperaturas T_{onset} e T_{endset} ($^{\circ}\text{C}$), suas respectivas porcentagens de perda de massa (PM%) e temperaturas de degradação na taxa máxima de perda de massa ($T_{m\acute{a}x}$ $^{\circ}\text{C}$) associadas aos principais eventos térmicos apresentados nas curvas TGA/DTG para as membranas referência.....	67
Tabela 12. Temperaturas ($^{\circ}\text{C}$) e entalpias (J g^{-1}) associadas aos eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC de primeira varredura e T_g ($^{\circ}\text{C}$) para a segunda varredura das membranas referência. Taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e fluxo de N_2 a $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$	69
Tabela 13. Temperaturas T_{onset} e T_{endset} ($^{\circ}\text{C}$), suas respectivas porcentagens de perda de massa (PM%) e temperaturas de degradação na taxa máxima de perda de massa ($T_{m\acute{a}x}$ $^{\circ}\text{C}$) associadas aos principais eventos térmicos apresentados nas curvas TGA/DTG para as membranas contendo IBF.	72
Tabela 14. Temperaturas ($^{\circ}\text{C}$) e entalpias (J g^{-1}) associadas aos eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC de primeira varredura e T_g ($^{\circ}\text{C}$) para a	

segunda varredura das membranas contendo IBF. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ e fluxo de N ₂ a 50 cm ³ min ⁻¹	74
Tabela 15. Temperaturas T _{onset} e T _{endset} (°C), suas respectivas porcentagens de perda de massa (PM%) e temperaturas de degradação na taxa máxima de perda de massa (T _{máx} °C) associadas aos principais eventos térmicos apresentados nas curvas TGA/DTG para as membranas contendo NPX.....	78
Tabela 16. Temperaturas (°C) e entalpias (J g ⁻¹) associadas aos eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC de primeira varredura e T _g (°C) para a segunda varredura das membranas contendo NPX. Taxa de aquecimento de 10 °C min ⁻¹ e fluxo de N ₂ 50 cm ³ min ⁻¹	80
Tabela 17. Parâmetros de voltametria de onda quadrada (SWV) avaliados, intervalos de estudo empregados e valores adotados como otimização para o fármaco IBF. ...	86
Tabela 18. Espessuras das membranas simétricas e assimétricas contendo os fármacos IBF e NPX (µm), tempo gasto para liberação de 50% do fármaco (h) e % de liberação total do fármaco ao fim do respectivo ensaio.	95
Tabela 19. Parâmetros cinéticos calculados pelos modelos cinéticos e estatísticos avaliados.	97
Tabela 20. Coeficientes de Difusão, em cm ² s ⁻¹ , calculados pela constante de Higuchi, k _H , e espessuras das membranas produzidas neste trabalho, em cm.	99

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AFP	Agente Formador de Poros
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ASTM	American Society for Testing and Materials
ΔE	Amplitude de Pulso
TGA	Análise Termogravimétrica
AM	Assimétrica(o)
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
logP	Coefficiente de Partição
I_p	Corrente de Pico
AC	Diacetato de Celulose, comercialmente Acetato de Celulose
ΔH_{dH_2O}	Entalpia de Dessorção da Água
$\Delta H_{fusão}$	Entalpia de Fusão
ΔH_m	Entalpia de Mistura
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
FSI	Fluido de Simulação Intestinal
FF	Forma Farmacêutica
f	Frequência
GS	Grau de Substituição
IBF	Ibuprofeno
IQ-UFU	Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
NS	Não solvente
NPX	Naproxeno
δ_T	Parâmetro de Solubilidade de Hildebrand
P-F	Polímero-Fármaco
PVDF	Poly(vinylidene fluoride)
PM%	Porcentagem de Perda de Massa
% (m/m)	Porcentagem massa/massa
ΔE_s	Rampa de Potencial
ATR	Reflectância Total Atenuada
SM	Simétrica(o)
$T_{máx}$	Temperatura de Degradação na Taxa Máxima de Perda de Massa

T_d	Temperatura de Dessorção da Água
T_f	Temperatura de Fusão
T_g	Temperatura de Transição Vítrea
T_{endset}	Temperatura Final Extrapolada do Evento Térmico
T_{onset}	Temperatura Inicial Extrapolada do Evento Térmico
DTG	Termogravimetria derivada
γ	Tensão Superficial
v	Velocidade de Varredura
SWV	Voltametria de Onda Quadrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Acetato de Celulose	18
1.1.1	Acetato de Celulose na Produção de Membranas.....	19
1.1.2	Membranas e Partículas de AC para Liberação de Fármacos	21
1.2	Algumas Técnicas de Processamento de Membranas	23
1.2.1	Classificação Geral das Morfologias das Membranas	28
1.3	Matrizes Poliméricas para Sistemas de Liberação de Fármacos	29
1.3.1	Ibuprofeno	32
1.3.2	Naproxeno	33
1.4	Análises Termogravimétricas e Calorimetria Exploratória Diferencial em Estudos de Interação Polímero-Fármaco.....	34
1.5	Modelos Matemáticos Aplicados aos Mecanismos de Transporte dos Fármacos	35
2	OBJETIVOS.....	41
3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	42
3.1	Produção das Membranas de Acetato de Celulose	42
3.1.1	Reagentes e Materiais.....	42
3.1.2	Propriedades Químicas e Físicas dos Fármacos Ibuprofeno e Naproxeno 42	
3.1.3	Produção das Membranas de Acetato de Celulose e Incorporação dos Fármacos.....	43
3.2	Caracterização das Membranas de Acetato de Celulose Produzidas.....	45
3.2.1	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	46
3.2.2	Análises Termogravimétricas (TGA).....	46
3.2.3	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	46
3.2.4	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	47

3.3	Quantificação e Obtenção dos Perfis de Liberação dos Fármacos Naproxeno e Ibuprofeno por Voltametria de Onda Quadrada	47
3.3.1	Reagentes e Soluções.....	47
3.3.2	Estudo dos Perfis de Liberação dos Fármacos Naproxeno e Ibuprofeno <i>in vitro</i>	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1	Caracterização Morfológica e Estrutural das Membranas de AC Produzidas com e sem Adição dos Fármacos	50
4.2	Caracterização das Membranas Referência e com a Adição dos Fármacos por Análise Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	65
4.2.1	Análises das Membranas Referência	66
4.2.2	Análises das Membranas Contendo o Fármaco IBF	69
4.2.3	Análises das Membranas Contendo o Fármaco NPX.....	75
4.3	Determinação das Condições Voltamétricas para Quantificação e Obtenção dos Perfis de Liberação dos Fármacos Naproxeno e Ibuprofeno por Voltametria de Onda Quadrada	81
4.3.1	Estudo Voltamétrico do Ibuprofeno (IBF).....	82
4.3.2	Estudo Voltamétrico do Naproxeno (NPX)	88
4.4	Ensaio de Liberação dos Fármacos Ibuprofeno e Naproxeno a partir das Membranas de AC por Voltametria de Onda Quadrada	90
4.4.1	Aplicação de Modelos Cinéticos	97
4.4.2	Cálculo dos Coeficientes de Difusão (D)	98
5	CONCLUSÃO	100
6	TRABALHOS RESULTANTES DESTA DISSERTAÇÃO.....	101
7	REFERÊNCIAS	102

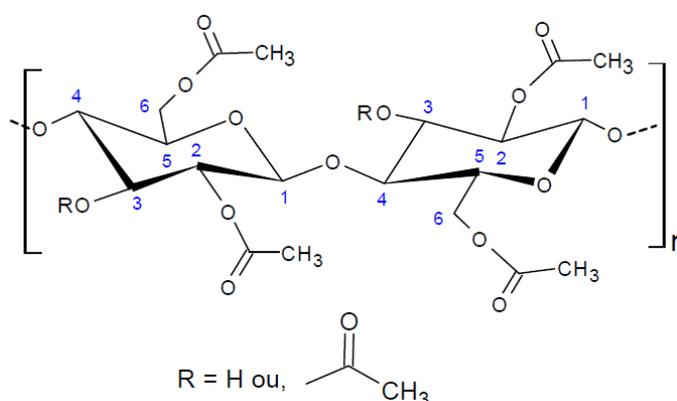
1 INTRODUÇÃO

1.1 Acetato de Celulose

O diacetato de celulose (AC), comercialmente conhecido como acetato de celulose (forma como será designado neste trabalho), é um derivado celulósico com grande versatilidade, utilizado em inúmeros objetos e promissor nas aplicações industriais, biomédicas e farmacêuticas. Possui propriedades interessantes como: capacidade de formação de membranas; baixo custo de obtenção; além de propriedades de membrana alteráveis pelas condições de processamento utilizadas, como permeabilidade, força mecânica e flexibilidade. [1 - 3].

Uma das rotas sintéticas amplamente utilizada para sua obtenção é a partir de uma reação de esterificação da celulose altamente purificada com anidrido acético, utilizando ácido sulfúrico como catalisador, produzindo uma celulose totalmente acetilada (triacetato de celulose). Em seguida, este triacetato de celulose passa por uma hidrólise ácida na presença de ácido acético e ácido sulfúrico para produzir o grau de substituição (GS) desejado [2]. Este GS é definido como o número médio de grupos hidroxila que foram substituídos por grupos acetila, por unidade D-glicopiranosil da cadeia polimérica e pode variar de 0 (para a celulose) a 3 (para o triacetato de celulose). Sendo assim, para ser classificado como diacetato de celulose (AC), o GS deve estar situado entre 1,9 e 2,5 [4, 5]. A estrutura química do AC está representada na Figura 1.

Figura 1. Representação da estrutura química do diacetato de celulose (GS = 2).



Fonte: Adaptado da Referência [2].

1.1.1 Acetato de Celulose na Produção de Membranas

Os primeiros estudos sobre o emprego deste polímero para formação de membranas (aos quais o autor deste trabalho conseguiu perscrutar) remontam a quase sessenta anos atrás, quando Loeb *et al.* (1963) [6], foram capazes de produzir membranas assimétricas de AC, pela dissolução deste polímero em acetona, utilizando como agente formador de poros (AFP) uma solução aquosa de perclorato de magnésio. À época, o objetivo do trabalho foi produzir membranas com características e propriedades semelhantes às disponíveis comercialmente para desmineralização da água do mar, por osmose reversa [6].

Não obstante, o interesse e potencial do polímero AC não diminuiu ao longo dos anos, destacando-se relevantes trabalhos desenvolvidos em décadas recentes. Arthanareeswaran *et al.* (2004) [7], por exemplo, sintetizaram membranas assimétricas de AC, utilizando Polietileno glicol 600 g mol^{-1} (PEG600) como agente plastificante, a fim de melhorar as propriedades mecânicas da membrana. Neste trabalho, utilizaram como solvente a dimetilformamida (DMF) e aplicaram o Método de Inversão de Fases em um banho de coagulação de água. O material produzido apresentou possibilidade de aplicação como membrana de ultrafiltração.

Frollini (2009) [8], investigou a síntese do acetato de celulose a partir da celulose extraída do sisal e, obtendo um AC com GS de 2,2, produziu membranas assimétricas de AC de AC reforçadas com celulose, por uma adaptação do Método de Evaporação de Solvente, utilizando como sistema de solvente DMAc/LiCl (Dimetilacetamida/Cloreto de Lítio).

Saljoughi *et al.* (2010) [9], produziram membranas assimétricas de AC, pelo Método de Inversão de Fases, utilizando PEG400 e 1-metil-2-pirrolidona (NMP), como aditivo e solvente, respectivamente, tencionando sua utilização como membranas para hemodiálise. Os resultados obtidos indicaram um coeficiente de “*sieving*” apropriado para insulina e albumina sérica humana, uma alta permeabilidade a água pura e estabilidades química e térmica, em comparação com as membranas para hemodiálise convencionais.

Zhang *et al.* (2011) [10], dissolveram AC em uma solução de ácido acético/água e, utilizando um banho de coagulação de água, formaram membranas assimétricas pelo Método de Inversão de Fases. Estas membranas foram aplicadas na recuperação de calor e umidade em sistemas de ar-condicionado, além de

apresentarem alta permeabilidade a umidade e alta retenção de gases indesejáveis como o CO₂.

Dentro deste contexto, o Grupo de Reciclagem em Polímeros se destaca pela produção de membranas de AC formadas a partir da síntese e caracterização do AC obtido a partir de várias fontes lignocelulósicas, consideradas resíduos, como jornal, bagaço de cana-de-açúcar, palha de milho, etc. A título de exemplo, Monteiro (2007) [11] foi capaz de sintetizar o AC com GS de 1,98, a partir da celulose extraída de jornal, e avaliou seu potencial para formação de membranas simétricas densas pela sua dissolução em uma solução 6% (m/m) de acetona/diclorometano, empregando o Método de Inversão de Fases.

Ferreira Júnior *et al.* (2011) [12], obtiveram êxito na síntese do AC a partir da celulose extraída do bagaço de cana-de-açúcar e do caroço de manga (GS igual a 2,49 e a 2,37, respectivamente) e na formação de membranas assimétricas pela adição de água como não solvente, de ambos materiais, pelo Método de Inversão de Fases, para posterior avaliação como membranas em processos de separação.

Ribeiro *et al.* (2014) [13], extraíram a celulose da palha de milho e sintetizaram AC (GS igual a 2,49) e triacetato de celulose (TAC). A partir destes dois derivados celulósicos, os autores produziram membranas de AC comercial, de AC oriundo da celulose da palha de milho (PM), de TAC (também da celulose PM) e blendas de AC_{comercial}/TAC-PM, TAC-PM/AC-PM, em que resultados promissores para aplicação como membranas de ultrafiltração foram obtidos para TAC-PM/AC_{comercial} e TAC-PM/AC-PM.

Melo (2015) [14], estudou a formação de membranas assimétricas de AC comercial (GS igual a 2,2) com a adição de glicerol, glicerol/água e lignina (extraídas da macaúba - *Acrocomia aculeata*) como agentes plastificantes, pelo Método de Evaporação de Solvente, e membranas de acetato de celulose incorporadas com ligninas e ligninas modificadas. Em seus estudos, a autora identificou membranas com grande potencial de utilização em áreas tão distintas como embalagens inteligentes e como barreiras trocadoras de íons em processos de remediação de águas.

Além disso, inúmeras empresas disputam o mercado de produção de membranas de AC, filtros de cigarro, tecidos e roupas, filmes fotográficos, fitas e rótulos em um negócio com previsão de lucro mundial de US\$ 4,87 bilhões até 2022. Dentre elas se destacam: Eastman Chemical Company, Rhodia Solvay, Celanese Corporation, China National Tobacco Corporation, Daicel Corporation, Acordis

Cellulostic Fibers, Mitsubishi Chemical Holdings Corporation, Sichuan Push Acetati Co. Ltda e Rayonier Advanced Materials [15].

1.1.2 Membranas e Partículas de AC para Liberação de Fármacos

Entre as aplicações do polímero AC, destaca-se ainda, sua utilização como matriz para liberação de fármacos e de outros princípios bioativos. Tungprapa *et al.* (2007) [16], por exemplo, produziram um material composto de microfibras de AC (GS 2,4) eletrofiadas carregado com 20 % (m/m) de Naproxeno (NPX), Ibuprofeno (IBF), Indometacina e Sulindac, separadamente, além de membranas simétricas densas pela dissolução do AC em acetona/DMAc, empregando o Método de Evaporação de Solvente. Os ensaios de liberação foram realizados por 24 h, sendo que o material de fibras eletrofiadas atingiu uma porcentagem de fármaco liberado de aproximadamente 81% e de 95%, para o IBF e NPX, respectivamente. Para as membranas simétricas atingiram, 39% e 54% para IBF e NPX, respectivamente, ao fim de 24 h de teste.

Ma *et al.* (2007) [17], prepararam membranas de AC com acetona e água (proporções de água variando de 0 a 20%) pelo Método de Evaporação de Solvente incorporadas com NPX. Neste estudo, os autores identificaram uma incorporação mais eficiente, sem efeito “*burst*” (rápida liberação inicial), na proporção 10% (m/m) NPX/AC. Seus ensaios de liberação exibiram uma quantidade de 80% de NPX liberado, durante 48 horas de teste. Constataram ainda que, para cerca de 46% (m/m) de NPX incorporado, membranas formadas com 20% (m/m) de água/AC exibiram uma liberação significativamente mais lenta, em comparação com membranas com menor quantidade de água adicionada.

Taepaiboon *et al.* (2007) [18], também investigaram membranas compostas de fibras eletrofiadas de AC como carreadoras de vitaminas modelo como a vitamina A e vitamina E, comparando os resultados com membranas simétricas produzidas pelo Método de Evaporação de Solvente. Seus resultados exibiram uma redução no efeito “*burst*” para as membranas eletrofiadas com uma porcentagem de liberação cumulativa de 95 e 96%, por 24 e 6 horas, para as vitaminas E e A, respectivamente.

Nokhodchi *et al.* (2008) [19], consideraram a utilização do AC como membrana semipermeável de um sistema bomba osmótica elementar de inchamento (SEOP, do inglês, “*swellable elementary osmotic pump*”). Neste sistema, a membrana de AC recebe um orifício em uma das superfícies que revestem a formulação farmacêutica,

por onde o fármaco Nifedipina é liberado. Sob condições otimizadas de composição da formulação, os ensaios de liberação chegaram a 80 % de fármaco liberado, durante 10 horas de teste.

No trabalho de Yu *et al.* (2013) [20], nanofibras de AC eletrofiadas foram carregadas com 18% (m/m) de Cetoprofeno. Nas condições avaliadas, os resultados dos ensaios de liberação alcançaram praticamente 100% de Cetoprofeno liberado após 96 horas de teste.

Nista *et al.* (2013) [21], também produziram membranas compostas de nanofibras eletrofiadas de AC, avaliando uma mistura de solventes, para incorporação do sulfato de gentamicina. Os melhores resultados obtidos para os perfis de liberação exibiram uma porcentagem de cerca de 58% após nove horas de testes. Esta quantidade liberada se manteve praticamente constante durante o restante do ensaio, que foi de 50 horas.

Alves (2015) [2], estudou membranas de AC comercial (GS 2,45) simétricas e assimétricas produzidas pelo Método de Inversão de Fases em banho de coagulação de água, carregadas com NPX. Foram sintetizadas também micro/nanopartículas de AC, utilizando água e PEG como agentes formadores de poros. A autora identificou indícios de influência das modificações morfológicas nas membranas pelo emprego dos diferentes AFPs, uma vez que os testes de liberação atingiram cerca de 80% de fármaco liberado para as membranas assimétricas e somente 30% para as simétricas, durante as 12 horas de ensaio.

Dentre os trabalhos citados nesta dissertação e outros disponíveis na literatura, cabe ressaltar os realizados pelo Grupo de Reciclagem em Polímeros. Nestes se destacam a utilização de metodologias já bem consolidadas pelo grupo para produção de ésteres celulósicos, principalmente o triacetato de celulose, com vista em produzir membranas e/ou micro/nanopartículas com diferentes morfologias, pela adição de AFPs e plastificantes para incorporação de fármacos como a Doxiciclina, o Paracetamol e o Naproxeno [2, 22-25].

Comercialmente, o acetato de celulose também possui um vasto histórico de uso em aplicações farmacêuticas. Além das propriedades discutidas anteriormente, AC não exibe solubilidade dependente do pH e, portanto, sua utilização é amplamente explorada pela indústria farmacêutica em formulações orais, como: membranas impermeáveis para sistemas osmóticos de liberação de fármacos OROS®; matrizes de liberação sustentada; revestimento; microencapsulamento; excipientes de

comprimidos; mascaradores de sabores na indústria alimentícia; e, em sistemas transdérmicos como, por exemplo, o famoso BandAid®, entre outros [3, 26, 27].

De forma geral, dentre as potenciais aplicações para as membranas processadas, além das já descritas neste item e no item 1.1.1 para as membranas produzidas a partir do AC, têm-se também a produção de membranas PVDF (fluoreto de polivinilideno, do inglês “*polyvinylidene fluoride*”), utilização como “*scaffolds*” (moldes tridimensionais para crescimento de tecido biológico), membranas para osmose reversa, hemodiálise, membranas para recuperação de calor e umidade, sistemas de liberação de fármacos, suportes de membranas compósitas, biorreatores e meios de serigrafia [9, 10, 28, 29].

1.2 Algumas Técnicas de Processamento de Membranas

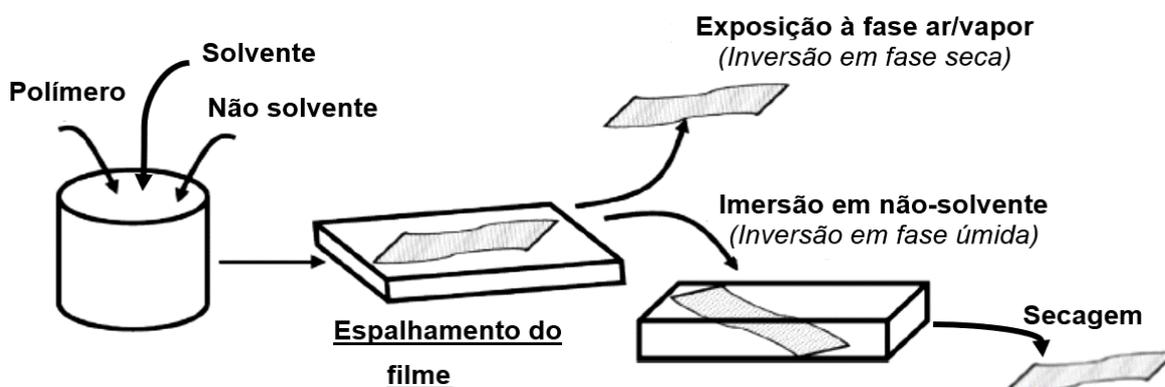
Há cerca de sessenta anos atrás, Loeb *et al.* (1963) [6] desenvolveram o Método de Inversão de Fases (também, chamado “*wet-cast*”) para produção de membranas poliméricas assimétricas, a fim de empregá-las como substitutas viáveis às disponíveis comercialmente, para aplicação na desmineralização da água do mar. Neste trabalho, os autores preparam uma solução de acetato de celulose/acetona, utilizando como não solvente (NS), uma solução aquosa de perclorato de magnésio. Esta solução solvente/polímero/não solvente foi vertida sobre um suporte sólido e submetido a um banho de coagulação (constituído pelo NS) para precipitação da membrana. Assim, observaram que algumas variáveis influenciavam o produto acabado, como: a diminuição no tamanho dos poros quando as membranas produzidas eram aquecidas; a influência das espessuras das membranas em formação, durante a imersão no NS; e a necessidade de se ter uma razão solvente/polímero adequada, a fim de produzir uma solução que fosse adequadamente viscosa (para os autores esta razão acetona/AC foi de 3). Notaram também, que a forma mais apropriada de se garantir a reprodutibilidade do método seria realizar os experimentos com os componentes a temperaturas próximas de 0 °C, de forma a garantir o controle no tempo estabelecido para evaporação da acetona, antes da imersão, bem como a morfologia a ser obtida quando desta imersão, mantida após a secagem.

Cerca de uma década depois, acreditava-se que o único método para formação de membranas assimétricas seria pelo método de inversão de fases, até que

Kesting (1973) [30] desenvolveu, pioneiramente, o Método “*dry-cast*” (ou Método de Evaporação do Solvente), para produzir membranas assimétricas permeáveis. Para tanto, o autor adicionou um não solvente à solução polimérica, verteu-a sobre um suporte e acompanhou a evaporação total do solvente, eliminando a fase de imersão no banho de coagulação. Seus estudos o permitiram concluir que a espessura da camada polimérica contínua formada acima do interior poroso (“pele”) e a morfologia deste interior quanto ao número e tamanho dos poros, dependeriam da concentração do não solvente na solução inicial. Descobriu ainda, que o processo de evaporação é bastante sensível às condições de produção da membrana como tempo e temperatura de secagem, bem como a composição da atmosfera em que a secagem ocorre. Este último aspecto também foi identificado por Kunst *et al.* (1970) [31] para a etapa de evaporação de solvente do Método de Inversão de Fases.

A Figura 2 representa os dois métodos de formação de membranas discutidos.

Figura 2. Processamento de membranas pelo método de evaporação de solvente e inversão de fases (“*dry-cast*” e “*wet-cast*”, respectivamente).

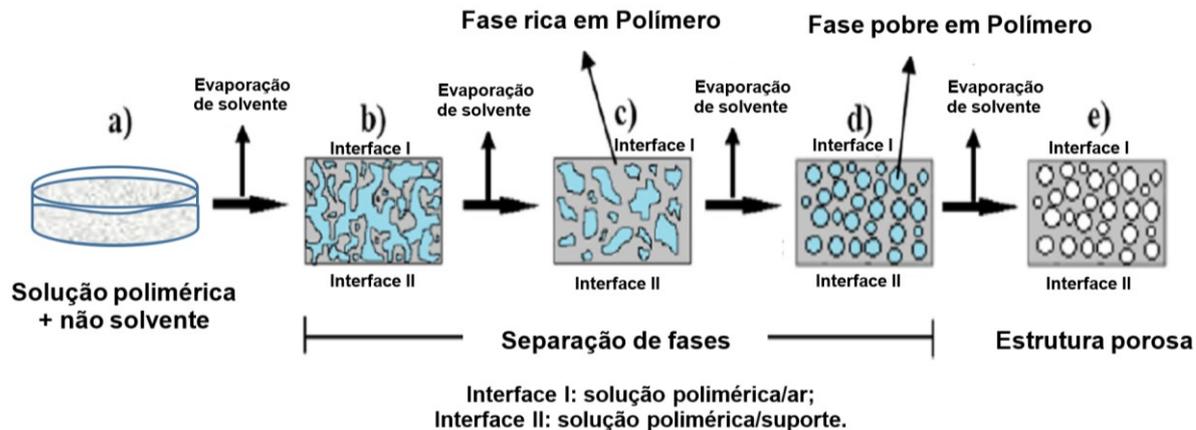


Fonte: Adaptado da Referência [32].

Em seguida, baseando-se nos estudos de Kesting (1963) [30] e em outros, Shojaie *et al.* (1994) [33] investigaram um sistema acetona/acetato de celulose (AC)/ água (como não solvente, NS) e desenvolveram modelos preditivos para explicar a formação dos poros nas membranas pela evaporação do solvente, bem como o surgimento de “*macrovoids*”. Nestes modelos, os autores elucidaram a influência da porção de NS observada por Kesting (1963) [30] em quatro situações distintas: 1° quando a quantidade de NS na solução polimérica é de cerca de 0,02 %, não há

separação de fases e pode ser obtido uma membrana densa (sem poros), mesmo com a adição de NS; 2°) quando a proporção de NS é aumentada para 10% ocorre uma separação de fases em que ambas interfaces (solução polimérica/ar e solução polimérica/suporte) precipitam, a praticamente o mesmo tempo e composição, formando uma membrana porosa simétrica; 3°) a uma proporção de NS de 20%, em que há separação de fases em uma região mais concentrada em polímero, próxima à interface solução polimérica/ar, e uma menos concentrada próxima à interface solução polimérica/suporte), responsável pela formação de uma membrana porosa assimétrica constituída por uma camada polimérica mais densa (a “pele”); 4°) membranas formadas a partir de espessuras maiores resultam em uma maior concentração polimérica na parte superior desta e, portanto, em uma “pele” mais espessa. Um esquema resumido da formação de membranas simétricas porosas, pelo Método de Evaporação de Solvente, é apresentado na Figura 3.

Figura 3. Formação de membranas porosas pelo Método de Evaporação de Solvente. a) formação do gradiente de concentração polimérica; b), c) e d) etapas da separação de fases; e) membrana porosa seca.



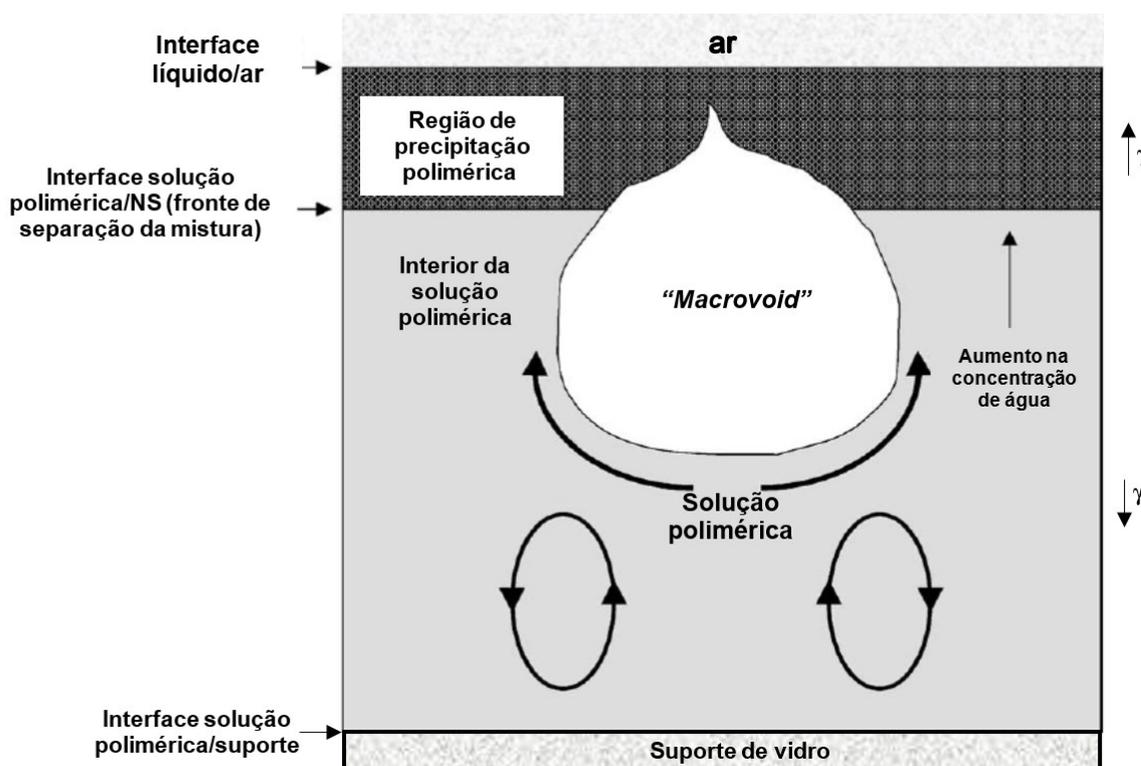
Fonte: Adaptado da Referência [34].

Shojaie *et al.* (1994) [33] ainda explicam que, para uma solução polimérica contendo uma porção considerável de água (20% m/m em seu trabalho), próximo à interface solução polimérica/ar ocorre a formação da “pele” quase imediatamente após o início da evaporação do solvente. Em contraste, há um atraso relativamente longo antes que a solução polimérica, próxima da interface solução polimérica/suporte, sofra separação de fases. Isso implica que um núcleo que se forme próximo a “pele”, possa crescer dentro da solução polimérica abaixo. Estes núcleos, ou poros, podem crescer

e gerar “*macrovoids*” que, por definição, são poros grandes e alongados com dimensões maiores que 10 μm , que podem se formar durante o processamento das membranas assimétricas [28].

Pekny *et al.* (2002) [28] se debruçaram sobre a questão da origem e formação dos “*macrovoids*” e descreveram um modelo que considera uma análise das forças corporais e inclui uma força de tensão superficial ou Marangoni-induzida na interface “*macrovoids*”/solução para explicar a formação destes. Um aspecto importante desta hipótese é que a convecção solutocapilar aumenta a transferência de massa para o “*macrovoid*” em crescimento. Um esquema do crescimento proposto pelo mecanismo de difusão auxiliado por convecção soluto/capilar é mostrado na Figura 4. Nele, como a acetona evapora mais rapidamente do que a água, se estabelece um gradiente de concentração de água na solução polimérica, de tal modo que existe uma concentração de água relativamente elevada perto da interface líquido/ar. Assim, a solução polimérica próxima à parte inferior do “*macrovoid*” tem uma concentração menor de água e uma concentração maior de acetona em relação à solução polimérica próxima à parte superior do “*macrovoid*”.

Figura 4. Representação esquemática mostrando a formação de “*macrovoids*” pela hipótese de difusão por convecção solutocapilar no processo de evaporação de solvente.



Fonte: Adaptado das Referências [28, 33].

Então, como a tensão superficial (γ) aumenta com o aumento da concentração de água e diminuição da concentração de acetona, a tensão superficial de um “*macrovoid*” crescente é reduzida perto de sua parte inferior em relação à superior e o material polimérico, ao longo da interface “*macrovoid*”/solução polimérica, se move do inferior (baixa tensão superficial) para o superior (alta tensão superficial) do “*macrovoid*”. Esse processo, conhecido como convecção solutal de Marangoni (solutocapilar), exerce uma força sobre o “*macrovoid*” em crescimento, que o afasta da interface líquido/ar rumo ao interior da solução polimérica, já que esta tem menor concentração de polímero e, portanto, uma maior difusividade do que a solução próxima da interface líquido/ar. Além disso, Shojaie *et al.* (1994) [33] afirmam que a continuidade da velocidade de transferência de massa na interface do “*macrovoid*”, estabelece células de convecção na solução que servem para transferir acetona e água para o “*macrovoid*” em crescimento mais rapidamente do que a difusão sozinha.

Ainda sobre o mecanismo de formação de membranas porosas de AC/acetona/água, Altinkaya *et al.* (2004) [35] descrevem que, nos estágios iniciais, a taxa de evaporação da acetona é muito mais rápida do que a da água, o que leva a um maior gradiente de concentração de acetona na interface da solução/ar e, conseqüentemente, a um aumento rápido da concentração do polímero na superfície. Com a evaporação da acetona e da água (esta última mais lentamente) o volume da solução diminui e a solução polimérica sofre contração. Notaram também que, a diminuição da temperatura do sistema durante a evaporação da acetona influencia o Método de Evaporação de Solvente no que tange à aparente dependência de ambas difusividades das pressões de vapores do solvente e NS com a temperatura. Destacam, por último, que a umidade relativa do ar pode afetar a formação das membranas de duas formas: primeiro, a umidade relativa do ar mais alta diminui a taxa de evaporação da água, causando a retenção de água residual na solução polimérica e, assim, acelerando a separação de fases; segundo, conseqüentemente ao aumento da umidade e da separação de fases, conduzirá a uma estrutura de membrana mais graduada e porosa com uma camada de pele mais fina.

Matsuyama *et al.* (1997) [36], avaliaram a influência da utilização de AFPs com massas molares maiores que a da água no sistema AC/acetona/NS. Os AFPs investigados foram o 2-metil-2,4-pentanediol, o hexanol e o octanol. Os resultados obtidos pelos autores indicaram que o aumento da viscosidade da solução polimérica resultante da adição dos AFPs testados, diminuirá a difusão dos NS

significativamente e, conseqüentemente, o processo de transferência de massa que leva a formação da membrana, modificando as morfologias de inteiramente densa, assimétrica, a inteiramente porosa. O tamanho dos poros formados na região da interface líquido/suporte aumentou pronunciadamente na seqüência deste aumento da viscosidade dos sistemas 2-metil-2,4-pentanediol, hexanol e octanol, nesta ordem.

Nguyen *et al.* (2010) [37] observaram em seus estudos que, quanto maior a diferença do ponto de ebulição entre o solvente e o NS, mais rápido se esgota a quantidade de solvente na solução polimérica e mais rápido ocorre a formação da membrana. Destacaram também que, a escolha do NS deve seguir alguns critérios como: miscibilidade com o solvente, ser muito menos volátil e, ainda, ser volátil o suficiente para sua eliminação dos poros da membrana após sua formação. Portanto, para um processo economicamente viável, o solvente selecionado e o NS devem ser de baixo preço e toxicidade. Por isso, a escolha mais comum do sistema acetona/água (solvente/NS) se deve à volatilidade relativa destes componentes, menor toxicidade, baixo custo, eficiência da acetona na solubilização do polímero e miscibilidade do solvente no NS.

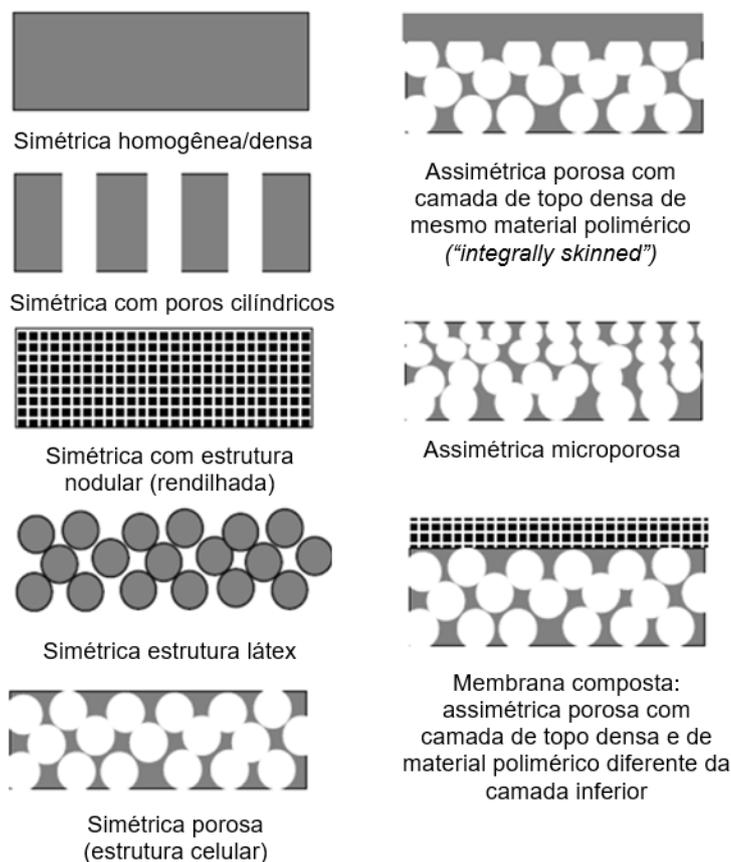
Além das técnicas comumente empregadas para produção de membranas descritas acima, outras que podem ser citadas incluem a polimerização interfacial, “*stretching*”, “*track-etching*”, eletrofiliação [38], separação de fases induzida por aquecimento e separação de fases induzida por vapor do não-solvente [29].

1.2.1 Classificação Geral das Morfologias das Membranas

De modo geral, as membranas podem ser classificadas quanto às suas morfologias em duas grandes categorias: densas e porosas. Dentro destas categorias, surge uma subclassificação em membranas do tipo simétricas e assimétricas. As membranas simétricas caracterizam-se por ser um material totalmente denso ou constituído de poros uniformes ao longo da seção transversal ou ainda, poros cilíndricos que atravessam toda a superfície da membrana. As membranas assimétricas são caracterizadas por uma região superior muito fina, mais fechada (com poros ou não), denominada previamente de “pele”, suportada em uma estrutura porosa. Quando esta “pele” e a região porosa são constituídas por um único material a membrana é do tipo assimétrica integral. Caso materiais diferentes sejam empregados no preparo da “pele” e da região porosa da membrana assimétrica, esta

será do tipo assimétrica composta [39, 40]. As morfologias das membranas simétricas e assimétricas estão representadas na Figura 5.

Figura 5. Representações das morfologias de membranas simétricas e assimétricas.



Fonte: Adaptado das Referências [39, 40].

Quanto ao tamanho dos poros que compõem sistemas similares aos apresentados acima, estes podem ser classificados em três tipos, conforme suas larguras: microporos, para poros com larguras menores que 2 nm (0,002 μm); mesoporos, para larguras entre 2 e 50 nm (0,002 e 0,05 μm); macroporos, para larguras maiores que 50 nm (0,05 μm) [41].

1.3 Matrizes Poliméricas para Sistemas de Liberação de Fármacos

Sistemas de liberação de fármacos têm por objetivos controlar a duração da ação do fármaco e de sua concentração no organismo; direcionar o fármaco a um local particular ou a células do organismo; ultrapassar certas barreiras teciduais como

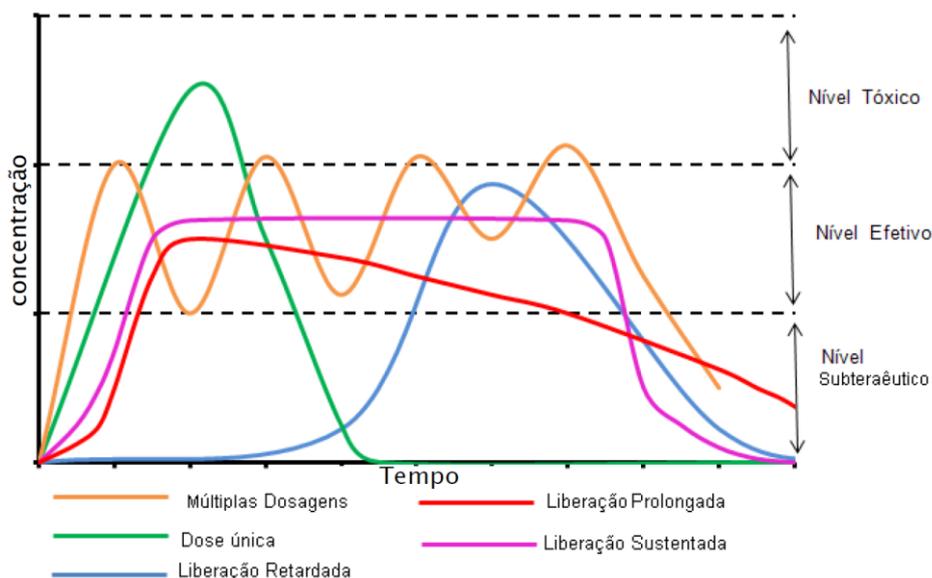
a da pele, de órgãos, do intestino e barreiras celulares, possibilitando importantes aplicações como a redução nas doses medicamentosas [42].

Manadas *et al.* (2002) [43] classificam os sistemas de liberação de fármacos em duas classes principais: as formas farmacêuticas (FFs) de liberação convencional e a de liberação modificada (ou não convencional). As FFs de liberação convencional se dividem ainda em FF de liberação muito rápida, caracterizada por porcentagens de liberação de até 80% do fármaco em 15 minutos; e FF de liberação imediata, definida como aquelas que liberam 85% do fármaco em um período de 15 a 60 minutos. Para estas últimas, o sistema farmacêutico serve apenas como suporte para o fármaco, interferindo pouco nas características de liberação.

As FFs de liberação modificada são determinadas como aquelas que modificam a taxa ou local de liberação do fármaco e se subdividem em três tipos principais: a liberação prolongada, em que a taxa de liberação do fármaco é reduzida após sua administração, de forma com que seja mantida sua atividade terapêutica, porém com redução dos efeitos tóxicos, ou para atingir algum outro fim terapêutico; a liberação retardada, na qual a liberação do fármaco é retardada por um determinado período de tempo, após o qual a liberação se torna praticamente imediata [43]; e a liberação sustentada, caracterizada por manter constante a concentração plasmática do fármaco por um longo período, geralmente entre 8 a 12 horas. Nesta última, logo após a administração existe uma liberação do fármaco que alcança o efeito farmacológico e que permanece sustentado pela liberação gradual e contínua do fármaco [44].

A Figura 6 exhibe os perfis de liberação para as FFs de liberação convencional e modificada.

Figura 6. Perfis plasmáticos para as diferentes formas farmacêuticas de liberação de fármacos.



Fonte: Referência [45] apud [44].

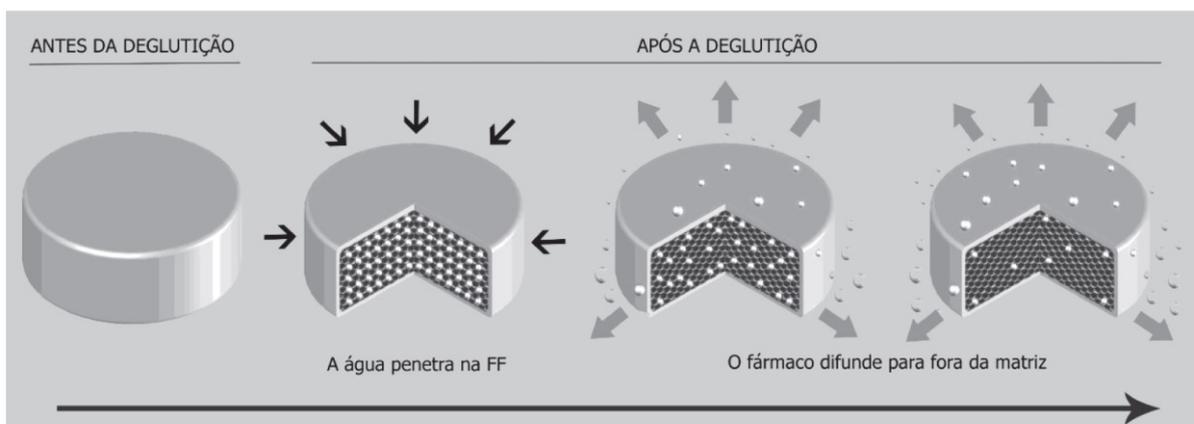
Estes perfis de liberação são simulados por ensaios físicos que buscam prever a liberação de uma determinada quantidade de fármaco no tempo correto, também chamados testes de dissolução. Estes testes são, fundamentalmente, controlados pela afinidade estabelecida entre o fármaco e o solvente, bem como pelo modo que a FF o libera [44].

Sendo assim, dentre as FFs, uma categoria de sistemas de liberação modificada muito investigada é baseada na formação de matrizes insolúveis (no meio de dissolução utilizado nos ensaios) e inertes (aqui a palavra inerte é empregada no sentido de que a estrutura da membrana é praticamente inalterada durante a liberação do fármaco). Para tanto, a seleção de um material apropriado a essas especificações é um desafio e, geralmente, os polímeros têm-se mostrado agentes versáteis e promissores para exercer tal função. Dentre estes polímeros citam-se alguns sintéticos e semissintéticos, como: copolímero de metilmetacrilato, copolímero de etilacrilato, copolímero de metacrilato de amônio, etilcelulose, acetato de celulose, poliuretano, polietileno e cloreto de polivinila [46].

Neste sentido, são produzidos sistemas farmacêuticos matriciais pela inclusão do fármaco de interesse num sistema formado por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas, que funcionam como agentes moduladores da liberação, mantendo a superfície da membrana aparentemente inalterada (interface

sólido/líquido de dissolução) ao longo de toda a etapa de dissolução do fármaco [47]. A Figura 7 exhibe, de forma simplificada, as etapas de liberação de fármacos a partir da forma farmacêutica (FF) de uma matriz insolúvel.

Figura 7. Após a administração, o líquido de dissolução penetra na estrutura da FF e dissolve o fármaco, liberando-o gradualmente por difusão.



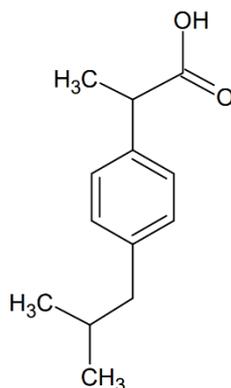
Fonte: Referência [46].

Assim, a taxa de liberação de fármacos desejada e a extensão das aplicações desse tipo de sistemas são, em muitos casos, alcançados pela escolha de um polímero apropriado [48]. Dentro deste enfoque, o polímero acetato de celulose (AC) será estudado, durante este trabalho, para a formação de matrizes inertes com morfologias modificadas pela adição de um NS de baixa toxicidade para aplicação como sistemas para liberação de fármacos.

1.3.1 Ibuprofeno

Este fármaco é um derivado do ácido propanóico e um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. Inibe a atividade da ciclo-oxigenase I e II, resultando na diminuição da formação de precursores de prostaglandinas e tromboxanos. O principal efeito fisiológico do Ibuprofeno (IBF) é a diminuição da síntese de prostaglandinas, pela prostaglandina sintase [49]. IBF puro se apresenta como um pó estável e incolor [50], comercialmente disponível em comprimidos e suspensões, que possui fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ e massa molar de $206,285 \text{ g mol}^{-1}$ com odor característico [51] e ponto de fusão entre 75 e $77 \text{ }^\circ\text{C}$ [50]. A estrutura desse composto está representada na Figura 8.

Figura 8. Estrutura química do Ibuprofeno



Fonte: Referência [49].

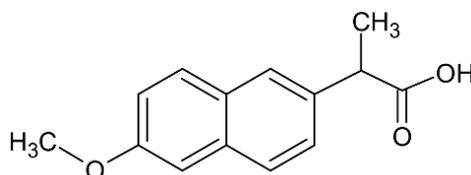
É utilizado no tratamento sintomático da artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil e osteoartrite. Pode ser usado para tratar dor leve a moderada, redução de febre, controle da dismenorreia e inflamação da pericardite [52], sendo assim um fármaco interessante para aplicações a sistemas de liberação modificada.

Portanto, o IBF foi adotado neste trabalho por ter aplicação tanto em membranas que possuam um perfil de liberação rápida (quando se deseja o efeito antitérmico e analgésico), como em um perfil de liberação sustentada (quando se deseja o tratamento contínuo da artrite reumatoide, por exemplo) [53].

1.3.2 Naproxeno

Outro fármaco adotado nos estudos realizados durante este trabalho foi o Naproxeno (NPX), que também é um derivado do ácido propanóico e que, de forma análoga ao Ibuprofeno, é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) com mecanismo inibidor da atividade enzimática da ciclo-oxigenase I e II. A diminuição resultante na síntese de prostaglandinas é responsável pelos efeitos terapêuticos do Naproxeno [54]. O Naproxeno possui fórmula molecular C₁₄H₁₄O₃, massa molar 230,263 g mol⁻¹ e sua forma padrão é de um pó branco, praticamente inodoro [55] com ponto de fusão entre 154 e 158°C [56], vendido na forma de comprimido. A fórmula molecular desse composto está representada na Figura 9.

Figura 9. Estrutura química do Naproxeno.



Fonte: Referência [54].

É utilizado no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, tendinite, bursite e gota aguda. Também para o alívio da dor leve a moderada e o tratamento da dismenorreia primária [57].

A adoção destes fármacos como moléculas modelo para este estudo, se baseia no fato de que ambos os fármacos IBF e NPX apresentam aplicações farmacêuticas que demandam tanto perfis de liberação rápida como sustentada, dependendo do efeito farmacológico desejado. Assim, as propriedades e aplicações descritas previamente para o AC, também o classificam como polímero viável para a formação de membranas com esses diferentes perfis de liberação, uma vez que este é passível de modificações morfológicas, relativamente de baixo custo (adição de água como NS), com potencial para culminar nas aplicações almejadas [53].

1.4 Análise Termogravimétrica e Calorimetria Exploratória Diferencial em Estudos de Interação Polímero-Fármaco

Entre as técnicas disponíveis para estudo de interações polímero-fármaco, destaca-se as análises térmicas. Sendo que nos últimos cinquenta anos, a área farmacêutica tem demonstrado bastante interesse no desenvolvimento de diversas aplicações para estas análises térmicas, uma vez que estas somam simplicidade e sensibilidade e justificam suas aplicações no controle de qualidade de compostos farmacêuticos [58]. Estas aplicações podem ser divididas, grosseiramente, em duas principais categorias:

- Medições de mudanças físicas, como: fusão, mudanças de fases cristalinas, mudanças nos estados líquido e líquido-cristalino, estudo de polímeros, diagramas de fase, capacidade calorífica, transição vítrea;
- Reações químicas como decomposições e oxidações [58].

Desta forma, as análises térmicas se tornaram as bases para a determinação de dados termodinâmicos de polimorfos, solvatos e formas amorfas que podem criar obstáculos em todas as etapas de fabricação, armazenamento e transporte, desde as matérias-primas até o medicamento distribuído ao paciente. As análises térmicas destacam-se também nas análises dos excipientes (substâncias inertes incorporadas como veículos em certos medicamentos) que, em sua maioria são polímeros, tornando-as ferramentas valiosas para o controle de rotina desses excipientes.

Assim, dentre as análises térmicas, a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC, do inglês "*Differential Scanning Calorimetry*"), por exemplo, permite estudar a cristalinidade, a transição vítrea, pureza, estabilidade, análise cinética e a energia correlacionada ao excipiente ou para as misturas e formulações. Enquanto que a Análise Termogravimétrica (TGA, do inglês "*Thermogravimetric Analysis*"), mede as isotermas de sorção e dessorção de água, estabilidade térmica, entre outros eventos que sejam associados a perda de massa, completando o entendimento das interações polímero-água e polímero-fármaco, importantes para a durabilidade da formulação farmacêutica [59].

Na literatura existe um vasto número de estudos que empregam técnicas, como: DSC e TGA, combinadas com Difração de Raios-X e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), entre outras técnicas, para caracterização de matérias primas e estudos das interações fármaco-excipiente com o objetivo de prever, de forma rápida e econômica, a estabilidade térmica de suas misturas [59-62].

Assim, estas técnicas de análise das propriedades térmicas serão empregadas no estudo das interações polímero-fármaco, caracterização térmica dos materiais e determinação de propriedades como temperatura de transição vítrea, entalpia de processos físicos como dessorção de água das membranas, fusão do polímero, bem como dos fármacos avaliados, durante o decorrer deste trabalho.

1.5 Modelos Matemáticos Aplicados aos Mecanismos de Transporte dos Fármacos

Outra forma de avaliar as interações polímero-fármaco (P-F) é através dos já citados testes de dissolução. Os perfis obtidos nestes ensaios podem ser interpretados quantitativamente, avaliados e comparados pelo uso de equações genéricas que traduzam matematicamente estes perfis em função de alguns

parâmetros relacionados à FF, de forma a determinar parâmetros cinéticos da liberação dos fármacos em testes *in vitro*. Em alguns casos, estas equações podem ser deduzidas a partir de análises teóricas das variáveis relacionadas ao processo de liberação. Porém, para algumas FFs que não apresentem fundamentação teórica suficiente, a utilização de equações baseadas em análises empíricas é mais adequada [63]. Os modelos matemáticos comumente empregados estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Modelos matemáticos utilizados para descrever as curvas dos testes de dissolução de fármacos.

Modelo Matemático	Expressão Matemática
Ordem zero	$M_t = M_0 + k_0 t$
Primeira ordem	$\ln M_t = \ln M_0 + k_1 t$
Segunda ordem	$\frac{M_t}{M_\infty} = (M_\infty - M_t) \times k_2 t$
Hixson – Crowell	$M_0^{1/3} - M_t^{1/3} = k_s t$
Weibull	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-(at^b)}$
Higuchi	$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{1/2}$
Baker-Lonsdale	$\frac{3}{2} \left[1 - 1 \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = k_t$
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$
Quadrático	$M_t = 100 (k_1 t^2 + k_2 t)$
Logístico	$M_t = A/[1 + e^{-k(t-y)}]$
Gompertz	$M_t = A e^{-e^{-k(t-y)}}$
Hopfenberg	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - (1 - k_0 t/C_0 a_0)^n$

Fonte: Adaptado da Referência [63].

Dentre os modelos apresentados, discutir-se-á mais detalhadamente o Modelo de Higuchi, de Korsmeyer-Peppas e de Weibull, amplamente aplicados a sistemas matriciais como o AC [24]. O Modelo de Higuchi foi desenvolvido pelo autor que dá nome a este modelo, a partir de vários modelos teóricos criados para estudar a liberação de fármacos tanto com alta como baixa solubilidade em água, incorporados em matrizes sólidas e/ou semissólidas de liberação modificada (por exemplo, os

sistemas transdérmicos e as matrizes de comprimidos). Nestas matrizes, as expressões matemáticas criadas por Higuchi consideram que, o fármaco está disperso uniformemente. A Equação 1 traz, de forma simplificada, a expressão matemática do Modelo de Higuchi [63].

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

Em que, M_t é a quantidade de fármaco liberado no tempo t , M_∞ é a quantidade de fármaco liberado quando o sistema atinge o estado estacionário e k_H é constante de dissolução de Higuchi.

O Modelo de Higuchi considera ainda, a liberação de fármacos como um processo difusional baseado na Lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo, cuja aplicação a intervalos de liberação de fármacos menores ou iguais a 60% permite o cálculo do Coeficiente de Difusão (D), a partir da relação expressa na Equação 2 [64].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{1/2} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi L^2} \right)^{1/2}, \text{ para } 0 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0,6$$

Vem que,

$$D = \frac{k_H^2 \times \pi \times L^2}{16} \quad (\text{Equação 2})$$

Em que, D é o coeficiente de difusão e L é a espessura da membrana.

O Modelo desenvolvido por Korsmeyer-Peppas é dito semi-empírico e relaciona o tempo transcorrido de liberação, t , exponencialmente à quantidade de fármaco liberado, pela expressão apresentada na Equação 3 [63].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (\text{Equação 3})$$

Em que, k é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas das FFs, n é o expoente de liberação e pode ser utilizado como indicativo do mecanismo de liberação do fármaco, e M_t/M_∞ é a fração de fármaco liberado no tempo t .

Quando o Modelo Korsmeyer-Peppas é aplicado à porção do teste de dissolução em que $M_t/M_\infty \leq 0,6$, o valor de n permite caracterizar diferentes mecanismos de liberação de acordo com os valores de n [43]. Estas interpretações de n estão atribuídas na Tabela 2.

Tabela 2. Interpretação do mecanismo de liberação difusional a partir de membranas poliméricas.

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco
$n < 0,5$	Difusão pseudo-Fickiana
$n = 0,5$	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	Transporte Anômalo
$n = 1,0$	Transporte tipo Caso-II
$n > 1,0$	Transporte tipo Super Caso-II

Fonte: Adaptado das Referências [43] e [65].

Quando $n < 0,5$ o mecanismo de transporte pode indicar um processo pseudo-Fickiano, em que as curvas de difusão são muito semelhantes a um processo Fickiano, entretanto atingem o equilíbrio de liberação mais rapidamente [65]. Para o tratamento $n = 0,5$ a expressão matemática de Korsmeyer-Peppas se aproxima da de Higuchi e, portanto, é o limite superior para propor a cinética de liberação como um processo de solução/difusão Fickiana através da matriz. Os valores de n entre 0,5 e 1,0 indicam um mecanismo de transporte que se desvia do Fickiano e, portanto, é denominado anômalo (não-Fickiano) [63]. Conseqüentemente, para valores de n iguais ou maiores que 1,0 o mecanismo de transporte que prevalece nos testes de dissolução é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não-Fickiano), normalmente controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas [47].

O Modelo empírico de Weibull também é uma importante equação aplicada aos processos de dissolução/liberação. Quando aplicada a testes de dissolução a equação expressa a fração de droga acumulada na solução no tempo t de acordo com a Equação 4 [66]:

$$M_t/M_\infty = 1 - e^{(-at^b)} \quad (\text{Equação 4})$$

Em que, a fração de fármaco liberado no tempo t , M_t/M_∞ , é uma função exponencial de t , a é associada a escala temporal do processo e b está relacionado ao mecanismo de transporte.

A utilização desta expressão empírica sempre foi restrita devido à ausência de base cinética para seu uso e a natureza não física dos seus parâmetros. Porém, Papadopoulou *et al.* (2006) [66] foram capazes de obter uma relação linear entre o expoente n da expressão de Korsmeyer-Peppas e o expoente b do tempo t da expressão de Weibull. Para os autores, b também é considerado um indicador do mecanismo de transporte através da matriz, conforme atribuições descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Expoente b da expressão de Weibull obtidos por Papadopoulou *et al.* (2006) [66].

Expoente de liberação (b)	Mecanismo de transporte do fármaco
$b < 0,35$	Ocorre em espaços altamente desordenados.
$0,35 < b < 0,39$	Difusão em substratos fractais.
$0,39 < b < 0,69$	Difusão em substratos fractais ou meios desordenados.
$0,69 < b < 0,75$	Difusão Fickiana.
$0,75 < b < 1$	Difusão Fickiana com contribuição de outro mecanismo (tipo Caso II).
$b = 1$	Compatível com uma liberação de Primeira Ordem, em que o gradiente de concentração do fármaco no meio de dissolução é que regula a taxa de liberação.
$b > 1$	Indica um mecanismo de liberação complexo.

Fonte: Adaptado da Referência [66].

Assim, para que os perfis de liberação obtidos a partir dos testes de dissolução possam ser traduzidos em parâmetros cinéticos e mecanismos de transporte, seus dados precisam ser aplicados aos Modelos Matemáticos teóricos e/ou empíricos. Surge então, como ferramenta de medida do grau de ajuste entre os perfis de liberação e os Modelos Matemáticos, o coeficiente de determinação (R^2) e o coeficiente de determinação ajustado ($R^2_{ajustado}$). Estes diferem unicamente no ponto que, para modelos que consideram mais de um parâmetro, o $R^2_{ajustado}$, fornece um ajuste mais adequado por levar em conta a totalidade de parâmetros avaliados [63].

Os valores de R^2 e $R^2_{ajustado}$ variam de 0 a 1, sendo que quanto mais ajustado um perfil de liberação for de um Modelo Matemático, mais próximo do valor inteiro 1,

o coeficiente de determinação será. Portanto, quanto menor a diferença numérica entre o valor do coeficiente de determinação calculado e 1, menor será a quantidade de dados das curvas de liberação que não podem ser explicadas por um determinado modelo [67].

2 OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho é produzir membranas de acetato de celulose comercial com distintas morfologias obtidas pela adição de diferentes porções de não solvente, contendo os fármacos Naproxeno e Ibuprofeno, separadamente, pelo Método de Evaporação de Solvente e avaliar suas propriedades, assim como as interações polímero-fármaco estabelecidas.

Dentro deste objetivo principal, são objetivos específicos:

- Adequar os parâmetros para obtenção de modificações morfológicas resultantes da adição de um não solvente no processamento de membranas de AC pelo Método de Evaporação de Solvente;
- Estudar a influência dos fármacos Ibuprofeno e Naproxeno nas modificações morfológicas por MEV e nos comportamentos térmicos das membranas produzidas por DSC e TGA;
- Investigar a natureza das interações polímero-fármaco formadas, avaliando as membranas produzidas quanto ao seu potencial para liberação de fármacos através de ensaios de liberação e do emprego de modelos cinéticos;
- Calcular os coeficientes de difusão, compará-los e interpretá-los.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Produção das Membranas de Acetato de Celulose

3.1.1 Reagentes e Materiais

O diacetato de celulose comercial, aqui nomeado de acetato de celulose (AC), foi fornecido pela empresa Rhodia Solvay (Santo André, Brasil), na forma de flocos, e utilizado no preparo de membranas. Neste estudo, foram produzidas membranas utilizadas como material de referência, sem adição dos fármacos estudados, e membranas com a adição dos fármacos. O AC comercial apresenta Grau de Substituição (GS) igual a 2,45, conforme especificações do fabricante [4]. Para a preparação das membranas foi utilizada acetona (Dinâmica, Indaiatuba, Brasil), como solvente, e água de alta pureza (ASTM tipo I, com resistividade $\geq 18,3 \text{ M}\Omega \text{ cm}$), obtida a partir de um sistema de ultrapurificação Megapurity® (Billerica, MA, EUA), como não solvente (NS).

3.1.2 Propriedades Químicas e Físicas dos Fármacos Ibuprofeno e Naproxeno

Os fármacos IBF e NPX utilizados em todos os testes neste trabalho, foram adquiridos em uma indústria de manipulação farmacêutica – Farmácia Cruzeiro, na cidade de Ituiutaba/MG, e portanto, são padrões secundários. Algumas propriedades químicas e físicas destes fármacos como a massa molar (MM), temperatura de fusão (T_f), solubilidade em pH 7,4 a 37 °C, pKa e parâmetro de solubilidade de Hildebrand (δ_t) estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Dados de propriedades físicas e químicas do Ibuprofeno e Naproxeno.

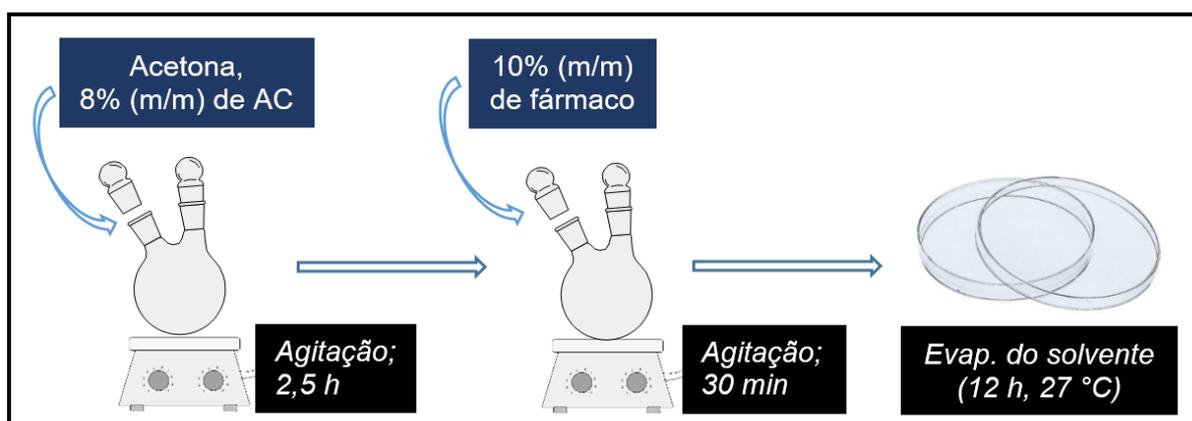
Material	MM (g mol ⁻¹)	T_f (°C)	Solubilidade em pH 7,4 a 37 °C (mg mL ⁻¹)	pKa	δ_t
IBF	206,285	75-77	1,63	4,91	18,9
NPX	230,263	154-158	6,0	4,15	23,36

Fonte: Referências [16, 49, 54, 56, 68].

3.1.3 Produção das Membranas de Acetato de Celulose e Incorporação dos Fármacos

As membranas simétricas densas de acetato de celulose (AC-SM) foram produzidas pelo Método de Evaporação de Solvente. Para tanto, uma solução AC/acetona 8% (m/m) foi preparada, em um balão de fundo redondo vedado com rolha, sob agitação mecânica e a temperatura de 27 °C por 2 h e 30 min, tempo necessário para completa dissolução do AC nestas condições [2]. Para a produção das membranas simétricas com incorporação de fármaco, foi realizada a adição de 10% (m/m) de fármaco/AC (AC-SM/IBF e AC-SM/NPX, para adição de Ibuprofeno e Naproxeno, respectivamente) à solução previamente preparada de acetato de celulose, seguida de agitação magnética por 30 min. Posteriormente, a solução resultante foi vertida em uma placa de Petri de diâmetro 9,5 cm e o solvente evaporado livremente, de forma a favorecer a formação de uma membrana simétrica, durante um período de 12 h a 27 °C. Finalmente, as membranas foram destacadas das placas de Petri e pesadas. O esquema do procedimento utilizado na formação das membranas está representado na Figura 10.

Figura 10. Esquema do processamento das membranas simétricas de acetato de celulose com e sem adição de fármaco.



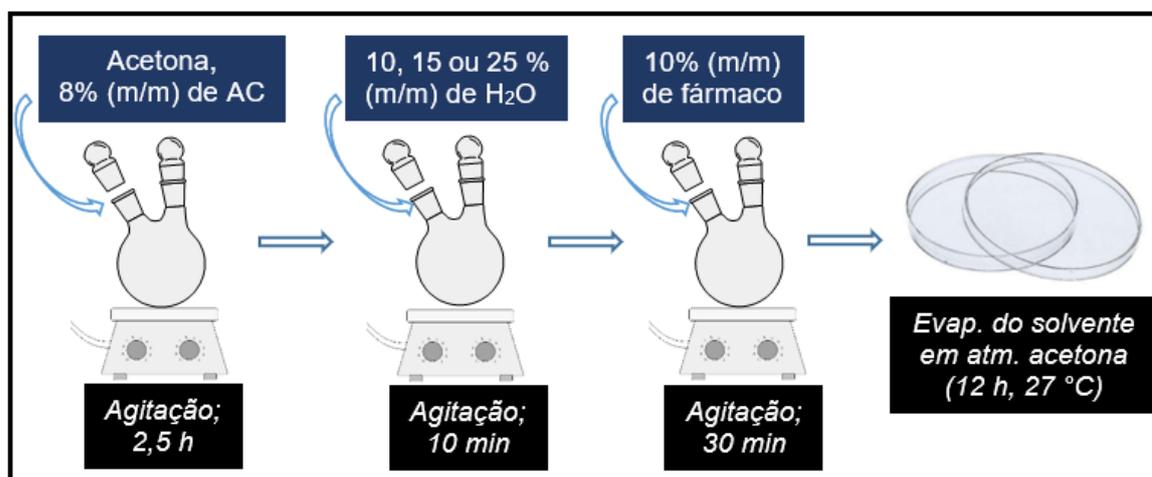
Fonte: O autor.

Uma solução 8% (m/m) de AC/acetona garante que a solução polimérica apresente viscosidade adequada para formação de membranas pelo Método de Evaporação de Solvente, bem como indica que 10% (m/m) de fármaco seja uma

quantidade apropriada para efetiva incorporação nestas matrizes, conforme resultados obtidos por Tungprapa *et al.* (2007) [16] e Alves (2015) [2].

Procedimento semelhante foi adotado para a produção das membranas assimétricas, com a inserção de uma etapa de adição de água nas concentrações 10, 15 e 25 % (m/m) água/AC (AC-AM10, AC-AM15 e AC-AM25, respectivamente), logo após a completa dissolução do AC. Sendo assim, para as membranas assimétricas contendo os fármacos, a etapa de adição de água precedeu em 10 minutos a adição do fármaco/AC. A solução resultante foi vertida em placa de Petri, de diâmetro igual a 9,5 cm, para a etapa de evaporação do solvente. Esta foi conduzida a 27 °C, durante 24 h e em atmosfera saturada de acetona, de forma a garantir a evaporação lenta do solvente e formação dos poros nas membranas. Finalmente, as membranas formadas foram destacadas das placas de Petri e pesadas. O procedimento modificado para produção das membranas assimétricas está representado no esquema da Figura 11.

Figura 11. Esquema do processamento das membranas assimétricas de acetato de celulose com e sem adição de fármaco.



Fonte: O autor.

Para o sistema em estudo, a água foi empregada como um agente formador de poros (AFP), uma vez que esta apresenta características que a classificam como um não-solvente (NS) adequado para soluções AC/acetona, como: baixo custo, relativa abundância, massa molar menor do que a do solvente e ponto de ebulição menor do que de outros NS investigados na literatura [33, 36]. Desta forma, a adição da água

nas proporções avaliadas teve por objetivo a obtenção de membranas de AC com diferentes morfologias [17].

Todas as membranas produzidas tiveram suas espessuras medidas por um micrômetro digital marca Mitutoyo IP65 coolant proof.

As nomenclaturas adotadas para as membranas de AC produzidas conforme a porcentagem de água e o tipo de fármaco adicionado estão detalhadas na Tabela 5.

Tabela 5. Nomenclaturas adotadas para as membranas de AC produzidas em diferentes concentrações nominais, em % (m/m), de água/AC adicionadas e tipo de fármaco (Ibuprofeno ou Naproxeno) adicionado.

Nomenclatura da Amostra	% (m/m) de Água	Fármaco Adicionado
AC-SM*	0	Nenhum
AC-SM/IBF	0	Ibuprofeno
AC-SM/NPX	0	Naproxeno
AC-AM10*	10	Nenhum
AC-AM10/IBF	10	Ibuprofeno
AC-AM10/NPX	10	Naproxeno
AC-AM15*	15	Nenhum
AC-AM15/IBF	15	Ibuprofeno
AC-AM15/NPX	15	Naproxeno
AC-AM25*	25	Nenhum
AC-AM25/IBF	25	Ibuprofeno
AC-AM25/NPX	25	Naproxeno

*Membranas referência (brancos) para cada porcentagem adicionada de AFP, produzidas na ausência dos fármacos em estudo.

3.2 Caracterização das Membranas de Acetato de Celulose Produzidas

Nesta etapa, foram empregadas técnicas que permitem a avaliação de aspectos químicos e estruturais das membranas de AC com a adição dos fármacos em estudo, nas diferentes morfologias, bem como das membranas referência (sem adição dos fármacos), sendo estas: a Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR, do inglês “*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*”); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV); Análise Termogravimétrica (TGA); e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

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

Os espectros de absorção na região do infravermelho, para cada amostra, foram obtidos em um espectrômetro da marca Agilent Technologies, Modelo Cary 630 FTIR, com cristal de ATR (do inglês "*Attenuated Total Reflectance*") através da realização de 140 varreduras com resolução de 4 cm^{-1} , no intervalo de 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} , após coleta de 140 varreduras de "*background*". As análises foram realizadas no Laboratório de Equipamentos Multiusuários da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Pontal – LEMUP, obtidos com recursos da FINEP/2010 e 2013 (INFR13 01.13.0371.00).

3.2.2 Análise Termogravimétrica (TGA)

As Análises Termogravimétricas foram realizadas em um Analisador Térmico, modelo DTG-60H, da Shimadzu, e um TGA 55, da TA Instruments. Em cada ensaio, cerca de 6 mg da membrana foi aquecida em porta amostra de alumínio de 25 até $600\text{ }^{\circ}\text{C}$, na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$, sob atmosfera de nitrogênio em fluxo de $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$. As curvas de DTG (Termogravimetria Derivada, do inglês "*Derivative Thermogravimetry*") foram obtidas a partir do tratamento gráfico de primeira derivada das curvas TGA em software de tratamento gráfico. Os ensaios foram realizados no Laboratório Multiusuários do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica (IQ-UFU), e no Laboratório de Equipamentos Multiusuários da Universidade Federal de Uberlândia, Campus Pontal – LEMUP.

3.2.3 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Os experimentos foram realizados em um Calorímetro Exploratório Diferencial, modelo Q-20, da TA Instruments. Foram utilizados porta amostras padrão de alumínio com tampa, em que 4-5 mg da membrana foi aquecido de 25 a $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ para registro de uma primeira varredura. Após a primeira varredura, o equipamento foi resfriado com gelo até que o forno atingisse a temperatura de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, e submetido a novo aquecimento de 25 a $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ para registro de uma segunda varredura. As amostras foram analisadas na taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera de nitrogênio

em fluxo de $50 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$. Os ensaios foram realizados no Laboratório Multiusuários do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU).

3.2.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro em uma Metalizadora para carbono e ouro modelo Quorum QR 150ES e analisadas quanto à superfície e secção transversal das membranas em um Microscópio Eletrônico de Varredura modelo VEGA3, TESCAN, operando a 10 kV. Os ensaios foram realizados no Laboratório Multiusuários do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU).

3.3 Quantificação e Obtenção dos Perfis de Liberação dos Fármacos Naproxeno e Ibuprofeno por Voltametria de Onda Quadrada

3.3.1 Reagentes e Soluções

Todas as soluções utilizadas nos estudos de liberação dos fármacos foram preparadas com água de alta pureza (ASTM tipo I, com resistividade $\geq 18,3 \text{ M}\Omega \text{ cm}$), obtida a partir de um sistema de ultrapurificação Megapurity® (Billerica, MA, EUA). Os reagentes utilizados no preparo das soluções e das membranas foram de pureza analítica e não passaram por qualquer procedimento de purificação adicional.

Para a obtenção dos perfis de liberação dos fármacos pelo emprego da Voltametria de Onda Quadrada (SWV, do inglês "*Square Wave Voltammetry*") foi necessário adaptar o preparo do fluido de simulação intestinal (FSI), o qual é estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010) [69]. Para tanto, foram dissolvidos 1,2 g de NaH_2PO_4 e 1,42 g de Na_2HPO_4 em 50 mL de água ultrapura. O pH foi ajustado a 7,4 pela adição de NaOH $6,0 \text{ mol L}^{-1}$ e o volume total de um balão volumétrico de 100 mL completado, produzindo uma solução de tampão fosfato a $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de cada componente e, ainda, garantindo que o FSI funcionasse como eletrólito de suporte. Todos estes reagentes foram adquiridos da empresa Vetec (Rio de Janeiro, Brasil).

As soluções estoque de IBF e NPX, ambas em concentração de $0,05 \text{ mol L}^{-1}$, foram preparadas diretamente pela dissolução dos padrões de Ibuprofeno e

Naproxeno, respectivamente, em solução do FSI. Ressalta-se que, tanto o IBF quanto o NPX utilizados são padrões secundários, um vez que foram adquiridos em uma indústria de manipulação farmacêutica – Farmácia Cruzeiro, na cidade de Ituiutaba/MG. As soluções estoque foram preparadas nos mesmos dias em que seriam utilizadas.

3.3.2 Estudo dos Perfis de Liberação dos Fármacos Naproxeno e Ibuprofeno *in vitro*

Nos estudos de liberação dos fármacos a partir das membranas de AC, empregando a SWV, todas as medidas voltamétricas foram realizadas empregando-se um sistema de três eletrodos composto por um eletrodo auxiliar (ou contra eletrodo) de fio de platina, um eletrodo de referência de $\text{Ag/AgCl/KCl}_{\text{saturado}}$ (AgCl_{sat}) e um eletrodo de disco de carbono vítreo, com 3 mm de diâmetro, como eletrodo de trabalho, acondicionados em uma célula eletroquímica com 10 mL da solução FSI. À célula eletroquímica foi adicionada, ainda, quantidade suficiente da membrana em estudo de forma com que, caso ocorresse a liberação de todo o fármaco ocluído, a concentração em solução deste atingisse o valor máximo de $1,0 \text{ mmol L}^{-1}$.

Os voltamogramas foram obtidos em equipamento tipo $\mu\text{AUTOLAB III}$ potenciostato/galvanostato acoplado a um microcomputador e controlados pelo software NOVA 2.1. O pH das soluções foi medido com um pHmetro modelo Hanna HI 3221 acoplado a um eletrodo combinado de vidro. Um agitador magnético com aquecimento e termômetro digital acoplado, de modelo TE-0853 (TECNAL), foi utilizado tanto para fornecer agitação quanto para controlar a temperatura do banho em que a célula eletroquímica estava imersa, mantendo-a em $36 \text{ }^\circ\text{C}$ durante os estudos de liberação.

As medidas voltamétricas foram registradas consecutivamente, em intervalos regulares de tempo, até que fosse atingida uma porcentagem constante de liberação dos fármacos. Ressalta-se que foi necessário renovar mecanicamente a superfície do eletrodo de carbono vítreo após cada medida voltamétrica por meio de seu polimento em uma suspensão de alumina com diâmetro de $5 \text{ }\mu\text{m}$ dispersa em um pano para polimento metalográfico, seguida de enxague com água ultrapura.

Por fim, os parâmetros voltamétricos utilizados para a determinação do fármaco NPX por voltametria de onda quadrada, foram previamente otimizados por Fonseca

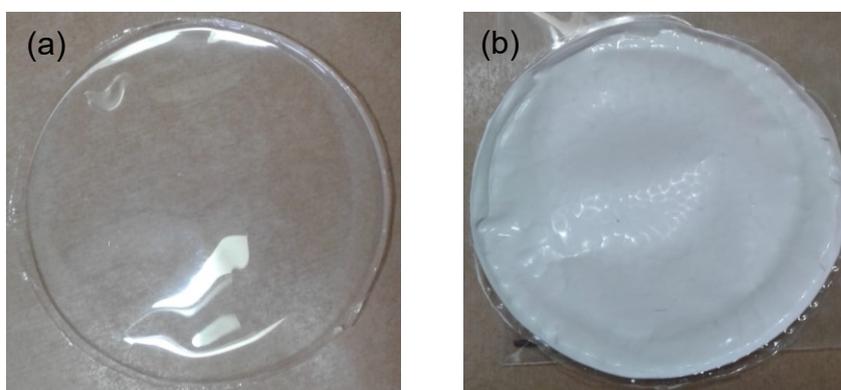
et al. (2015) [70] nas mesmas condições empregadas neste trabalho e estão descritos a seguir: amplitude de pulso (ΔE) = 25 mV, frequência (f) = 50 Hz, incremento de varredura (ΔE_s) = 2 mV, potencial inicial = 0,4 V, potencial final = 1,2 V e tempo de equilíbrio = 5 s. Estes mesmos parâmetros voltamétricos foram otimizados, no decorrer deste trabalho, para a determinação do fármaco IBF em eletrodo de carbono vítreo e estão descritos no item 4.3.1.1.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização Morfológica e Estrutural das Membranas de AC Produzidas com e sem Adição dos Fármacos

As membranas preparadas conforme metodologia descrita no item 3.1.3, apresentaram aspecto translúcido para as que foram processadas sem adição de água (ou seja, sem AFP e/ou NS), tanto na presença quanto na ausência dos fármacos testados, e foram denominadas simétricas. Esta transparência também foi observada por Shojaie *et al.* (1994) [31] para membranas de AC preparadas em condições semelhantes. As membranas designadas como assimétricas, foram produzidas com a adição de proporções diferentes de NS, com ou sem adição de fármacos, conforme as proporções descritas na Tabela 5, apresentando aspecto opaco (esbranquiçado). Em geral, este aumento da opacidade está relacionado a distribuição de estruturas, em toda extensão da membrana, que causam a reflexão ou desvio da luz. Estas estruturas podem ser regiões cristalinas, poros ou outras estruturas existentes nas membranas [31]. Ressalta-se que, como dito no item 3.1.3 as membranas simétricas e assimétricas formadas sem a adição de algum dos fármacos serão aqui considerados como os brancos, ou seja, denominadas membranas referência. A Figura 12 apresenta as fotografias das superfícies de uma membrana simétrica e de uma assimétrica (AC-SM e AC-AM15, respectivamente) produzidas neste trabalho.

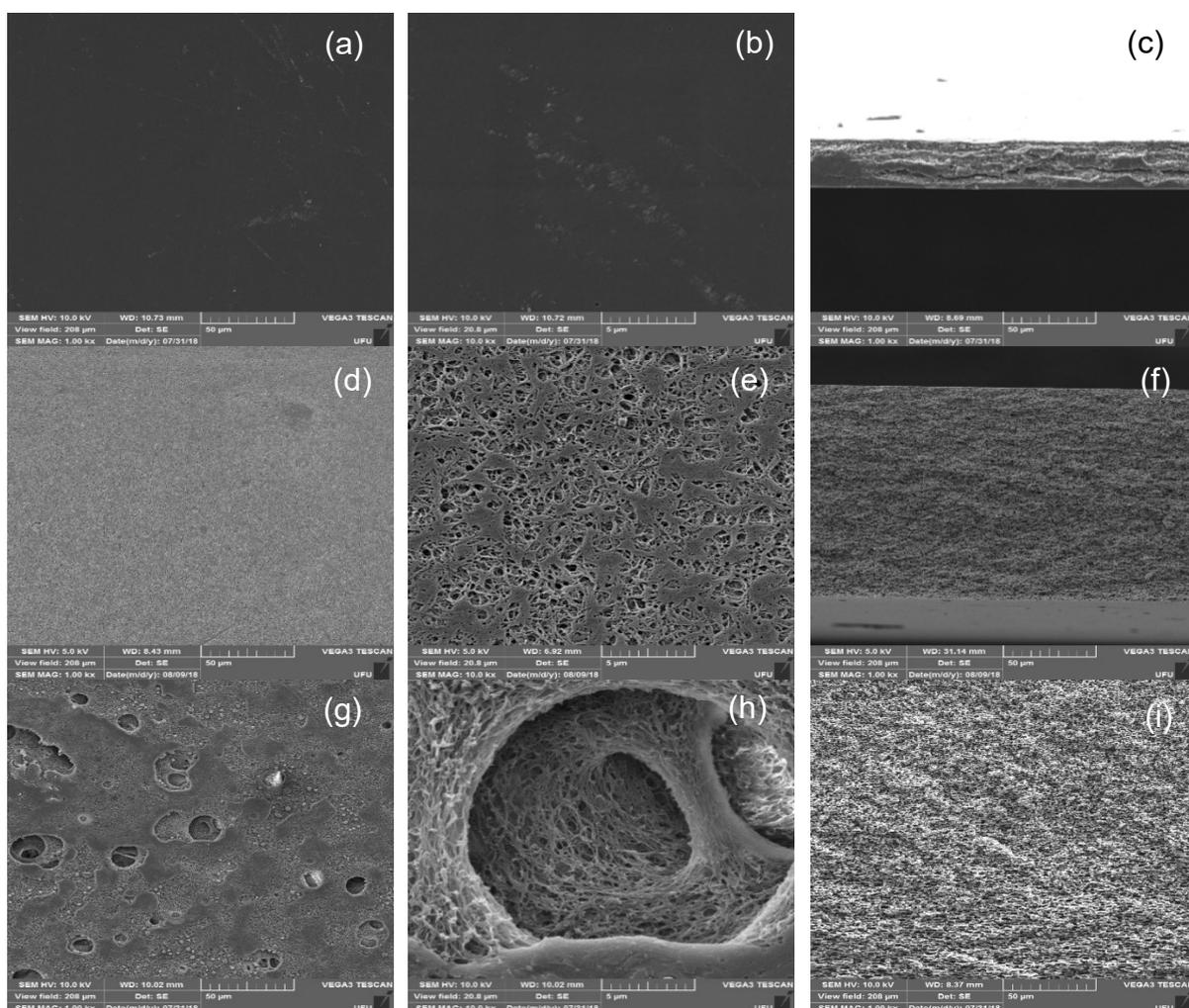
Figura 12. Fotografias (a) da membrana simétrica AC-SM e (b) da membrana assimétrica AC-AM15.

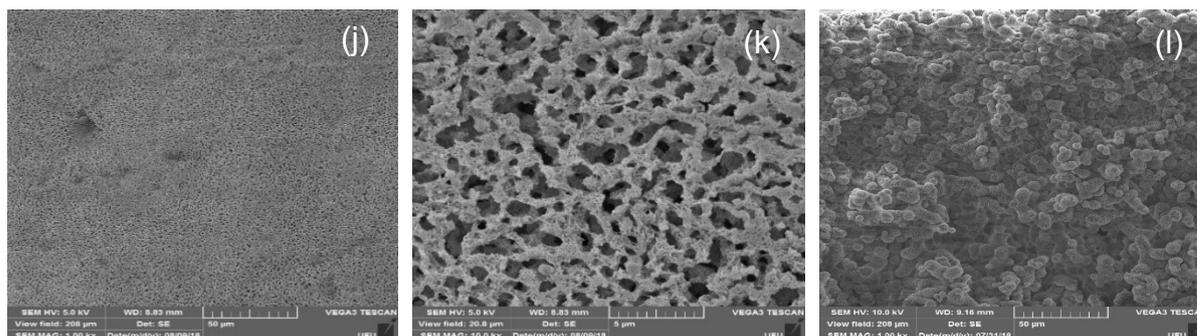


Fonte: O autor.

Em relação a transparência, as membranas simétricas (AC-SM, AC-SM/NPX e AC-SM/IBF) não apresentaram, visualmente, diferenças significativas entre elas, sendo todas semelhantes as observadas na Figura 12a. O mesmo ocorreu para as membranas assimétricas formadas nas diferentes proporções de NS, com ou sem adição de fármacos, nas quais o seu aspecto esbranquiçado foi mantido (Figura 12b). A morfologia das amostras foi avaliada por MEV, sendo as imagens obtidas para as diferentes membranas apresentadas nas Figuras 13 a 15.

Figura 13. Imagens por MEV da superfície (x1000), superfície (x10000) e seção transversal (x1000) das membranas referência de AC-SM (a, b, c); AC-AM10 (d, e, f); AC-AM15 (g, h, i); AC-AM25 (j, k, l).





Fonte: O autor.

A partir das imagens por MEV apresentadas nas Figuras 13a-b, verifica-se que a superfície da membrana AC-SM é lisa, contínua, homogênea e sem poros aparentes, nas ampliações obtidas. A imagem da seção transversal, na Figura 13c, permite dizer ainda, que o material apresenta densas camadas estratificadas pela superposição das cadeias poliméricas durante a formação da membrana, também com aparente ausência de poros. Estas características morfológicas observadas estão em conformidade com a metodologia empregada para a formação desta membrana, na qual a solução de AC/acetona foi somente espalhada em placa de Petri e submetida ao Método de Evaporação de Solvente, descrito no item 3.1.3 e justifica sua classificação como membrana do tipo simétrica densa.

Mudanças significativas nas morfologias das membranas produzidas com adição da água como NS são observadas nas Figuras 13d-l. Para a membrana AC-AM10, apresentada nas Figuras 13d-f, a adição de 10% m/m de NS foi responsável pela formação de uma superfície porosa, com poros de diâmetros menores que 1 µm, interligados por regiões contínuas formadas pelo emaranhamento das cadeias poliméricas durante a fase de evaporação do solvente. A imagem da seção transversal na Figura 13f exibe ainda, poros com morfologia celular e comprimentos menores que 2,5 µm, sendo que alguns estão interconectados. Esta morfologia descrita, está em concordância com a classificação desta membrana como assimétrica e, assim, pode ser explicada pelos processos de formação de membrana assimétrica pelo Método de Evaporação de Solvente descrito no item 3.1.3.

Em seguida, como previamente descrito por Kesting (1973) [30], foi observado nas membranas AC-AM15 e AC-AM25 um aumento no tamanho dos poros e mudanças nos seus formatos conforme aumentou-se a fração de NS adicionado. Para AC-AM15, as Figuras 13g-i mostram a formação de poros superficiais com diâmetro de cerca de 15 µm que, ao serem ampliados, exibem em suas paredes poros ainda

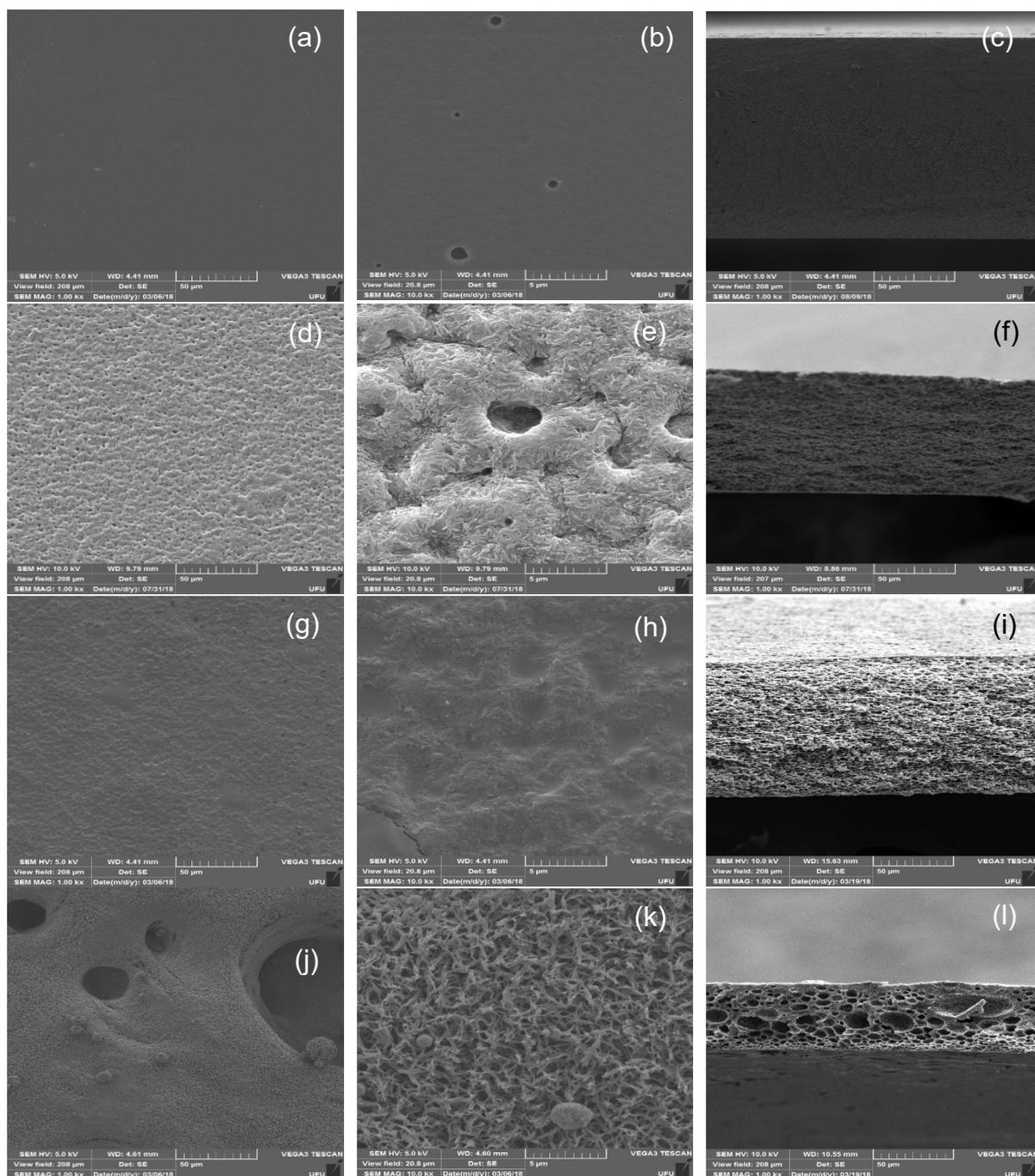
menores de diâmetro aproximado de 2 μm . Apresentam também, faixas superficiais de aspecto denso e contínuo que podem estar associadas ao aumento da quantidade de NS utilizado que fez com que o AC precipitasse mais rapidamente durante a fase de evaporação do solvente, formando estas regiões com maiores concentrações de polímero e contribuindo para o surgimento de regiões com menores concentrações de AC na solução, que culminaram na formação de longos canais, com grande quantidade de poros. A seção transversal desta, exhibe poros de comprimentos menores que 5 μm (maiores que os da AC-AM10) com morfologia do tipo célula semelhante ao da AC-AM10.

AC-AM25, apresenta uma superfície mais uniforme do que AC-AM15 e AC-AM10, apesar de possuir poros com o dobro do diâmetro, em sua maioria interconectados e com estruturas morfológicas diferentes que se abrem para a superfície da membrana (Figura 13j-k). Sua seção transversal (Figura 13l) apresenta uma drástica alteração em relação às das outras membranas e pode ser explicada pela maior adição de NS (25% m/m). Esta fez com que aumentasse a formação dos poros e favorecesse o processo de precipitação do polímero, devido ao contato da solução mais concentrada de polímero com a maior fração de NS na região de separação de fases. Porém, esta precipitação mais rápida do polímero gerou extensas estruturas tubulares interconectadas e compostas por poros diminutos (cerca de 1 μm de diâmetro).

Destaca-se, ainda, a ausência da formação de “pele” para as membranas referência assimétricas (AC-AM10, AC-AM15 e AC-AM25).

Uma vez analisadas as imagens por MEV das membranas referência, passou-se à análise das membranas contendo os fármacos. A Figura 14 traz as imagens por MEV das membranas simétricas e assimétricas contendo o fármaco IBF.

Figura 14. Imagens por MEV da superfície (x1000), superfície (x10000) e seção transversal (x1000) das membranas de AC-SM/IBF (a, b, c); AC-AM10/IBF (d, e, f); AC-AM15/IBF (g, h, i); AC-AM25/IBF (j, k, l).



Fonte: O autor.

As imagens por MEV da membrana AC-SM/IBF (Figura 14a-c) evidenciam que a adição do fármaco não provocou mudanças significativas na morfologia simétrica densa quando comparada à da membrana referência, AC-SM (Figura 13a-c), apresentando também uma superfície lisa e homogênea com poucos poros superficiais, ausentes na imagem da seção transversal, nas magnificações avaliadas.

Entretanto, a adição de NS, como discutido no item 1.2, induz a uma separação de fases que culmina na formação da membrana pela precipitação do polímero pelo contato com a fase NS, bem como pela rápida evaporação do solvente da solução polimérica. Assim, além dos fatores como umidade, atmosfera saturada do solvente e temperatura que comumente alteram o processo de formação de membranas pelo Método de Evaporação de Solvente, têm-se o acréscimo do fármaco. Este, na solução polimérica, pode agir como aditivo, alterando sua viscosidade e modificando as taxas de evaporação tanto do solvente como do NS e, conseqüentemente, as morfologias das membranas produzidas nestas condições [37, 71]. Desta forma, as membranas AC-AM10/IBF e AC-AM15/IBF apresentaram morfologias próximas entre si, porém consideravelmente distintas das suas respectivas membranas referência.

O mecanismo de ação do IBF na mudança da morfologia das membranas pode ser, em parte, explicado pela diferença de solubilidade deste no AC e na acetona. Para tanto, têm-se os valores dos parâmetros de solubilidade (δ) para a acetona, AC e IBF, apresentados na Tabela 6, e os valores de ΔH_m calculados pela Equação 5.

$$\Delta H_m = \phi_1 \phi_2 [(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2] \quad (\text{Equação 5})$$

Subscritos 1 e 2 se referem ao IBF e AC (ou acetona), respectivamente; ϕ_i são frações volumétricas; δ_d , δ_p e δ_h são os componentes de dispersão, polar e de ligação de hidrogênio, respectivamente, dos parâmetros de solubilidade de Hansen e ΔH_m é a entalpia da mistura [17].

Tabela 6. Parâmetros de Solubilidade para IBF, acetona e AC; e Entalpias das Misturas calculadas para as frações, ϕ_i , utilizadas neste trabalho.

Parâmetros de Solubilidade* (δ) (MPa) ^{0,5}					ϕ_1	ϕ_2	ΔH_m (J m ⁻³)	
	δ_d	δ_p	δ_h	δ_T				
					IBF	0,01	--	0,52
IBF	12,90	6,30	12,30	18,90	Acetona	--	0,99	
Acetona	15,55	10,43	6,95	19,97	IBF	0,10	--	6,76
AC	18,60	12,70	11,00	25,06	AC	--	0,90	

*Valores dos parâmetros de solubilidade retirados das Referências [17, 72].

Os resultados indicam que o IBF apresenta valores dos componentes de parâmetro de solubilidade mais próximos da acetona do que do AC. Sendo assim,

deduz-se, a partir da Equação 5, que a solubilização do fármaco na acetona deve ser mais favorável do que a solubilização deste no polímero. Porém, outra consequência associada à esta proximidade é que, sabendo-se que o solvente regularmente utilizado para o preparo de soluções poliméricas de AC é a acetona, há premissa para a afirmação de que o IBF também deve apresentar solubilidade adequada no polímero, possibilitando sua dispersão molecular na matriz dependendo da porcentagem de fármaco adicionada.

Para o sistema AC/acetona/água, a consequência da maior solubilidade do IBF em acetona do que no polímero é a diminuição da pressão de vapor do primeiro, reduzindo sua taxa de evaporação e modificando o processo de formação da estrutura porosa das membranas pelo Método de Evaporação de Solvente. Com uma evaporação mais lenta do solvente, a formação da fase mais concentrada de polímero e posterior precipitação é retardada, permitindo que se formem poros de tamanhos e distribuições mais uniformes do que os das membranas referência, conforme morfologias observadas nas Figuras 14d-l.

Este período mais prolongado de precipitação da fase mais rica em polímero, próxima a interface líquido/ar, pode se aproximar do tempo gasto para a precipitação na interface suporte/líquido (Figura 4) e, com isso, ser responsável pelo aspecto de regiões poliméricas superficiais mais contínuas para AC-AM10/IBF do que para AC-AM10 (Figuras 14d-f e Figuras 13d-f, respectivamente). A seção transversal de AC-AM10/IBF (Figura 14f) exhibe um aspecto de camadas sobrepostas e de poros achatados que corroboram o mecanismo de formação descrito.

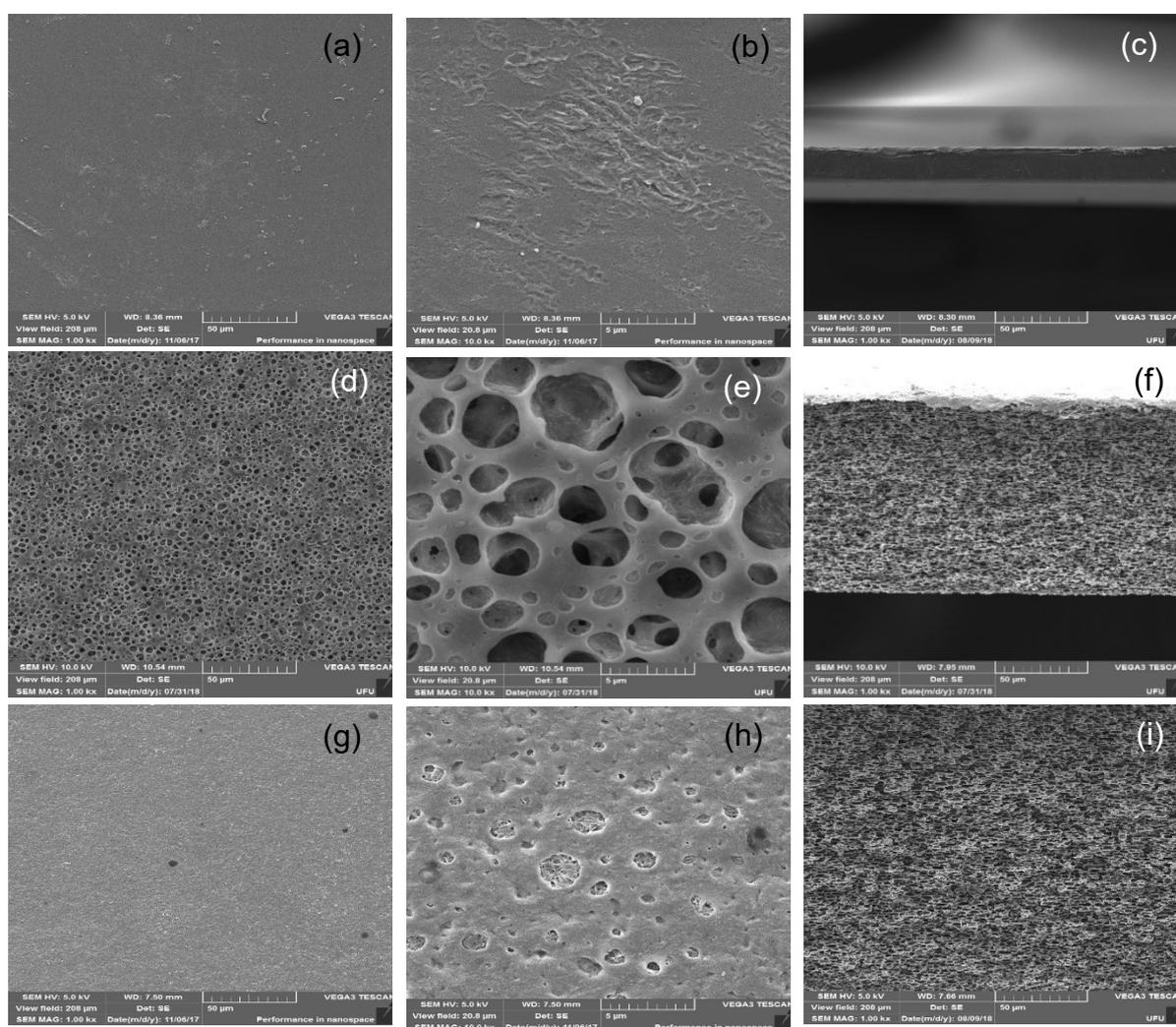
As imagens por MEV das Figuras 14g-h mostram que AC-AM15/IBF tem uma superfície de poros que parecem ter se colapsado, formando regiões condensadas, provavelmente devido à evaporação de alguma quantidade remanescente de solvente após a formação da membrana. A Figura 14i exhibe uma seção transversal com poros um pouco maiores (comprimentos de até 10 μm), quando comparados aos de AC-AM10/IBF, e com morfologia do tipo célula, o que era esperado já que a quantidade de NS adicionada é maior do que nesta última e minimizou o efeito da adição do fármaco.

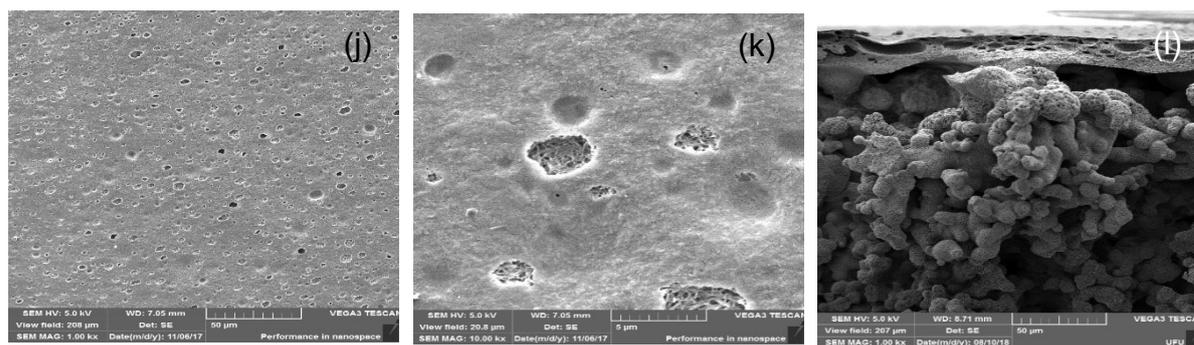
Para AC-AM25/IBF, as Figuras 14j-k evidenciam uma morfologia bem distinta de AC-AM10/IBF e AC-AM15/IBF, com uma extensa região polimérica descontínua de morfologia do tipo “*threads-and-beads*” [37], composta de poros de cerca de 15 μm e maiores que 50 μm . Sua morfologia exhibe uma diferença expressiva da morfologia

de sua membrana referência, que também pode ser atribuída a ação de aditivo do IBF na solução polimérica. Sua seção transversal (Figura 14l) revela a presença de uma camada superficial mais densa também chamada “pele” e um substrato composto por poros de vários tamanhos, além de vários “*macrovoids*” maiores que 10 μm .

Em seguida, são apresentadas e discutidas as imagens por MEV para as membranas contendo o fármaco NPX na Figura 15.

Figura 15. Imagens por MEV da superfície (x1000), superfície (x10000) e seção transversal (x1000) das membranas de AC-SM/NPX (a, b, c); AC-AM10/NPX (d, e, f); AC-AM15/NPX (g, h, i); AC-AM25/NPX (j, k, l).





Fonte: O autor.

Das Figuras 15a-c observa-se que a adição do fármaco NPX não alterou morfologicamente a membrana AC-SM/NPX. Esta, assim como a AC-SM e AC-SM/IBF, possui superfície lisa e contínua, além de uma seção transversal que evidencia a morfologia densa e sem poros deste material. Mesmo algumas rugosidades, vistas na Figura 15b, são possivelmente irregularidades superficiais relacionadas à evaporação do solvente e não se refere ao método de processamento da membrana em si. Ainda assim, estas irregularidades não comprometeram a formação de uma morfologia densa como visto na seção transversal da Figura 15c.

Para a membrana AC-AM10/NPX, as imagens de superfície (Figura 15d-e) indicam que a adição do fármaco NPX favoreceu a formação de uma estrutura de poros mais regulares e mais homogeneamente distribuídos do que os encontrados para sua membrana referência (Figura 13d-e) e, embora apresentem o maior diâmetro de poros (cerca de 5 μm) entre as membranas formadas com esta quantidade de NS adicionado, bem como maior comprimento de poros (aproximadamente 5 μm), vistos na seção transversal da Figura 15f, contribuiu para a diminuição da quantidade de poros superficiais em relação a AC-AM10. Estas discussões também podem ser melhor explicadas baseando-se nos valores da Tabela 7 e nos valores de ΔH_m calculados a partir da Equação 5.

Tabela 7. Parâmetros de Solubilidade para NPX, acetona e AC; e Entalpias das Misturas calculadas para as frações, ϕ_i , utilizadas neste trabalho.

Parâmetros de Solubilidade* (δ) (MPa) ^{0,5}					ϕ_1	ϕ_2	ΔH_m (J m ⁻³)	
	δ_d	δ_p	δ_h	δ_T				
				NPX	0,01	--	0,14	
NPX	17,35	12,14	9,86	23,36	Acetona	--		0,99
Acetona	15,55	10,43	6,95	19,97	NPX	0,10	--	0,28
AC	18,60	12,70	11,00	25,06	AC	--	0,90	

*Valores dos parâmetros de solubilidade retirados da referência [17].

Nota-se que, pelos parâmetros de solubilidade de Hansen (δ_d , δ_p , δ_h), os valores de ΔH_m calculados são muito próximos e não permitem fazer previsões sobre o comportamento do NPX na acetona ou no AC. Portanto, a solubilização do NPX foi abordada pelo parâmetro de solubilidade de Hildebrand (δ_t). Para estes, como os parâmetros para a acetona, AC e NPX são, respectivamente: 19,97; 25,06 e 23,36, há premissa para supor que a solubilização do NPX na fase polimérica seja preferencial à acetona, comportamento distinto do apresentado pelo IBF [16, 17]. Desta forma, o efeito de diminuição na volatilidade da acetona registrado para o IBF será menor para o NPX e, conseqüentemente, a evaporação mais rápida do solvente para este culminará em uma estrutura morfológica com poros mais homogeneamente distribuídos, porém maiores do que para a membrana AC-AM10/IBF.

O aumento na fração de NS na membrana AC-AM15/NPX parece ter conduzido ao surgimento de efeito semelhante ao da membrana AC-AM10/IBF, em que a diminuição da volatilidade da acetona devido a presença do fármaco dissolvido, contribui para um aumento no tempo gasto na precipitação do polímero. Desta forma, esta membrana pôde formar regiões contínuas de polímero com poucos e diminutos poros (de diâmetro entre 1 e 3 μm) dos quais é possível ver a disposição das fibras logo abaixo da camada superficial, como apresentado nas Figuras 15g-h. Cabe ressaltar que, a adição do fármaco NPX resultou em melhora significativa na disposição e tamanhos dos poros desta membrana quando comparado ao da sua membrana referência, AC-AM15 (Figura 13g-h). A seção transversal de AC-AM15/NPX (Figura 15i), no entanto, não se diferenciou tanto em tamanho e distribuição da AC-AM10/NPX, apresentando também cerca de 5 μm de comprimento e morfologia do tipo célula. As diferenças entre as duas seções transversais que

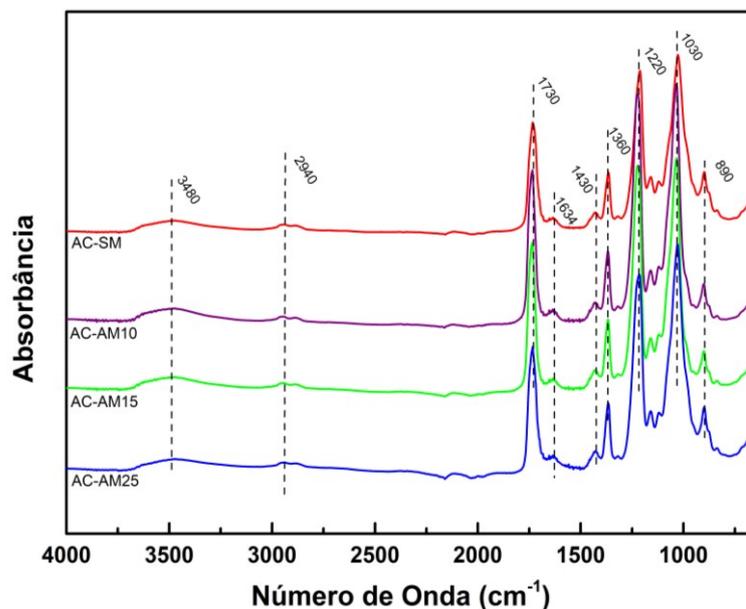
podem ser destacadas, estão no aumento do tamanho dos poros e em seus formatos mais alongados para a amostra AC-AM15/NPX em relação a AC-AM10/NPX.

Enfim, para a membrana AC-AM25/NPX as imagens por MEV da superfície (Figuras 15j-k) apresentaram comportamento esperado para um aumento na fração de NS na solução polimérica, como o aumento no número de poros e nos seus tamanhos. Porém, com mudança relevante na morfologia superficial apresentada por sua membrana referência (Figura 13j-k). Outra mudança expressiva a ser considerada é a da morfologia exibida pela sua seção transversal, na Figura 15l, em relação a AC-AM25. Acredita-se que a adição do fármaco NPX à fração solvente permite que a evaporação desta última ocorra mais lentamente, permitindo a precipitação mais lenta do polímero na interface solução/ar e, conseqüentemente, formando três tipos diferentes de morfologias: a primeira é uma camada superficial constituída de uma “pele”; a segunda é um conjunto de poros de diferentes tamanhos, incluindo “*macrovoids*”; e a terceira, composta por estruturas globulares. Este último tipo de morfologia, parece ter se formado pela evaporação da acetona que, por ser mais rápida que para as outras membranas contendo IBF, torna a fração NS cada vez maior e, conseqüentemente, ocorre uma precipitação polimérica mais rápida do que para AC-AM25/IBF, levando a formação das morfologias observadas.

Em síntese, nota-se que a adição do fármaco IBF levou à formação de membranas com estruturas morfológicas mais ordenadas, com poros menores e melhor distribuídos, para cada fração de NS adicionada quando se comparam estas com as respectivas membranas referência. Para a adição do NPX, também foi observado uma mudança significativa nas morfologias das membranas em relação às referências, porém, em menor nível de ordenação e regularidade dos poros como foi para o IBF. Estas diferenças morfológicas oriundas das adições do NS e da influência do tipo de fármaco discutidas acima, influenciarão significativamente o comportamento destas membranas durante os ensaios de liberação e, por isso, foi de grande relevância um melhor entendimento de suas características morfológicas.

As membranas simétricas e assimétricas produzidas também foram caracterizadas quanto aos seus grupos funcionais pela Espectroscopia na região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). Os espectros gerados para as membranas referência estão apresentados na Figura 16.

Figura 16. Espectros de FTIR para as membranas referência simétricas, AC-SM (—); e assimétricas, AC-AM10 (—); AC-AM15 (—); AC-AM25 (—).



Fonte: O autor.

Os espectros apresentados na Figura 16 trazem os principais grupos funcionais esperados para a estrutura química do AC (Figura 1), como: bandas de baixa intensidade em aproximadamente 3480 cm^{-1} , características de estiramentos de ligação O-H presentes nas unidades monoméricas do acetato de celulose e de água adsorvida nas estruturas, esta última informação corroborada pela presença de bandas em aproximadamente 1634 cm^{-1} , característica da deformação angular das moléculas de água; bandas na região de 2940 cm^{-1} características de estiramentos da ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e as bandas características de $\text{C}=\text{O}$ em 1730 cm^{-1} do acetato de celulose. Além disso, têm-se bandas intensas em 1220 cm^{-1} , associadas ao estiramento da ligação C-O de éster; as bandas em 1430 e 1360 cm^{-1} de deformação de ligação CH_3 simétrico e assimétrico de CH_2 , que evidenciam a presença do polímero acetilado. Por fim, estão presentes bandas características de materiais celulósicos como a banda na região de 1030 cm^{-1} , característica de ligação C-O da cadeia celulósica, e a banda em 890 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação glicosídica entre as unidades de glicose que compõe o monômero celobiose [2].

Ressalta-se ainda que, quando se compara os perfis espectrais obtidos para as amostras modificadas morfologicamente (simétricas e assimétricas), a adição do agente formador de poros e/ou não solvente (água) não resultou em alterações nestes, não havendo mudanças nos grupos funcionais presentes, conforme esperado.

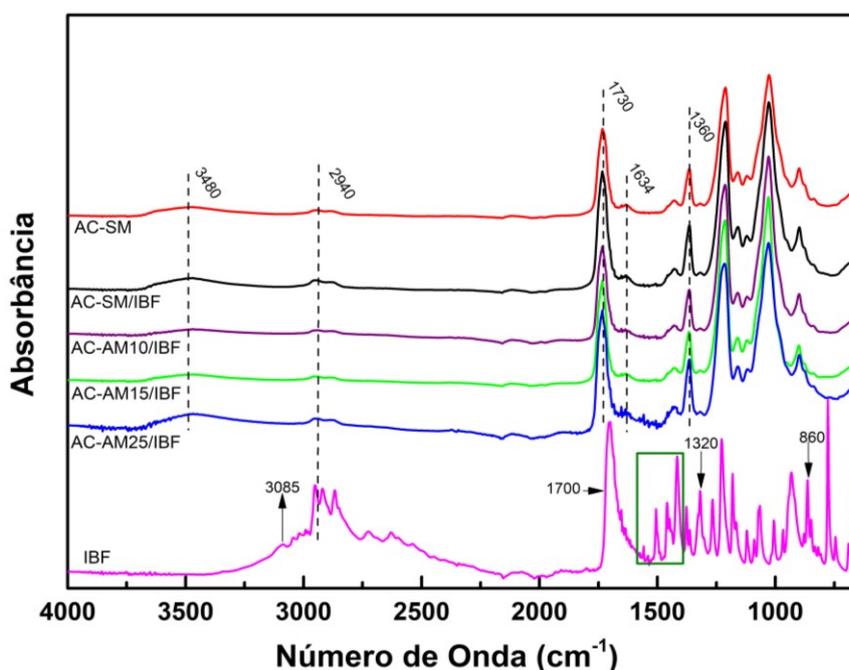
As atribuições das principais bandas presentes nos espectros da Figura 16 estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Atribuições das principais bandas no FTIR do acetato de celulose.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3480	Estiramento O-H celulósico
2940	Estiramento assimétrico CH ₃
2888	Estiramento simétrico CH ₃
1730	Estiramento de carbonila de éster
1634	Deformação da molécula de água
1430	Deformação assimétrica de CH ₂
1360	Deformação simétrica de CH ₃
1220	Estiramento C-C-O de acetato
1030	Estiramento C-O
890	Estiramento da ligação glicosídica (C ₁ – O – C ₄)

Em seguida, as membranas simétricas e assimétricas produzidas com a adição do fármaco IBF foram analisadas comparativamente entre estas e com o espectro do fármaco puro, por FTIR. Os espectros resultantes estão apresentados na Figura 17.

Figura 17. Espectros de FTIR para as membranas simétricas produzidas sem, AC-SM (—), e com adição do fármaco IBF, AC-SM/IBF (—); das membranas assimétricas contendo IBF: AC-AM10/IBF (—); AC-AM15/IBF (—); AC-AM25/IBF (—); e do IBF puro (—).



Fonte: O autor.

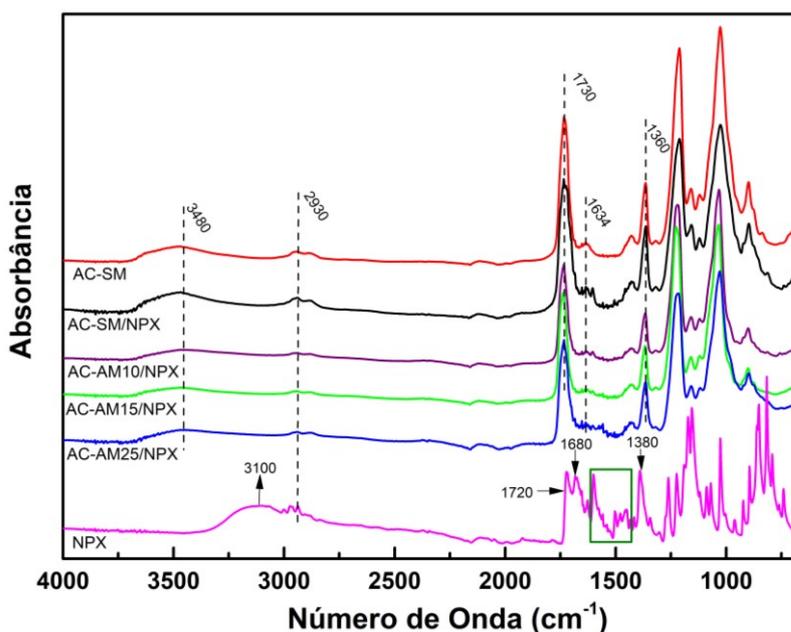
Nota-se nos espectros da Figura 17, que mesmo com a adição de 10% (m/m) do IBF, não houve alterações significativas nos perfis dos espectros das membranas. Pode-se dizer desta afirmação que, provavelmente, o fármaco apresenta uma dispersão molecular nas matrizes poliméricas e, portanto, fica mais evidente os perfis espectrais das absorções do polímero AC que está em maior quantidade [2]. Esta afirmação é corroborada pela ausência de estruturas que indicassem a presença de agregados do fármaco nas imagens por MEV (Figura 14) e poderá ser verificada, ainda, nas curvas de DSC apresentadas posteriormente. As principais bandas associadas ao espectro do fármaco IBF estão atribuídas na Tabela 9.

Tabela 9. Atribuições das principais bandas no FTIR do IBF.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3085	Estiramento O-H do ácido carboxílico
3000	Estiramento C _{sp2} H
2840	Estiramento C _{sp3} H
1700	Estiramento de carbonila do ácido carboxílico
1550 a 1416	Estiramentos C=C do anel aromático
1395	Estiramento C-O-H
1320 e 1230	Estiramento C-O de ácido carboxílico
860	Deformação C-H fora do plano para anel aromático dissustituído na posição -para

Na etapa seguinte, as membranas simétricas e assimétricas produzidas com a adição do fármaco NPX também foram analisadas comparativamente entre estas e com o espectro do NPX puro, por FTIR. Os espectros resultantes seguem apresentados na Figura 18.

Figura 18. Espectros de FTIR para as membranas simétricas produzidas sem, AC-SM (—), e com adição do fármaco NPX, AC-SM/NPX (—); das membranas assimétricas contendo NPX: AC-AM10/NPX (—); AC-AM15/NPX (—); AC-AM25/NPX (—); e do NPX puro (—).



Fonte: O autor.

Os espectros da Figura 18 apresentam um perfil semelhante ao do polímero sem adição do fármaco e, portanto, permitem que seja feita discussão parecida à das membranas contendo o IBF. Assim, atribui-se a ausência de bandas de absorções características do fármaco à sua boa dispersão nas matrizes poliméricas, mesmo com as diferentes modificações morfológicas promovidas pelas adições de NS [2]. As principais bandas associadas ao espectro do fármaco NPX estão atribuídas na Tabela 10.

Tabela 10. Atribuições das principais bandas no FTIR do NPX.

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3100	Estiramento O-H do ácido carboxílico
3000	Estiramento C _{sp2} H
2840	Estiramento C _{sp3} H
1730	Estiramento de carbonila do ácido carboxílico
1685	Deformação C-O-H do ácido carboxílico
1600 a 1450	Estiramentos C=C do anel aromático
1380	Deformação simétrica de CH ₃
1260 e 1230	Estiramento C-O de aril-alquil-éter

Estas interpretações retiradas dos espectros de FTIR das amostras contendo ambos os fármacos (Figura 17 e Figura 18), serão avaliadas novamente à luz dos resultados das análises térmicas, principalmente do DSC.

4.2 Caracterização das Membranas Referência e com a Adição dos Fármacos por Análise Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

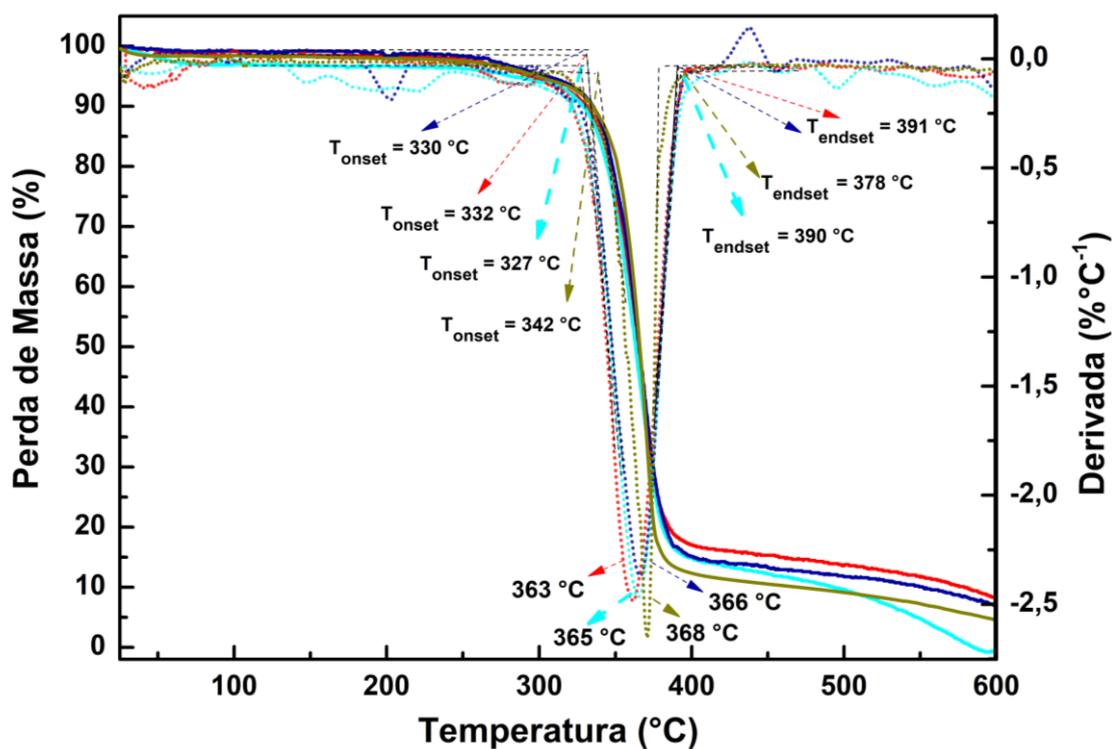
Neste trabalho, as membranas produzidas foram caracterizadas quanto a seus comportamentos térmicos por uma análise combinada de suas curvas térmicas por TGA e DSC. Estas técnicas são de grande relevância para as caracterizações destas, uma vez que permitem analisar a existência de interação entre o polímero e o fármaco

(parâmetros importantes para os ensaios de liberação) e como a adição dos fármacos podem alterar o comportamento térmico das membranas [58, 60, 61].

4.2.1 Análises das Membranas Referência

Primeiramente, a fim de compreender o comportamento térmico das membranas referência, estas foram analisadas por TGA e DSC. A partir das curvas TGA foram obtidas as curvas DTG (Termogravimetria Derivada) por tratamento gráfico de primeira derivada das curvas TGA em um software gráfico. Isto posto, as curvas TGA/DTG seguem apresentadas na Figura 19.

Figura 19. Curvas TGA/DTG para as membranas simétricas, AC-SM (—); e assimétricas: AC-AM10 (—); AC-AM15 (—); AC-AM25 (—). Taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera inerte.



Fonte: O autor.

Destaca-se das curvas TGA da Figura 19 um primeiro evento térmico responsável pela perda de massa de até 3,2% (para AC-AM15) que ocorre a temperaturas inferiores a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, provavelmente relacionado à dessorção de água residual das estruturas das membranas, bem como a saída de componentes voláteis como a acetona, que pode ter permanecido ocluída na membrana [73]. Em seguida,

o segundo e principal evento térmico tem uma T_{onset} (temperatura inicial extrapolada do evento) de cerca de 330 °C e uma perda de massa de aproximadamente 75%, que está relacionada à decomposição térmica das cadeias principais do AC. O terceiro e último evento térmico se inicia logo após a T_{endset} (temperatura final extrapolada) do evento principal, em aproximadamente 390 °C e se deve à carbonização dos produtos da decomposição das cadeias poliméricas [2, 14, 74].

As temperaturas T_{onset} , T_{endset} e $T_{\text{máx}}$ (temperatura de degradação na taxa máxima de perda de massa) foram obtidas pelo cruzamento de linhas tracejadas adjacentes às linhas antes e depois das curvaturas para o início e para o fim dos picos, conforme pode ser visto na Figura 19, das curvas DTG e estão descritas na Tabela 11 juntamente com as perdas de massa associadas a cada evento térmico para cada uma das membranas analisadas.

Tabela 11. Temperaturas T_{onset} e T_{endset} (°C), suas respectivas porcentagens de perda de massa (PM%) e temperaturas de degradação na taxa máxima de perda de massa ($T_{\text{máx}}$ °C) associadas aos principais eventos térmicos apresentados nas curvas TGA/DTG para as membranas referência.

Amostras	T_{onset} (°C)	PM-I** (%)	T_{endset} (°C)	PM-II** (%)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	m_{residual} (%)*
AC-SM	332,0	71,4	391,0	10,9	363,0	8,0
AC-AM10	342,0	81,5	378,0	8,0	368,0	5,0
AC-AM15	327,0	74,8	390,0	15,4	365,0	0,0
AC-AM25	330,0	75,4	391,0	14,1	366,0	6,5

* A diferença entre os 100% da PM% total refere-se ao primeiro evento térmico citado.

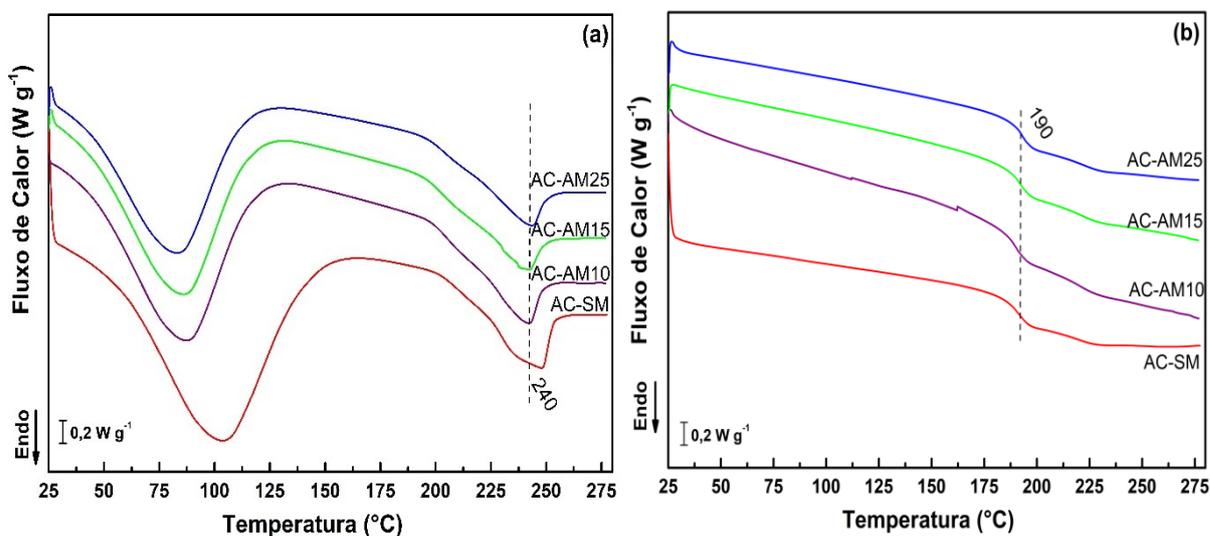
**PM-I se refere à perda de massa do evento principal.

***PM-II refere-se à perda de massa do evento da decomposição das cadeias poliméricas.

A partir destes resultados pode-se dizer que, devido às características intrínsecas do método que se utiliza para obtenção dos valores das T_{onset} e T_{endset} , as membranas avaliadas apresentaram estabilidade térmica semelhante, como pode ser visto nos perfis das suas curvas TGA, iniciando seus eventos térmicos praticamente a mesma temperatura e com valores de PM-I% próximas, ainda mais quando se comparam os valores das $T_{\text{máx}}$.

Em seguida, informações importantes para a compreensão das características térmicas das membranas referência foram investigadas nas curvas DSC para primeira e segunda varreduras, apresentadas na Figura 20.

Figura 20. Curvas DSC das membranas referência simétrica, AC-SM (—); e assimétricas: AC-AM10 (—); AC-AM15 (—) e AC-AM25 (—), (a) para primeira e (b) segunda varredura. Taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} em atmosfera inerte.



Fonte: O autor.

A partir das curvas de primeira varredura, apresentadas na Figura 20a, é possível identificar a presença de dois eventos endotérmicos representados por picos descendentes. Na segunda varredura foi observada uma mudança de inflexão na linha de base, devido a uma mudança significativa de mobilidade do polímero que ocorre na passagem do estado vítreo para o estado elastomérico (Figura 20b).

Este primeiro evento endotérmico da Figura 20a, ocorre a temperaturas menores que 150 °C e pode estar associado à dessorção de água das membranas, correspondendo ao primeiro evento térmico descrito para as curvas TGA. Em seguida, têm-se um segundo evento endotérmico em aproximadamente 240 °C que se deve à fusão do AC e está em concordância com a temperatura de fusão para este material, encontrada na literatura [4, 5, 75]. O último evento térmico, observado na Figura 20b, corresponde as temperaturas de transição vítrea (T_g) dos materiais e se dá por volta de 190 °C para as membranas preparadas, estando também de acordo com as encontradas na literatura para este tipo de polímero [4, 75, 76]. A Tabela 12 resume os valores das temperaturas dos eventos térmicos descritos e as entalpias associadas a cada um deles, para cada membrana referência produzida.

Tabela 12. Temperaturas ($^{\circ}\text{C}$) e entalpias (J g^{-1}) associadas aos eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC de primeira varredura e T_g ($^{\circ}\text{C}$) para a segunda varredura das membranas referência. Taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e fluxo de N_2 a $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$.

Amostras	$\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ (J g^{-1})	T_d ($^{\circ}\text{C}$)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J g^{-1})	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)
AC-SM	107,10	103,48	18,27	246,83	191,46
AC-AM10	71,38	86,99	13,78	240,80	190,57
AC-AM15	71,05	85,78	13,40	238,15	191,32
AC-AM25	62,38	83,16	13,48	242,24	192,64

Fonte: O autor.

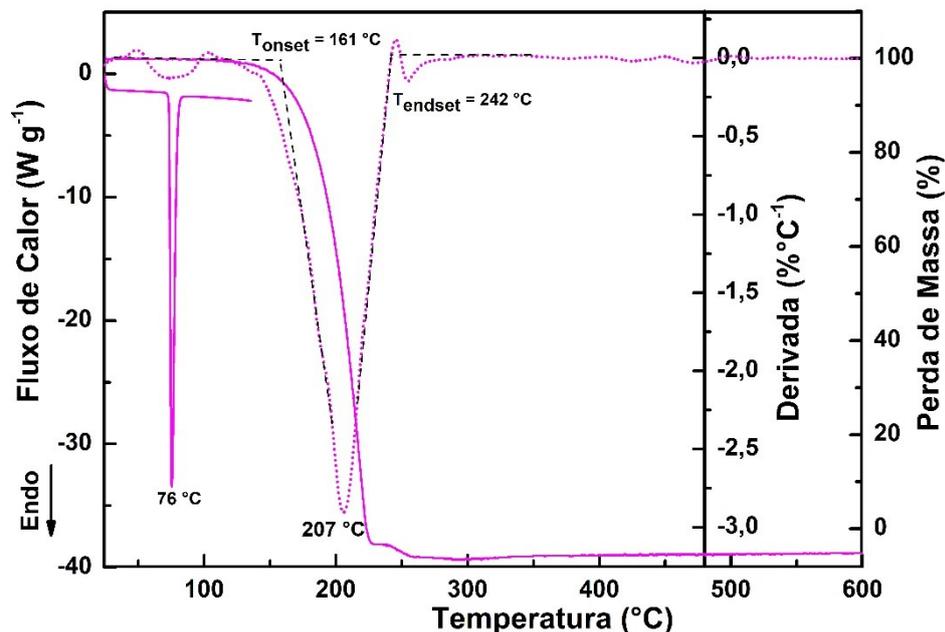
Pode-se dizer dos dados da Tabela 12 que as T_g variaram pouco entre as membranas referência, indicando que não houve alterações significativas nas interações entre as cadeias mesmo com as mudanças morfológicas induzidas pelos processamentos. Porém, estas modificações morfológicas, bem como o aumento da fração de NS às membranas assimétricas foram responsáveis pela modificação na organização cristalina dos sistemas, reduzindo o valor da entalpia de fusão ($\Delta H_{\text{fusão}}$) do polímero para estas, embora o efeito na temperatura de fusão (T_f) tenha sido menos pronunciado [24].

Assim, as temperaturas e entalpias para os eventos térmicos identificados nas curvas DSC e TGA/DTG permitem afirmar que estes se assemelham aos encontrados na literatura [2, 14, 74] para o polímero AC e suas membranas, indicando que os processamentos empregados para a formação das membranas referência, durante este trabalho, modificaram suas morfologias (conforme visto nas imagens por MEV), mas não alteraram significativamente as estabilidades térmicas destas.

4.2.2 Análises das Membranas Contendo o Fármaco IBF

Uma vez avaliado o comportamento térmico das membranas referência, procedeu-se às análises das membranas simétrica e assimétricas contendo o IBF. Para tanto, iniciou-se o estudo pelas curvas DSC e TGA/DTG do fármaco puro, apresentadas na Figura 21.

Figura 21. Curvas DSC e TGA/DTG do fármaco IBF puro. Taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} em atmosfera inerte.

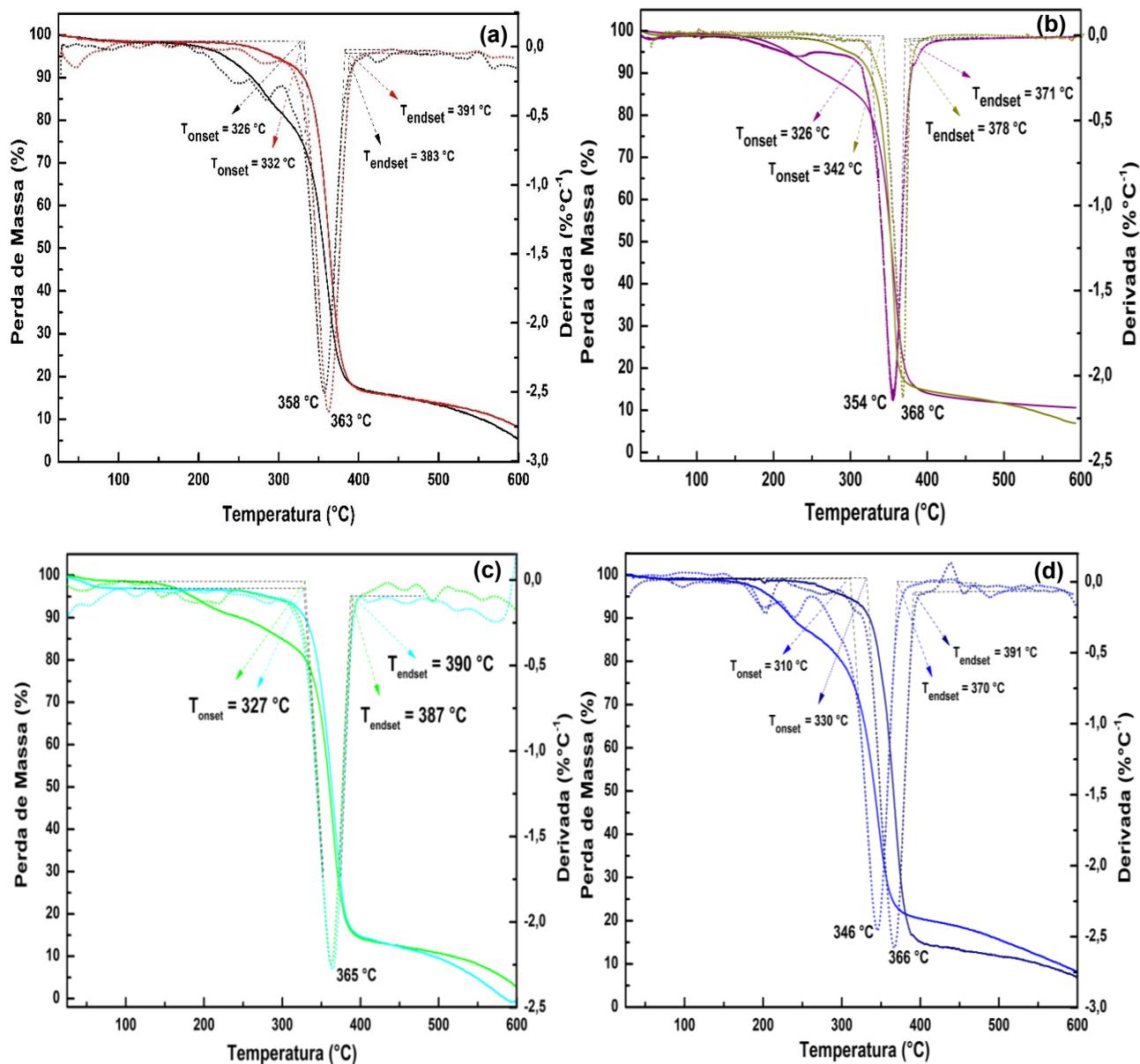


Fonte: O autor.

Da curva DSC foi possível identificar um evento endotérmico característico pelo formato de um pico descendente em 76 °C associado à fusão do fármaco [49]. Em seguida, as curvas TGA/DTG evidenciam que, após a fusão do fármaco, ele é totalmente decomposto termicamente em um único evento cuja T_{onset} é 161 °C e T_{endset} é 242 °C .

Então, de posse das informações térmicas do IBF, foram avaliadas as curvas TGA/DTG para as membranas processadas com adição do fármaco, conforme seguem apresentadas na Figura 22. As curvas TGA/DTG das membranas referência para cada tipo de modificação foram plotadas novamente junto às membranas contendo os fármacos para facilitar as análises dos perfis térmicos destas últimas.

Figura 22. Curvas TGA/DTG para as membranas (a) simétricas, AC-SM (—) e AC-SM/IBF (—); e assimétricas: (b) AC-AM10 (—) e AC-AM10/IBF (—); (c) AC-AM15 (—) e AC-AM15/IBF (—); (d) AC-AM25 (—) e AC-AM25/IBF (—). Taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹ em atmosfera inerte.



Fonte: O autor.

Destas curvas TGA/DTG da Figura 22, tira-se que houve uma sutil diminuição nos valores das temperaturas T_{onset} e T_{endset} relacionadas ao principal evento de degradação térmica para as membranas AC-SM/IBF, AC-AM10/IBF e AC-AM15/IBF e um pouco mais pronunciado para AC-AM25/IBF em relação as membranas referência. A diminuição na estabilidade térmica destas membranas é ainda mais evidente quando se considera a existência de um evento térmico de perda de massa

que se inicia anteriormente ao evento de degradação principal, por volta de 200 °C para AC-SM/IBF e por volta de 150 °C para a AC-AM10/IBF, AC-AM15/IBF e AC-AM25/IBF. Estas ocorrências podem ser atribuídas à adição do fármaco e, em parte, também a presença do solvente, que agindo como plastificantes, se associam às cadeias poliméricas por interações intermoleculares ou por simples oclusão física, afastando-as umas das outras e modificando a maneira como elas se reorganizam durante a formação das membranas, resultando na diminuição da estabilidade térmica do material e na modificação de sua morfologia (como discutido no item 4.1) [2, 24, 74].

Experimentalmente, esta hipótese é constatada quando se considera os valores das T_{onset} e $T_{m\acute{a}x}$ (161,0 e 207 °C, respectivamente) apresentadas na Figura 21 para o fármaco IBF puro, indicando que, conforme ocorre a degradação do fármaco, se inicia um processo de perda de massa nas membranas referentes a esta e às cadeias poliméricas adjacentes.

Os valores das temperaturas T_{onset} , T_{endset} e $T_{m\acute{a}x}$ e as respectivas PM% obtidas da Figura 22 estão resumidas na Tabela 13.

Tabela 13. Temperaturas T_{onset} e T_{endset} (°C), suas respectivas porcentagens de perda de massa (PM%) e temperaturas de degradação na taxa máxima de perda de massa ($T_{m\acute{a}x}$ °C) associadas aos principais eventos térmicos apresentados nas curvas TGA/DTG para as membranas contendo IBF.

Amostras	T_{onset} (°C)	PM-I** (%)	T_{endset} (°C)	PM-II*** (%)	$T_{m\acute{a}x}$ (°C)	$m_{residual}$ (%)*
AC-SM/IBF	326,0	76,7	383,0	14,1	358,0	5,2
AC-AM10/IBF	326,0	85,0	378,0	3,0	354,0	10,0
AC-AM15/IBF	327,0	80,8	387,0	13,2	365,0	2,7
AC-AM25/IBF	310,0	76,6	370,0	15,3	346,0	7,9

* A diferença entre os 100% da PM% total refere-se à saída de água e outros componentes voláteis, além da decomposição térmica do fármaco adicionado na concentração nominal 10% (m/m).

**PM-I se refere à perda de massa do evento principal.

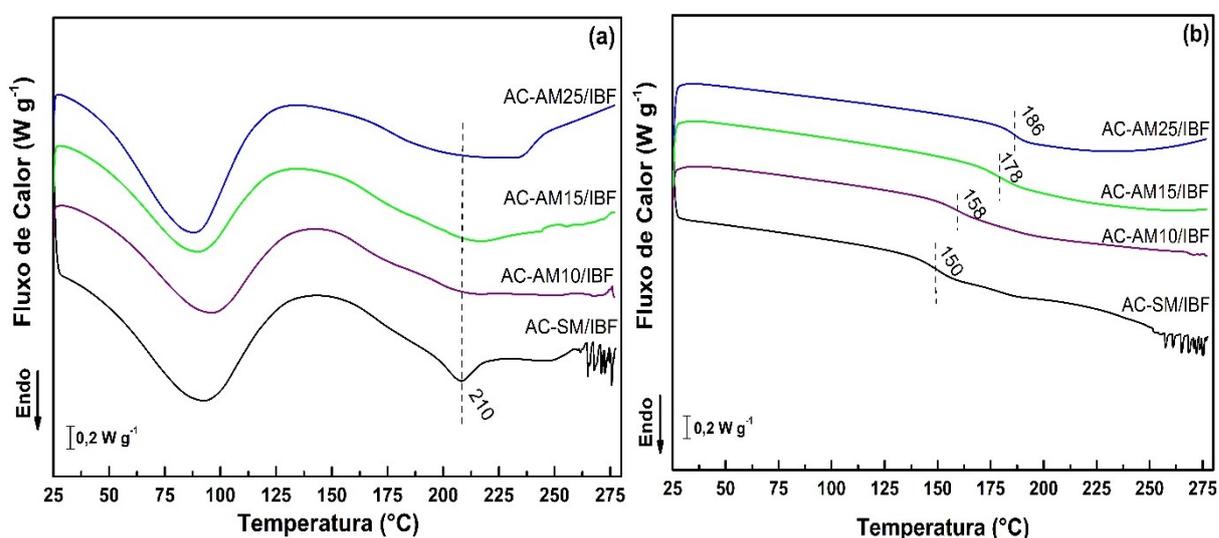
***PM-II refere-se à perda de massa do evento da decomposição das cadeias poliméricas.

Da Tabela 13 observa-se que, embora a adição do fármaco às membranas tenha diminuído suas estabilidades térmicas em relação às membranas referência, as membranas AC-SM/IBF, AC-AM10/IBF e AC-AM15/IBF apresentaram comportamento térmico semelhantes quando se compara o evento principal de

decomposição térmica destas, em termos de T_{onset} . Porém, quando se analisa as temperaturas de início de perda de massa associadas à decomposição do IBF da Figura 21 (T_{onset} igual a $61\text{ }^{\circ}\text{C}$), nota-se que a morfologia da membrana AC-SM/IBF fornece maior estabilidade térmica ao fármaco, retardando sua decomposição e indicando uma interação polímero-fármaco (P-F) mais intensa para esta do que para AC-AM10/IBF, AC-AM15/IBF e AC-AM25/IBF. Ainda neste sentido, destaca-se que a adição do fármaco associada à modificação morfológica resultante para a membrana AC-AM25/IBF, promoveram a diminuição da $T_{\text{máx}}$ e a menor estabilidade térmica dentre os parâmetros avaliados, especialmente quando se tem em mente que as modificações morfológicas, por si só, não reduziram esta estabilidade para as membranas referência.

A fim de investigar estas e outras hipóteses, seguem apresentadas na Figura 23, as curvas DSC de primeira e segunda varreduras para as membranas contendo IBF.

Figura 23. Curvas DSC das membranas simétrica, AC-SM/IBF (—); e assimétricas: AC-AM10/IBF (—); AC-AM15/IBF (—); AC-AM25/IBF (—), (a) para primeira e (b) segunda varredura. Taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera inerte.



Fonte: O autor.

Uma análise da Figura 23a revela uma diminuição no valor da T_f e no formato dos picos endotérmicos para este evento, bem como uma mudança nas T_g (Figura 23b) para as membranas simétricas e assimétricas contendo IBF, em comparação com as membranas referência. Para uma análise mais apurada das

curvas DSC, foram retirados os valores das temperaturas e entalpias associadas aos eventos da Figura 23a e as T_g da Figura 23b e dispostos na Tabela 14.

No entanto, é necessário que antes se faça uma ressalva quanto aos valores das entalpias calculadas: estas são calculadas pela mudança na linha de base após o evento endotérmico de desorção de água em que se leva em consideração a área do evento, demarcada pelo usuário, comparando-a à entalpia calculada para um padrão (normalmente o Índio) e, portanto, estas estão sujeitas a algumas imprecisões como a dificuldade de se estabelecer o início e o fim da área a ser considerada quando os picos são alargados, como os representados para a fusão das membranas assimétricas na Figura 23a. Portanto, seus valores numéricos serão utilizados somente qualitativamente.

Tabela 14. Temperaturas ($^{\circ}\text{C}$) e entalpias (J g^{-1}) associadas aos eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC de primeira varredura e T_g ($^{\circ}\text{C}$) para a segunda varredura das membranas contendo IBF. Taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e fluxo de N_2 a $50 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$.

Amostras	$\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ (J g^{-1})	T_d ($^{\circ}\text{C}$)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J g^{-1})	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)
AC-SM/IBF	62,76	91,91	11,34	207,52	150,40
AC-AM10/IBF	57,83	95,22	21,28	207,51	158,37
AC-AM15/IBF	53,06	89,01	18,36	209,52	178,63
AC-AM25/IBF	73,38	87,85	25,73	211,51	186,69
IBF	--	--	129,10	76,18	--

Fonte: O autor.

Partindo dos dados da Tabela 14, nota-se um efeito de redução de $\Delta H_{\text{fusão}}$ e da T_f da membrana AC-SM/IBF que indica que a presença do fármaco conduziu a diminuição na intensidade das interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas da membrana, promovendo uma redução na ordem da matriz polimérica e permitindo a diminuição na energia necessária para a fusão (de 18,27, em AC-SM, para 11,34 J g^{-1} , em AC-SM/IBF), bem como a diminuição da temperatura deste processo (de 246,83 para 207,52 $^{\circ}\text{C}$). Sperling *et al.* (2006) [77] associa estes fenômenos à presença de moléculas com efeito plastificante, como os fármacos, e acrescenta que estas podem reduzir a temperatura de fusão e/ou reduzir a extensão da cristalinidade de polímeros semicristalinos, como é o caso do AC. Para as

membranas assimétricas, devido às dificuldades de retirar os valores de $\Delta H_{\text{fusão}}$, somente foi observado que os valores das T_f foram próximos aos obtidos para a membrana simétrica, confirmando a ação plastificante do fármaco também nestes sistemas.

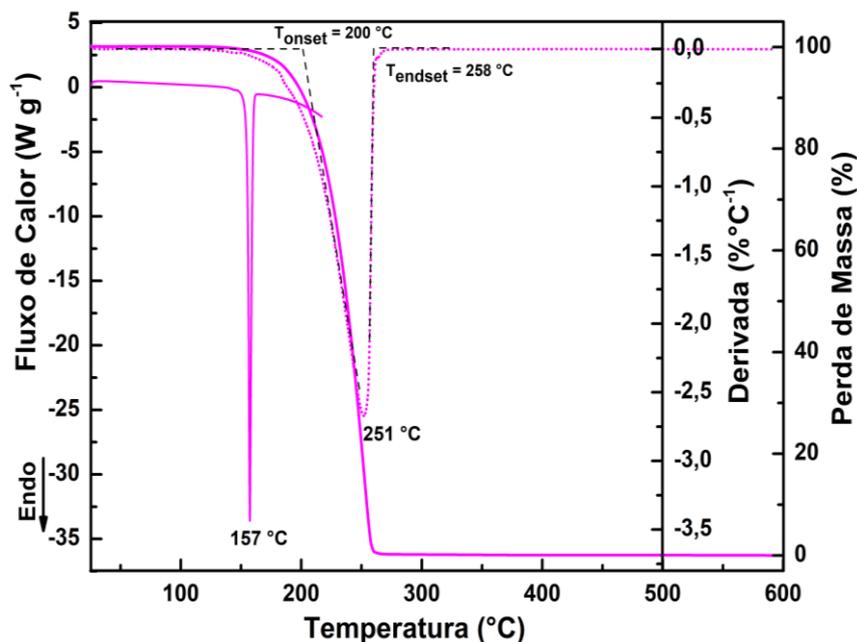
Este efeito plastificante do IBF também pode ser observado pela diminuição dos valores de $\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ para as membranas com o fármaco em relação às membranas referência que, com a adição do fármaco e a formação das interações P-F, causam prejuízo às interações entre as moléculas de água e o polímero, resultando em valores ainda menores de $\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ para estas quando comparadas as membranas referência (redução de 71,38 para 57,83 J g⁻¹, para AC-AM10 e AC-AM10/IBF, respectivamente).

Por fim, a adição do fármaco entre as cadeias poliméricas e a consequente diminuição nas interações polímero-polímero que resultam no aumento da mobilidade das cadeias também são responsáveis por diminuir os valores das temperaturas das transições vítreas, T_g [24]. Portanto, pode-se afirmar que as maiores reduções nas T_g para as membranas AC-SM/IBF, AC-AM10/IBF e AC-AM15/IBF, nesta ordem (de 191,46 para 150,40 °C; 190,57 para 158,37 °C e 191,32 para 178,63 °C, respectivamente), em relação às membranas referência, indicam que a interação P-F é tanto maior quanto foi esta redução. Esta afirmação poderá ser verificada pelos ensaios de liberação, uma vez que estes dependem (entre outros fatores) da interação estabelecida entre a matriz polimérica e o fármaco no meio de teste. A consequência direta destas afirmações é que se espera para a membrana AC-AM25/IBF uma liberação mais rápida do fármaco da matriz durante os ensaios de liberação, uma vez que sua T_g é pouco menor que a da membrana referência AC-AM25 (de 192,64 para 186,69 °C), ou seja, esta deve possuir interação P-F menos intensa. Argumento este, que é plausível quando se acrescenta às discussões já realizadas para os resultados da curva TGA/DTG e das imagens por MEV para este material.

4.2.3 Análises das Membranas Contendo o Fármaco NPX

Nesta etapa foram avaliados os comportamentos térmicos das membranas simétrica e assimétricas contendo o NPX. Para tanto, iniciou-se o estudo pela curva DSC e TGA/DTG do fármaco puro, exibida na Figura 24.

Figura 24. Curvas DSC e TGA/DTG do fármaco NPX puro. Taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} em atmosfera inerte.

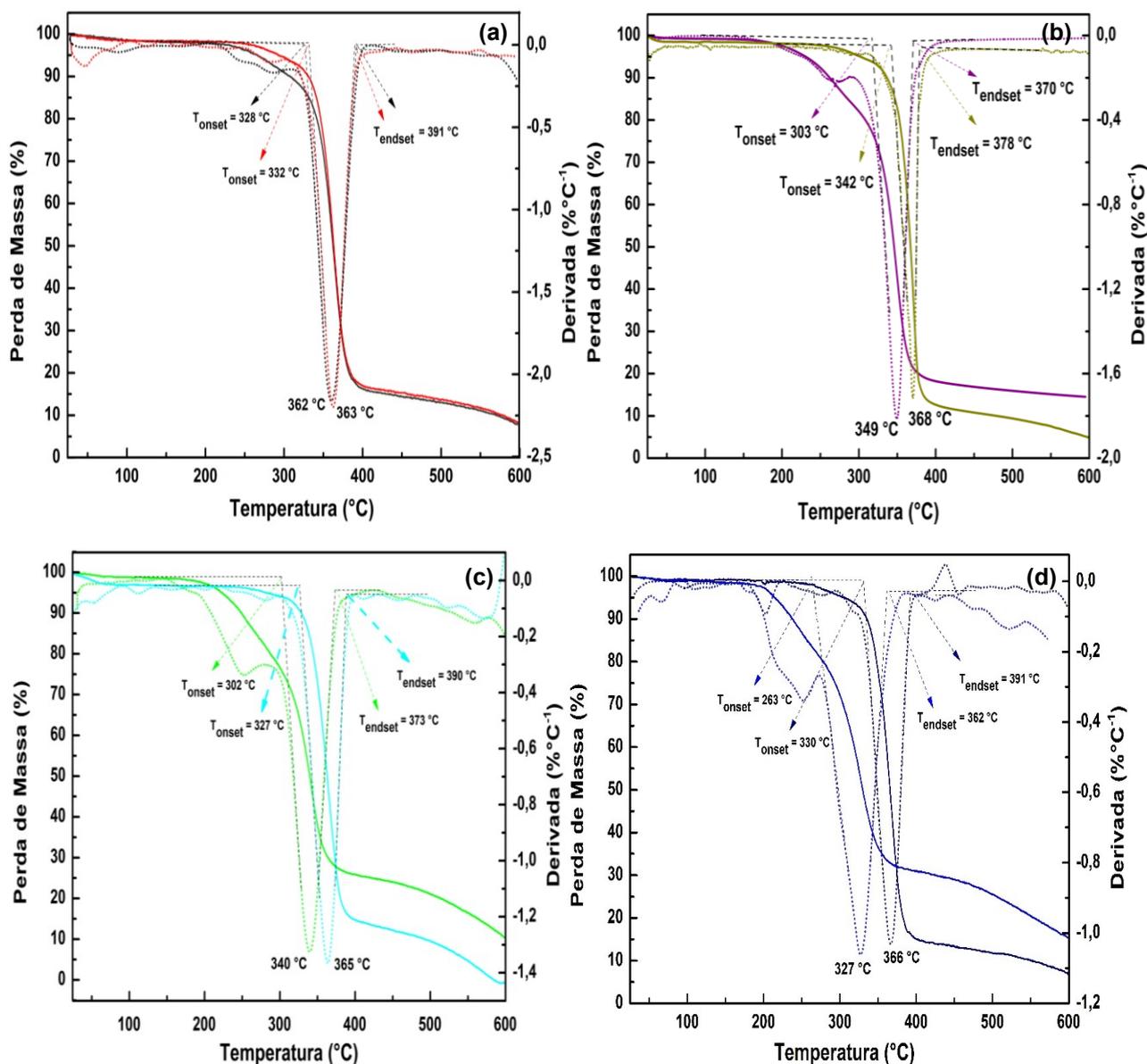


Fonte: O autor.

Da curva DSC é possível observar um evento endotérmico característico pelo formato de um pico descendente em 157 °C , associado à fusão do NPX [54]. Em seguida, as curvas TGA/DTG para o NPX puro mostram que após a fusão do fármaco, o processo de decomposição térmica se dá em um único evento, que se inicia em 200 °C (T_{onset}) e se encerra em 258 °C (T_{endset}). Este evento é responsável por 100 % da perda de massa do fármaco.

Em seguida, conhecendo o comportamento térmico do NPX, passa-se para as análises por TGA/DTG das membranas produzidas com a adição deste fármaco comparando-as com as curvas das membranas referência. As curvas seguem apresentadas na Figura 25.

Figura 25. Curvas TGA/DTG para as membranas (a) simétricas, AC-SM (—) e AC-SM/NPX (---); e assimétricas: (b) AC-AM10 (—) e AC-AM10/NPX (---); (c) AC-AM15 (—) e AC-AM15/NPX (---); (d) AC-AM25 (—) e AC-AM25/NPX (---). Taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera inerte.



Fonte: O autor.

Das curvas TGA/DTG da Figura 25a, nota-se uma diminuição nos valores das temperaturas T_{onset} e T_{endset} relacionadas ao principal evento de degradação térmica para a membrana AC-SM/NPX em relação a AC-SM. Entretanto, diferente do comportamento observado para a membrana AC-AM10/IBF (T_{onset} igual a $326\text{ }^{\circ}\text{C}$), AC-AM10/NPX (T_{onset} igual a $303\text{ }^{\circ}\text{C}$) já apresenta uma maior diminuição em sua estabilidade térmica em relação a AC-AM10 (a T_{onset} diminui cerca de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a T_{endset} , cerca de $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), efeito se repetiu para AC-AM15/NPX e foi ainda mais pronunciado

para AC-AM25/NPX (sua T_{onset} diminui cerca de 70 °C e a T_{endset} , cerca de 30 °C) em relação a AC-AM25. A diminuição na estabilidade térmica das membranas AC-AM15/NPX e AC-AM25/NPX fica mais aparente quando se leva em consideração um evento térmico de perda de massa que se inicia anteriormente ao evento de degradação principal (acima de 150 °C) e possivelmente está associado à adição do fármaco, uma vez que este se funde a 157° C e logo inicia sua decomposição térmica, por volta de 200 °C. Comportamento semelhante foi descrito para as membranas contendo IBF e, como para este, será melhor discutido a partir das curvas TGA/DTG da Figura 25 e dos dados de temperaturas T_{onset} , T_{endset} , $T_{\text{máx}}$ e as respectivas PM%, resumidas na Tabela 15.

Tabela 15. Temperaturas T_{onset} e T_{endset} (°C), suas respectivas porcentagens de perda de massa (PM%) e temperaturas de degradação na taxa máxima de perda de massa ($T_{\text{máx}}$ °C) associadas aos principais eventos térmicos apresentados nas curvas TGA/DTG para as membranas contendo NPX.

Amostras	T_{onset} (°C)	PM-I** (%)	T_{endset} (°C)	PM-II*** (%)	$T_{\text{máx}}$ (°C)	m_{residual} (%)*
AC-SM/NPX	328,0	86,1	391,0	9,8	362,0	7,7
AC-AM10/NPX	303,0	80,0	370,0	3,0	349,0	16,0
AC-AM15/NPX	302,0	75,2	373,0	18,0	340,0	10,2
AC-AM25/NPX	263,0	83,5	362,0	18,2	327,0	15,2

* A diferença entre os 100% da PM% total refere-se à saída de água e outros componentes voláteis, além da decomposição térmica do fármaco adicionado na concentração nominal 10% (m/m).

**PM-I se refere à perda de massa do evento principal.

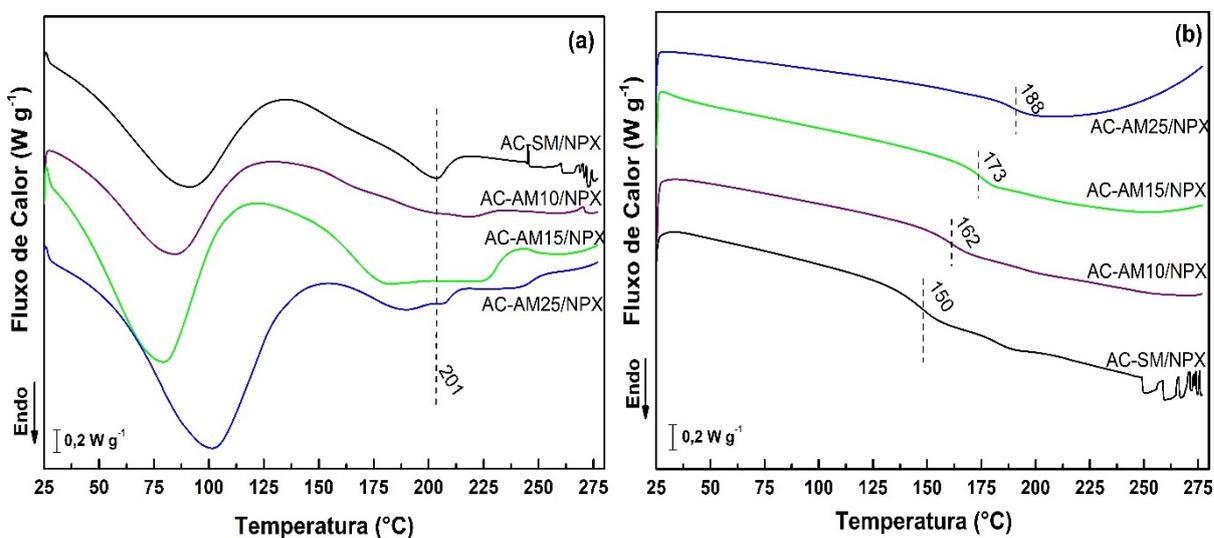
***PM-II refere-se à perda de massa do evento da decomposição das cadeias poliméricas.

A partir da Tabela 15 observa-se que, embora a adição do fármaco às membranas cause a diminuição de suas estabilidades térmicas, a membrana AC-SM/NPX apresentou comportamento térmico semelhante ao da AC-SM/IBF quando se compara o evento principal de decomposição térmica destas. Porém, quando se analisa as temperaturas de início de perda de massa associadas à decomposição do NPX, nota-se que a membrana AC-SM/NPX e sua morfologia fornecem maior estabilidade térmica ao fármaco. Portanto, ainda é dito que, possivelmente, as morfologias mais porosas de AC-AM10/NPX, AC-AM15/NPX e AC-AM25/NPX combinadas à adição do fármaco contribuíram para diminuir as interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas, tornando o fármaco mais suscetível à

decomposição térmica e, assim, diminuindo a estabilidade térmica das membranas, como pôde ser visto pelos valores T_{onset} mais baixos.

Assim sendo, seguiram-se os estudos dos comportamentos térmicos das membranas contendo NPX através das curvas DSC de primeira e segunda varreduras, apresentadas na Figura 26.

Figura 26. Curvas DSC das membranas simétrica, AC-SM/NPX (—); e assimétricas: AC-AM10/NPX (—); AC-AM15/NPX (—); AC-AM25/NPX (—), (a) para primeira e (b) segunda varredura. Taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera inerte.



Fonte: O autor.

As curvas DSC para as primeiras varreduras apresentadas na Figura 26a acompanham o efeito de alteração dos formatos dos picos endotérmicos relacionados à fusão do polímero como ocorreu para as membranas contendo o IBF, porém apresentaram valores ainda menores das T_f . Da mesma forma, o comportamento das T_g (Figura 26b) para estas membranas sofreram alterações importantes e serão discutidas conjuntamente aos valores das temperaturas e entalpias associadas aos eventos da Figura 26a, resumidos na Tabela 16.

Antes de iniciar as discussões sobre os resultados das curvas DSC cabe ressaltar que, da mesma forma que para as membranas contendo IBF, as membranas assimétricas contendo NPX sofreram com algumas imprecisões e dificuldades de se estabelecer o início e o fim da área a ser considerada para os picos endotérmicos atribuídos à fusão do polímero, devendo seus valores serem considerados somente qualitativamente.

Tabela 16. Temperaturas ($^{\circ}\text{C}$) e entalpias (J g^{-1}) associadas aos eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC de primeira varredura e T_g ($^{\circ}\text{C}$) para a segunda varredura das membranas contendo NPX. Taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e fluxo de N_2 $50\text{ cm}^3\text{ min}^{-1}$.

Amostras	$\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ (J g^{-1})	T_d ($^{\circ}\text{C}$)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J g^{-1})	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)
AC-SM/NPX	52,13	89,97	11,37	201,83	148,27
AC-AM10/NPX	54,65	84,24	12,76	198,41	160,18
AC-AM15/NPX	73,58	79,00	37,57	181,13	175,10
AC-AM25/NPX	100,30	101,15	16,40	190,61	188,92
NPX	--	--	136,30	156,94 $^{\circ}\text{C}$	--

Fonte: O autor.

Vem da Tabela 16 e da Figura 26 que os valores de $\Delta H_{\text{fusão}}$ e os formatos dos picos de fusão das membranas AC-SM/NPX e AC-SM/IBF são praticamente idênticos ($11,37$ e $11,34\text{ J g}^{-1}$, respectivamente), indicando a presença de interações P-F semelhantes para os dois fármacos avaliados e o polímero AC, tornando negligenciável a pequena diferença entre as T_f , que para a primeira foi, aproximadamente, 10°C a mais do que para a outra (de $207,52$ para $201,83^{\circ}\text{C}$). Entretanto, assim como para as membranas assimétricas contendo IBF, foram encontradas dificuldades para obter os valores de $\Delta H_{\text{fusão}}$ e, portanto, somente foi observado que para as membranas assimétricas contendo NPX, os valores das T_f também foram próximos, confirmando a ação plastificante do fármaco nestes sistemas.

A incorporação do NPX no AC leva a mudança na entalpia de desorção de água para as membranas com o fármaco em relação às membranas referência e em relação às membranas contendo IBF. Para a comparação entre as membranas contendo NPX e as membranas referência, a adição do fármaco e a formação das interações P-F podem ter diminuído a intensidade da interação água-polímero. Entre as membranas contendo NPX e as contendo IBF, estes menores valores de $\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ se devem à maior hidrofobicidade do NPX ($\log P$ do NPX menor do que o de IBF – $3,18$ e $3,97$, respectivamente) que diminui ainda mais a interação polímero-água e, conseqüentemente, a $\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ para as membranas contendo este fármaco [24, 49, 54].

Porém, uma consequência curiosa que advém desta maior hidrofobicidade do NPX em relação ao IBF é que os valores de $\Delta H_{\text{dH}_2\text{O}}$ aumentam à medida que

aumentam as características de morfologia porosa (efeito contrário ao esperado e ao obtido para as membranas assimétricas com IBF), mas que pode ser explicado pelo aumento nos valores das T_g acompanhando as modificações morfológicas, que indicam que a interação P-F vai diminuindo para estes sistemas e, com isso, aumenta sutilmente a afinidade das membranas por água (formação da interação água-polímero é favorecida em detrimento da interação P-F) e, conseqüentemente, a exigência de energia na forma de calor para a dessorção desta.

Enfim, a adição do NPX também apresentou efeito plastificante, diminuindo as interações polímero-polímero e resultando no aumento da mobilidade das cadeias e na diminuição dos valores das temperaturas das transições vítreas, T_g [2, 24]. Portanto, diz-se que as maiores reduções nas T_g acompanharam as modificações morfológicas para as membranas AC-SM/NPX, AC-AM10/NPX e AC-AM15/NPX, nesta ordem (de 191,46 para 148,27 °C; 190,57 para 160,18 °C e 191,32 para 175,10 °C, respectivamente), em relação às membranas referência e indicam que a interação P-F é tanto mais intensa quanto mais pronunciada foi a redução nas T_g . Nota-se ainda que para a membrana AC-AM25/NPX, sua T_g é pouco menor que a da membrana referência (de 192,64 para 188,92 °C), ou seja, esta deve possuir a menor intensidade de interação P-F entre estas matrizes e uma liberação mais rápida do fármaco da matriz, conforme foi dito para AC-AM25/IBF. Esta resposta similar dos valores das T_g para as membranas produzidas nas mesmas condições para os fármacos testados se repetiu para as outras membranas e sugere que, como as moléculas do IBF e NPX são semelhantes em composição de grupos funcionais e tamanho (Figura 8 e Figura 9, respectivamente), estas se comportaram de modo equivalente e possuem mecanismos de interação P-F parecidos. Estas afirmações também serão verificadas durante os ensaios de liberação.

4.3 Determinação das Condições Voltamétricas para Quantificação e Obtenção dos Perfis de Liberação dos Fármacos Naproxeno e Ibuprofeno por Voltametria de Onda Quadrada

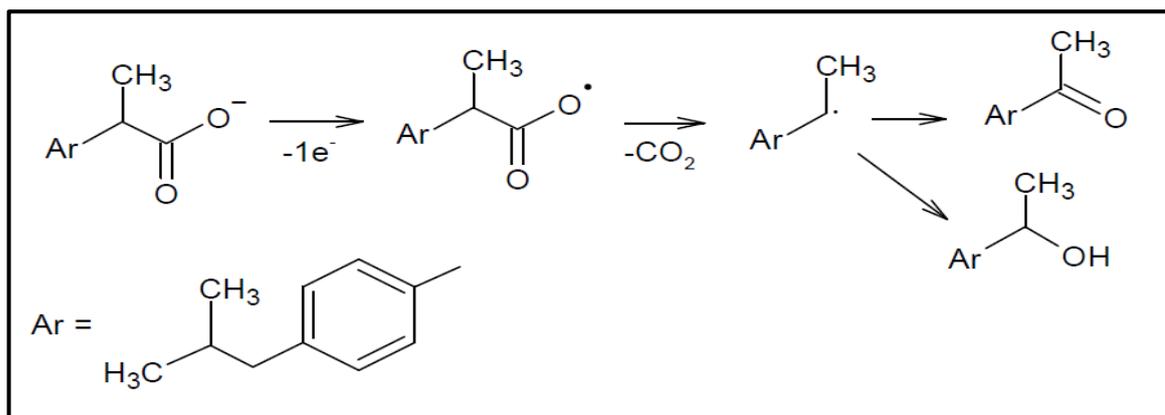
Uma vez que as membranas foram caracterizadas quanto aos aspectos morfológicos e comportamento térmico, procedeu-se aos estudos eletroquímicos para a quantificação dos fármacos IBF e NPX, separadamente, de forma a se obter os perfis de liberação pela aplicação das técnicas voltamétricas.

Assim, foram realizados os ensaios de liberação dos fármacos a partir das membranas produzidas empregando a voltametria de onda quadrada (SWV). SWV permite a realização de medidas em tempo real de forma rápida e eficiente; não necessita de etapas de preparação da amostra; e, apresenta limites de quantificação compatíveis às necessidades dos ensaios de liberação com estes princípios bioativos, quando comparada a outras técnicas analíticas, inclusive outras técnicas voltamétricas [70].

4.3.1 Estudo Voltamétrico do Ibuprofeno (IBF)

Dentre os princípios básicos requeridos para o emprego da SWV, estão a necessidade de que a espécie em estudo seja eletroativa e de que seu mecanismo eletroquímico seja conhecido. Para o IBF, Ambuludi *et al.* (2013) [78] realizaram um estudo de degradação eletroquímica até praticamente toda mineralização deste fármaco em CO₂ e H₂O, detectando e isolando os principais intermediários formados. Além disso, em estudo pioneiro, Lima *et al.* (2013) [79] investigaram a oxidação eletroquímica do IBF em eletrodo de diamante dopado com boro e verificaram que seu mecanismo de oxidação é independente do pH, uma vez que não houve deslocamento do pico de corrente com o aumento do pH e, também, que seu mecanismo possivelmente envolve uma simples transferência de elétron via formação de radical, seguida por descarboxilação, semelhante ao de oxidação do Naproxeno, que será apresentado posteriormente. Em seguida, Montes (2015) [80] obteve melhores respostas eletroquímicas em voltametria cíclica para o IBF quando em pH 7,5, com picos bem definidos e estáveis, o que o permitiu considerar que o fármaco estaria desprotonado neste pH (pKa = 4,9) e, conhecendo os produtos de oxidação eletroquímica 4-isobutilacetofenona e 1-(1-hidroxietil)-4-isobutilbenzeno isolados por Ambuludi *et al.* (2013) [78], propôs o seguinte mecanismo de oxidação do IBF, representado na Figura 27.

Figura 27. Mecanismo de oxidação eletroquímica do Ibuprofeno (IBF).



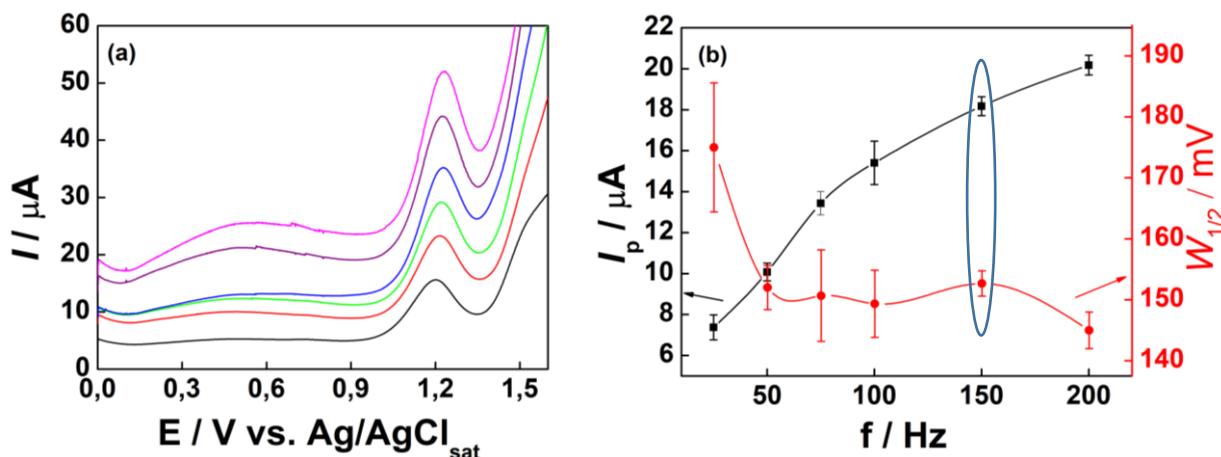
Fonte: Referência [80].

Assim, uma vez conhecido o mecanismo de oxidação do IBF, procedeu-se as otimizações dos seguintes parâmetros de SWV em pH 7,4: frequência, amplitude de pulso e incremento de varredura. Este pH foi adotado por corresponder ao do Fluido de Simulação Intestinal (FSI), utilizado como eletrólito de suporte para os ensaios de liberação dos fármacos.

4.3.1.1 Otimizações dos parâmetros da SWV para o fármaco IBF

O estudo de otimização dos parâmetros da SWV é de suma importância neste trabalho, uma vez que quanto maior a intensidade do sinal analítico (maior valor de corrente de pico - I_p) sem perda da resolução da largura de pico, melhor será sua sensibilidade frente o analito de interesse. A resolução da largura de pico é avaliada por meio da largura a meia altura ($W_{1/2}$) e a uma velocidade de varredura razoável (dependente dos parâmetros: $v = f \times \Delta E_s$). Portanto, o primeiro parâmetro avaliado foi a frequência (f), já que este relaciona-se diretamente com a intensidade dos sinais. Os valores de frequência estudados foram: 25, 50, 75, 100, 150 e 200 Hz. A Figura 28 apresenta os voltamogramas obtidos nesse estudo.

Figura 28. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,4), FSI, na presença de 0,5 mmol L⁻¹ de IBF em diferentes valores de frequência: (—) 25, (—) 50, (—) 75, (—) 100, (—) 150 e (—) 200 Hz. $\Delta E = 50$ mV, $\Delta E_s = 2$ mV. (b) Gráfico de corrente e largura a meia altura do pico do IBF em função da frequência.



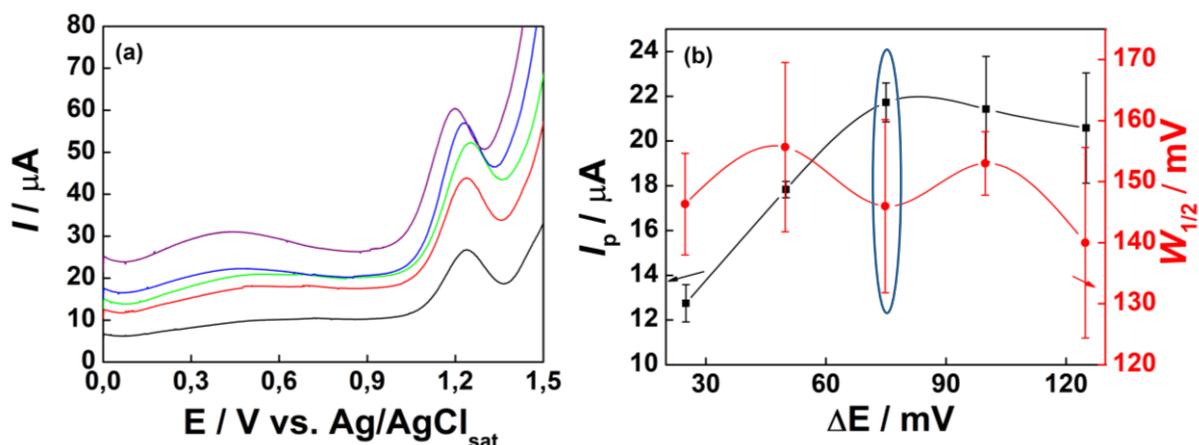
Fonte: O autor.

Nota-se nos voltamogramas da Figura 28a, o aumento da intensidade da corrente de pico (I_p) conforme aumenta-se a frequência. Porém, ocorre também o aumento da corrente capacitiva (corrente residual), o que pode comprometer a detectabilidade do método. Assim, mesmo utilizando a SWV por ser uma técnica eficiente na diferenciação da corrente capacitiva da faradaica, através do registro das correntes elétricas no final de cada pulso direto e reverso, não houve discriminação completa da corrente capacitiva e, portanto, este foi um fator importante para a escolha do melhor valor de frequência. À vista disso, têm-se na Figura 28b um gráfico de corrente de pico e largura de pico para o IBF em função da frequência, em que se observa a diminuição da largura do pico de oxidação do IBF conforme ocorre o aumento da frequência e da corrente de pico. Portanto, foi escolhida a frequência em 150 Hz, pois esta apresenta um ganho significativo nos valores de corrente de pico, porém, com uma largura de pico semelhante às obtidas para as outras frequências, fatores que compensam o aumento da corrente capacitiva. A frequência em 150 Hz também apresentou o menor desvio-padrão, indicando uma menor dispersão entre as medidas voltamétricas.

O segundo parâmetro avaliado foi a amplitude de pulso, com valores variando de 25, 50, 75, 100 e 125 mV. Os voltamogramas desse estudo estão apresentados na Figura 29. Nota-se nestes, também, que o aumento deste parâmetro leva a um

aumento da corrente capacitiva, resultando em menor detectabilidade do método analítico.

Figura 29. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,4), FSI, na presença de 0,5 mmol L⁻¹ de IBF em diferentes valores de amplitude de pulso: (—) 25, (—) 50, (—) 75, (—) 100 e (—) 125 mV. $f = 150$ Hz, $\Delta E_s = 2$ mV. (b) Gráfico de corrente e largura a meia altura do pico do IBF em função da amplitude de pulso.

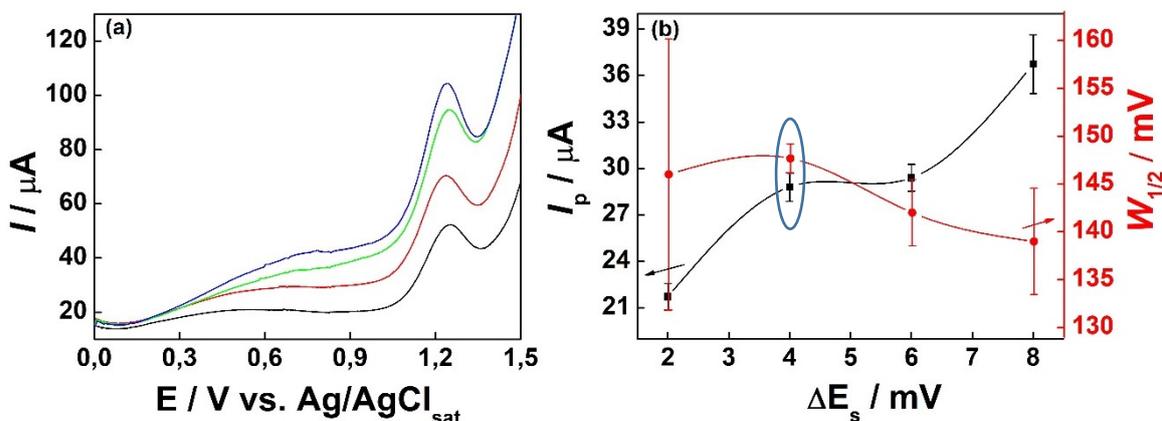


Fonte: O autor.

Assim, uma avaliação da Figura 29b permite dizer que, a partir de 75 mV, não há um ganho significativo na intensidade de corrente de pico para a oxidação do IBF e que as larguras dos picos variaram com o aumento da amplitude de pulso. Dessa forma, a amplitude de pulso de 75 mV foi escolhida por apresentar a maior intensidade de pico de corrente com uma das menores larguras dos picos de oxidação do IBF à meia altura.

Por fim, o incremento de varredura foi investigado em 2, 4, 6 e 8 mV, conforme pode ser visto na Figura 30. Para este parâmetro, como para os anteriores, pode ser observado o aumento da corrente capacitiva conforme é aumentado o incremento de varredura.

Figura 30. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,4), FSI, na presença de 0,5 mmol L⁻¹ de IBF em diferentes incrementos de varredura: (—) 2, (—) 4, (—) 6 e (—) 8 mV. $\Delta E = 75$ mV, $f = 150$ Hz. (b) Gráfico de corrente e largura a meia altura do pico do IBF em função do incremento de varredura.



Fonte: O autor.

Desta forma, da Figura 30b foi observado que os incrementos de varredura em 4 e 6 mV apresentaram uma combinação semelhante entre o aumento da intensidade da corrente de pico, picos mais estreitos, menor efeito do aumento da corrente capacitiva. 4 mV foi adotado como valor de incremento, uma vez que aumentando esse parâmetro, maior será a velocidade de varredura ($v = f \times \Delta E_s$), o que também compromete a resolução dos picos de oxidação do IBF nos voltamogramas. Portanto, a velocidade de varredura obtida através dos parâmetros f e ΔE_s foi de 600 mV s⁻¹.

Em suma, a Tabela 17 traz os valores dos intervalos estudados e os valores escolhidos para a otimização dos parâmetros da voltametria de onda quadrada.

Tabela 17. Parâmetros de voltametria de onda quadrada (SWV) avaliados, intervalos de estudo empregados e valores adotados como otimização para o fármaco IBF.

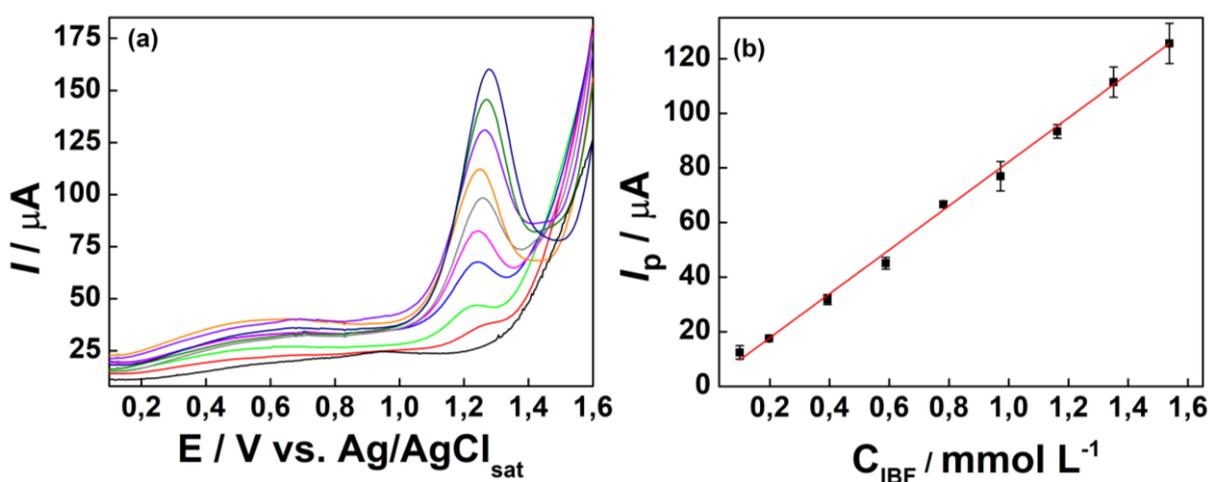
Parâmetro	Intervalo de Estudo	Valor Adotado
Frequência	25 – 200 Hz	150 Hz
Amplitude de pulso	25 – 125 mV	75 mV
Incremento de varredura	2 – 8 mV	4 mV

Fonte: O autor.

4.3.1.2 Construção da Curva Analítica do IBF por SWV

Uma vez estabelecidas as melhores condições experimentais para a determinação voltamétrica do IBF, estas foram empregadas para a construção da curva analítica. A Figura 31a apresenta os voltamogramas de onda quadrada registrados em diferentes concentrações de IBF em FSI (pH 7,4).

Figura 31. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,4) na presença de diferentes concentrações de Ibuprofeno (IBF): (—) 0; (—) 0,0989; (—) 0,1975; (—) 0,3934; (—) 0,5879; (—) 0,7808; (—) 0,9723; (—) 1,162; (—) 1,351; (—) 1,538 mmol L⁻¹. Condições Voltamétricas: $f = 150$ Hz, $\Delta E = 75$ mV, $\Delta E_s = 4$ mV. (b) Curva analítica para o IBF construída a partir das correntes de pico obtidas em (a).



Fonte: O autor.

A partir da Figura 31a, foi construída a curva analítica que é apresentada na Figura 31b. Esta exibiu uma faixa linear de 0,0989 a 1,538 mmol L⁻¹, um coeficiente de correlação linear, r , igual a 0,99846 e um coeficiente de determinação, R^2 , igual a 0,99596. Este último indicando uma boa medida descritiva da proporção da variação de I_p que pode ser explicada por variações em C_{IBF} , segundo o modelo de regressão linear. A equação deste intervalo linear está apresentada na Equação 6.

$$I_p (\mu A) = 1,71005 + 80,5323 \times C_{IBF} (\text{mmol L}^{-1}) \quad (\text{Equação 6})$$

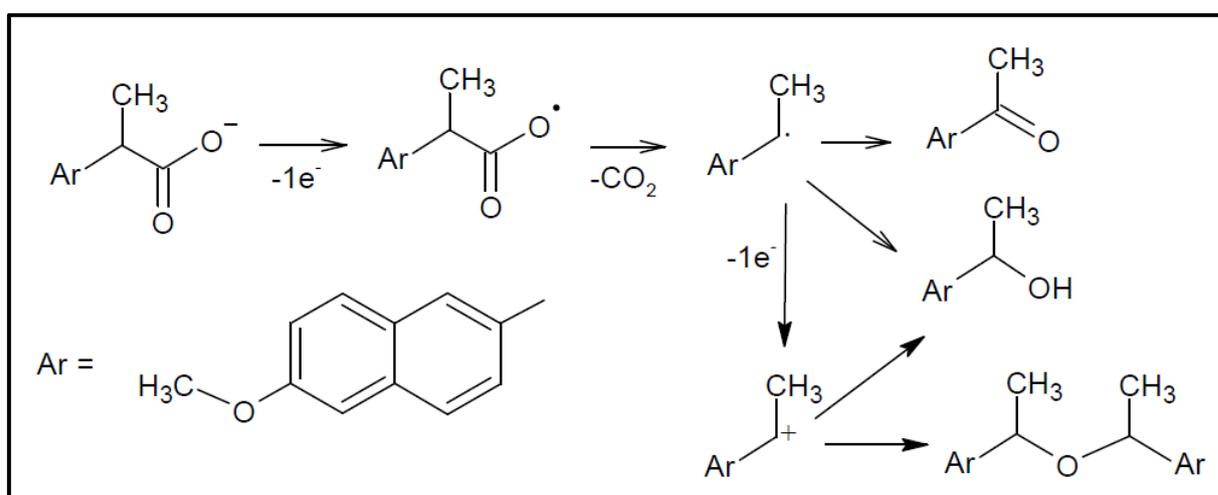
É de grande relevância para este trabalho ressaltar que o método empregado forneceu uma ampla faixa linear que, combinado às velocidades de varredura obtidas pela otimização dos parâmetros voltamétricos, contribuíram para a elaboração de um

método sensível e capaz de análises rápidas permitindo, assim, a realização sequencial destas em curtos intervalos de tempo, satisfazendo as condições exigidas para aplicação em ensaios de liberação ($v = 600 \text{ mV s}^{-1}$ e tempo de análise = 2,67 s).

4.3.2 Estudo Voltamétrico do Naproxeno (NPX)

Para o Naproxeno, Montes *et al.* (2014) [81] e Fonseca *et al.* (2015) [70] promoveram estudos voltamétricos em pH 7,5 e identificaram a presença de dois picos voltamétricos com características irreversíveis, possivelmente associados a dois processos distintos de transferência de um elétron. Montes *et al.* (2014) [81] propôs então, um mecanismo de oxidação eletroquímica semelhante ao do IBF (ambos são derivados do ácido propanóico) e partindo do princípio de que o NPX estaria completamente desprotonado em pH 7,5 ($\text{pK}_a = 4,2$ para o NPX), em que há a formação de um radical (sem carga) durante o primeiro processo de oxidação eletroquímica, seguido por uma descarboxilação. Posteriormente, a segunda transferência de um elétron ocorreria pela formação de um cátion que é estabilizado pela estrutura ressonante do anel metoxi-naftalênico. Este mecanismo proposto está representado na Figura 32 e está em acordo com os produtos da oxidação eletroquímica do NPX que foram isolados e identificados por Bosca *et al.* (1992) [82].

Figura 32. Mecanismo de oxidação eletroquímica do Naproxeno (NPX).



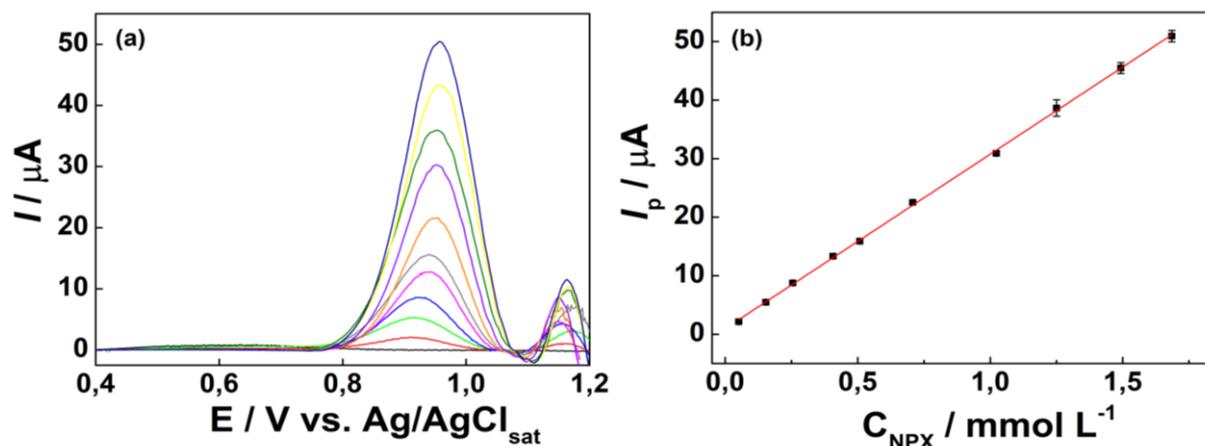
Fonte: Referência [81].

Os parâmetros voltamétricos para a voltametria de onda quadrada do fármaco NPX não precisaram ser otimizados, uma vez que Fonseca *et al.* (2015) [70] já os havia otimizados para um eletrodo de carbono vítreo e nas mesmas condições de pH utilizadas nos ensaios de liberação deste trabalho. Os valores destes parâmetros estão relacionados no item 3.3.2 do Procedimento Experimental.

4.3.2.1 Construção da Curva Analítica do NPX por SWV

A partir dos parâmetros estabelecidos como as melhores condições experimentais para a determinação voltamétrica do NPX por onda quadrada, estas foram empregadas para a construção da curva analítica deste fármaco. A Figura 33a apresenta os voltamogramas de onda quadrada registrados em diferentes concentrações de NPX em FSI (pH 7,4).

Figura 33. (a) Voltamogramas de onda quadrada registrados em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ (pH 7,4) na presença de diferentes concentrações de Naproxeno (NPX): (—) 0; (—) 0,0512; (—) 0,1533; (—) 0,2550; (—) 0,4068; (—) 0,5074; (—) 0,7076; (—) 1,023; (—) 1,250; (—) 1,493; (—) 1,685 mmol L⁻¹. Condições Voltamétricas: $f = 50$ Hz, $\Delta E = 25$ mV, $\Delta E_s = 2$ mV. (b) Curva analítica para o NPX construída a partir das correntes de pico obtidas em (a).



Fonte: O autor.

A partir da Figura 33a foram obtidos os valores de corrente dos picos de oxidação do NPX e construída a curva analítica (Figura 33b). Esta exibiu uma faixa linear de 0,0512 a 1,685 mmol L⁻¹, um coeficiente de correlação linear de $r = 0,99981$ e um coeficiente de determinação de R^2 igual a 0,99957, valores

notoriamente altos de correlação linear positiva e de ajuste linear, o último fornecido pelo R^2 . Ademais, as medidas apresentaram pequenos desvios-padrão como sinalizados pelas barras de erro de cada medida na Figura 33b. A equação de reta para este intervalo linear segue apresentada na Equação 7.

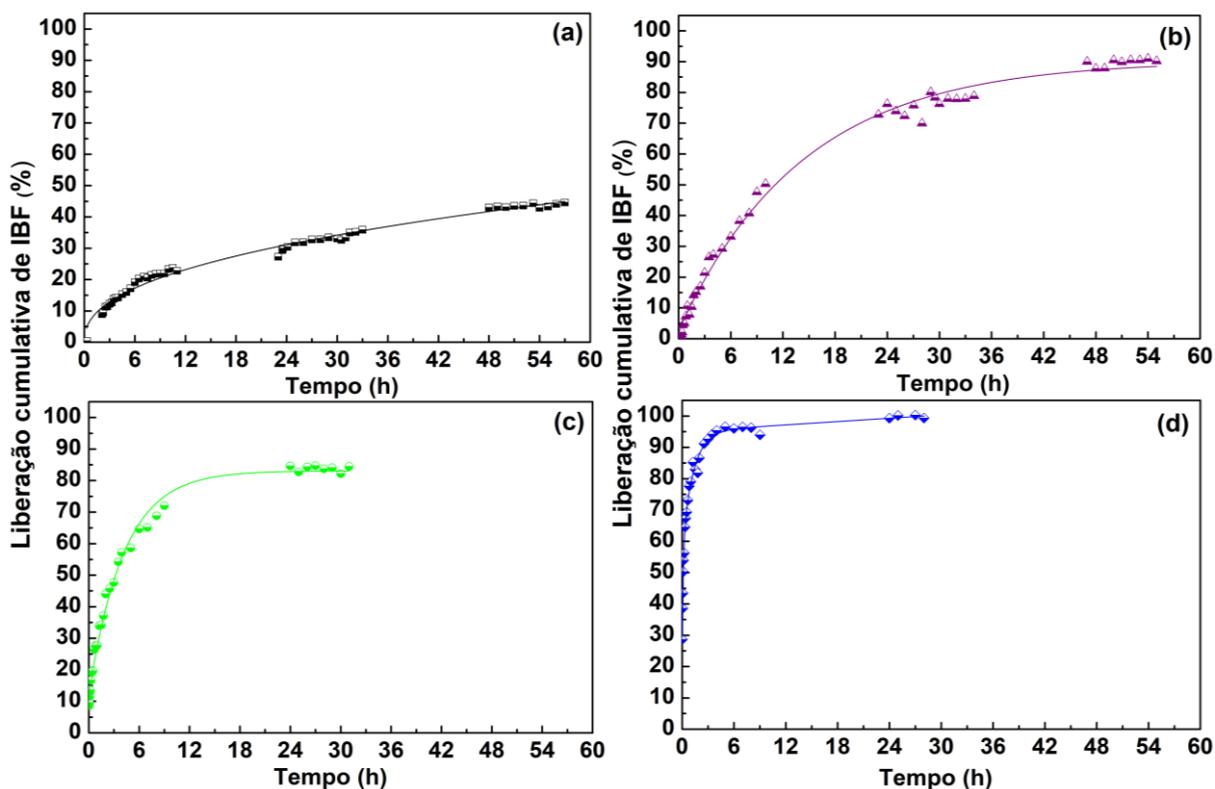
$$I_p (\mu\text{A}) = 0,96783 + 29,79627 \times C_{\text{NPX}} (\text{mmol L}^{-1}) \quad (\text{Equação 7})$$

Assim como para o IBF, o método empregado para o NPX forneceu as condições exigidas para aplicação em ensaios de liberação e, apesar de ter apresentado uma velocidade de varredura menor e, conseqüentemente, um maior tempo de análises para o IBF ($v = 100 \text{ mV s}^{-1}$ e tempo de análise = 8,0 s), esse método ainda correspondeu a uma análise expressivamente rápida, principalmente quando comparada a outras técnicas analíticas, inclusive outras voltamétricas.

4.4 Ensaios de Liberação dos Fármacos Ibuprofeno e Naproxeno a partir das Membranas de AC por Voltametria de Onda Quadrada

Uma vez otimizados os parâmetros para aplicação da técnica de detecção e quantificação dos fármacos por voltametria de onda quadrada, o aparato dos ensaios de liberação foi montado, conforme descrito no item 3.3.2, e os testes realizados até que a porcentagem de fármaco liberado se mantivesse constante. Assim, os ensaios de liberação das membranas simétricas e assimétricas contendo IBF seguem apresentados na Figura 34.

Figura 34. Ensaios de liberação do fármaco IBF (%) das membranas (a) AC-SM/IBF (—); (b) AC-AM10/IBF (—); (c) AC-AM15/IBF (—) e (d) AC-AM25/IBF (—), quantificado por SWV, em função do tempo.



Fonte: O autor.

Na Figura 34a, segue apresentado o ensaio de liberação da membrana simétrica AC-SM/IBF, em que pode-se observar a menor porcentagem de fármaco liberado durante o teste para as membranas contendo IBF, alcançando um valor de aproximadamente 45% de liberação após cinquenta e sete horas de ensaio. Este resultado está associado ao fato de que esta membrana possui a estrutura morfológica mais densa, entre as preparadas, o que dificulta a entrada do FSI e, conseqüentemente, a difusão do fármaco para fora da membrana. Além disso, deve-se considerar que os resultados das análises térmicas, principalmente o menor valor de T_g (150,40 °C), indicaram uma interação mais intensa P-F para esta membrana, justificando o perfil de liberação obtido. Seu perfil de liberação pode ser classificado como o de um tipo modificado da classificação de Manadas *et al.* (2002) [43] de FF de liberação sustentada, com atividade de liberação superior às 8 a 12 h características da definição desta FF.

AC-AM10/IBF, apresentada na Figura 34b, apresentou um perfil de liberação contínua e lenta do fármaco. Para esta, foram necessárias vinte e oito horas para se

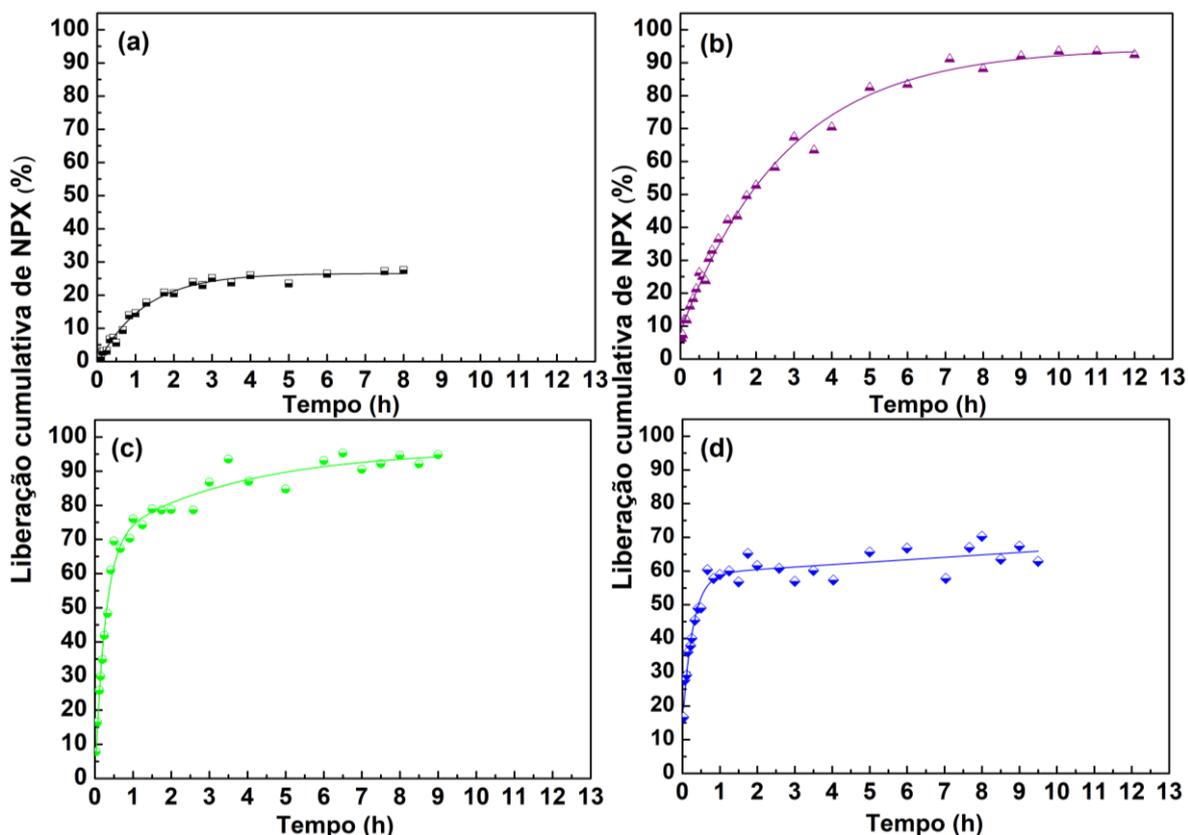
atingir cerca de 80% de IBF liberado e cinquenta e seis horas para liberar praticamente 100% do fármaco. Estes resultados podem ser explicados em parte pela sua morfologia de poros menores, achatados, e mais ordenados (imagens por MEV da Figura 14), que restringem o acesso do FSI ao fármaco disperso na matriz polimérica, como também pela menor interação P-F formada do que para AC-SM/IBF, tornando o perfil de liberação mais parecido com a classificação do tipo prolongado [43].

Para AC-AM15/IBF (Figura 34c), a porcentagem de fármaco liberado ao final de trinta e duas horas de ensaio é de cerca de 85%, porém 75% do IBF são liberados nas primeiras oito horas de ensaio. Estes resultados são justificados, novamente, pela modificação morfológica mais porosa deste material que favorece a entrada do FSI e, assim, a difusão do fármaco da matriz. Seu perfil de liberação, quando comparada com o de outras membranas contendo IBF, se assemelha à descrição do tipo de liberação imediata, porém com tempo de liberação notoriamente maior do que o desta classificação [43].

Por fim, AC-AM25/IBF (Figura 34d) apresenta uma liberação inicial de cerca de 25% do fármaco logo nos minutos iniciais de teste, o que pode estar associado à presença de partículas vistas nas imagens por MEV (Figura 14) atribuídas a IBF recristalizado que, ao entrar em contato com a solução, apresentam esta liberação imediata. Entretanto, embora esta membrana apresente este efeito, ela consegue atingir cerca de 95% de liberação do fármaco nas quatro primeiras horas de ensaio. Isto se deve à influência do fármaco e à quantidade de NS adicionado. A modificação morfológica destas membranas, que inclui a presença de uma “pele” e de estruturas como os “*macrovoids*” (Figura 14i), contribuiu para que o perfil de liberação obtido fosse próximo do tipo FF de liberação muito rápida. Porém, com tempos de liberação superiores aos desta classificação regular, fato recorrente para as outras membranas contendo IBF [43]. Os resultados de liberação de AC-AM25/IBF também estão em acordo com as previsões feitas durante a discussão dos resultados das análises térmicas de que a interação P-F é menor para este material (evidenciado pelo valor da T_g próximo ao da membrana referência – 186,69 e 192,64 °C, respectivamente) em comparação com as demais membranas contendo IBF.

Finalizados os ensaios de liberação para as membranas contendo IBF, procedeu-se aos ensaios de liberação das membranas simétricas e assimétricas contendo NPX (Figura 35), nas mesmas condições de análise empregadas para IBF e realizados até que a quantidade de fármaco liberado fosse constante.

Figura 35. Ensaio de liberação do fármaco NPX (%) das membranas (a) AC-SM/NPX (—); (b) AC-AM10/NPX (—); (c) AC-AM15/NPX (—) e (d) AC-AM25/NPX (—), quantificado por SWV, em função do tempo.



Fonte: O autor.

Nota-se imediatamente da Figura 35, que os diferentes processamentos testados para as membranas resultaram em perfis das curvas de liberação igualmente distintos. Para o ensaio de liberação da membrana simétrica AC-SM/NPX (Figura 35a), observa-se que esta apresenta a menor porcentagem de fármaco liberado durante o teste, alcançando um valor de aproximadamente 30% após oito horas de ensaio. Este resultado está associado ao fato de que esta membrana possui uma estrutura morfológica mais densa do que as outras, dificultando a entrada do FSI. Além disso, deve-se considerar que os resultados das análises térmicas indicaram uma interação P-F maior para esta membrana, justificando o perfil de liberação obtido. O resultado obtido é semelhante a outros encontrados na literatura [2, 16]. Porém, cabe ressaltar que o período de liberação requerido para que se atingisse quantidade semelhante de IBF para o mesmo tipo de membrana, foi de cerca de três vezes o requerido para NPX. Seu perfil de liberação, como o de AC-SM/IBF, se enquadra

melhor na definição de FF do tipo liberação sustentada. De fato, AC-SM/NPX se encaixa até melhor na definição formal de liberação sustentada feita por Manadas *et al.* (2002) [43].

AC-AM10/NPX (Figura 35b), com sua estrutura contendo poros maiores do que as outras membranas na mesma modificação morfológica, apresentou um perfil de liberação de contínuo e lento aumento da porcentagem de fármaco, chegando a liberar praticamente 100% do NPX em doze horas de teste. Evidenciando que sua morfologia porosa somada à uma menor associação do fármaco do que a de AC-SM/NPX, permitiu que o perfil de liberação fosse adequadamente prolongado (FF do tipo liberação prolongada [43]). Alves (2015) [2], obteve resultado similar para uma membrana assimétrica de AC produzida em condições semelhantes.

Para AC-AM15/NPX (Figura 35c), embora esta também alcance praticamente 100% de liberação do NPX, na primeira hora de ensaio esta membrana já havia liberado cerca de 75% do fármaco, indicando um perfil inicial de liberação do tipo imediata, com uma liberação mais lenta mantida durante as próximas sete horas de ensaio. Este comportamento pode ser devido à morfologia do material que, apesar de possuir poros pequenos (em relação a AC-AM10/NPX), são interconectados e favorecem a entrada do FSI e, conseqüente, difusão da porção do fármaco menos associada às cadeias poliméricas nas primeiras horas de teste. Resultado semelhante foi obtido por Tungprapa *et al.* (2007) [16].

Já AC-AM25/NPX (Figura 35d), apresenta um perfil de liberação que melhor se encaixa na definição de FF de liberação muito rápida, com a liberação de cerca de 15% do fármaco logo nos minutos iniciais de teste, atingindo cerca de 60% de liberação logo na primeira hora do ensaio e encerrando as nove horas de teste de liberação com um total de 65% de fármaco liberado. Este resultado, expressivamente diferente do obtido para as outras membranas, entra em acordo com as previsões feitas durante a discussão dos resultados das análises térmicas de que a interação P-F é menor para este material (evidenciado pelo valor da T_g próximo ao da membrana referência – 188,92 e 192,64 °C, respectivamente). Pode ser atribuído também, à sua morfologia única, rica em poros, inclusive “*macrovoids*”, visualizadas nas imagens por MEV (Figura 15) que facilitou a difusão do fármaco NPX para fora da membrana. A imagem por MEV da seção transversal (Figura 15l) mostra ainda, formações tubulares que podem ter retido parte do fármaco, impedindo esta amostra de atingir os 100% de liberação, durante o período em que foi realizado o ensaio.

Os resultados dos ensaios de liberação estão resumidos na Tabela 18 e comparados com os de suas espessuras, de forma a facilitar as discussões seguintes.

Tabela 18. Espessuras das membranas simétricas e assimétricas contendo os fármacos IBF e NPX (μm), tempo gasto para liberação de 50% do fármaco (h) e % de liberação total do fármaco ao fim do respectivo ensaio.

Amostras	Espessura Úmida (μm)	Espessura Seca (μm)	$t_{50\%}$ (h)	%Liberação Total
AC-SM	2506,0	83,0	--	--
AC-AM10	2710,0	126,0	--	--
AC-AM15	2745,0	195,0	--	--
AC-AM25	3171,0	222,0	--	--
AC-SM/IBF	2479,0	84,5	57,0*	44,6
AC-AM10/IBF	2701,0	100,0	10,0	90,7
AC-AM15/IBF	2943,0	115,0	3,1	84,5
AC-AM25/IBF	3073,0	290,0	0,1	100,0
AC-SM/NPX	2498,0	99,2	8,0*	27,6
AC-AM10/NPX	2990,0	141,0	1,8	100,0
AC-AM15/NPX	3031,0	242,0	0,4	98,9
AC-AM25/NPX	3415,0	352,0	0,6	66,0

* Para estas amostras $t_{50\%}$ não foi alcançado durante o período de realização dos ensaios.

Fonte: O autor.

Analisando-se os valores das espessuras secas, nota-se que as membranas simétricas apresentaram valores semelhantes. Porém, para as membranas assimétricas contendo NPX, as espessuras foram maiores do que as contendo IBF. Estes resultados quando comparados ainda às membranas referência, parecem indicar que este aumento das espessuras, apesar de poder ser relacionado aos fármacos, relaciona-se de forma mais relevante às espessuras úmidas (espessuras das soluções poliméricas logo após serem vertidas nas placas de Petri). Portanto, baseando-se também nos valores de $t_{50\%}$, afirma-se que mesmo as membranas contendo NPX tendo apresentado espessuras maiores do que as contendo IBF, o que poderia implicar em um percurso maior para difusão do fármaco, foi necessário mais tempo em solução para que 50% de IBF se difundisse das membranas do que para as contendo NPX. Resposta esta que se repetiu nos tempos gastos para atingir os

valores das porcentagens de liberação total durante o período em que os ensaios foram realizados.

Ainda neste tocante, como os valores observados para alguns parâmetros obtidos pelas análises térmicas como a T_g , ΔH_{H_2O} , $\Delta H_{fusão}$, entre outros, para as membranas contendo NPX se assemelham aos de IBF, há evidências de que estes fármacos tem afinidade semelhante pelo polímero, mesmo as membranas contendo IBF apresentando maiores tempos para liberação do fármaco durante os ensaios. Sabe-se ainda que, esta interação P-F do NPX também é considerada intensa por Ma *et al.* (2007) [17], em que os autores afirmam, através de seus estudos, que a alta compatibilidade NPX-AC, provavelmente, reflete a intensidade da ligação de hidrogênio estabelecida entre os grupos hidroxila do AC e os grupos de ácido carboxílico do NPX, o que implicaria no NPX sendo um bom plastificante para AC.

Portanto, teoriza-se que uma explicação para este impasse se baseie no fato de que, como o IBF também é um derivado do ácido propanóico [81] e tem estrutura e tamanho molecular semelhantes ao do NPX (Figura 8 e Figura 9, respectivamente), a forma como ele interage com o AC é similar à do NPX. Entretanto, como o IBF possui uma certa hidrofiliçidade e parâmetros de solubilidade que garantem-no uma afinidade maior pelo solvente do que o NPX, algo à primeira vista inusitado, acontece: adicionando este fármaco ao sistema contendo acetona, NS e AC, o IBF tende a permanecer na fase mais concentrada de acetona, retardando a volatilização do solvente e permitindo que sejam formadas membranas com morfologias com menos poros, de menores dimensões e mais ordenados. Estes fatores acrescidos do menor tamanho da molécula do IBF, prolongaram o tempo necessário para liberação das mesmas porcentagens liberadas nos ensaios com NPX.

A liberação de quantidade menor do IBF em relação ao NPX já foi observada por Tungprapa *et al.* (2007) [16], porém como o método utilizado para formação de suas membranas foi a inversão de fases, o fenômeno descrito aqui não foi tão expressivo como foi para as membranas preparadas pelo Método de Evaporação de Solvente, aplicado neste trabalho.

4.4.1 Aplicação de Modelos Cinéticos

Os perfis de liberação obtidos neste trabalho foram avaliados a partir dos modelos cinéticos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas e o modelo estatístico de Weibull, conforme as Equações 1, 3 e 4 [63]. Os resultados são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Parâmetros cinéticos calculados pelos modelos cinéticos e estatísticos avaliados.

Modelos Amostras	Higuchi		Korsmeyer-Peppas			Weibull		
	R ²	k _H	R ²	k	n	R ²	a	b
AC-SM/IBF	0,967	0,062	0,989	0,081	0,425	0,985	0,077	0,501
AC-AM10/IBF	0,901	0,134	0,974	0,142	0,482	0,996	0,099	0,712
AC-AM15/IBF	0,990	0,265	0,956	0,294	0,317	0,991	0,378	0,499
AC-AM25/IBF	0,927	0,901	0,911	0,590	0,213	0,992	1,573	0,427
AC-SM/NPX	0,902	0,128	0,898	0,131	0,474	0,909	0,141	0,528
AC-AM10/NPX	0,982	0,358	0,929	0,394	0,326	0,993	0,454	0,752
AC-AM15/NPX	0,928	0,828	0,856	0,629	0,223	0,950	1,173	0,532
AC-AM25/NPX	0,906	0,459	0,750	0,351	0,194	0,849	0,728	0,228

Fonte: O autor.

Os resultados apresentados na Tabela 19 mostram que o mecanismo de transporte das membranas contendo IBF é melhor modelado pelo modelo de Korsmeyer/Peppas (maior R²) que pelo modelo de Higuchi. Diferentemente das membranas contendo o fármaco IBF, as membranas com NPX foram melhor ajustadas pelo modelo de Higuchi. Este modelo vem sendo aplicado a sistemas matriciais homogêneos que seguem a lei de Fick, sendo que o ajuste das membranas com NPX a Higuchi, indicam que o mecanismo cinético que regula a liberação é um processo de solução/difusão através da matriz [63].

Considerando a aplicação do modelo de Korsmeyer/Peppas para as membranas contendo IBF, verificou-se que o ajuste dos dados neste modelo confirma o mecanismo de solução/difusão uma vez que n é próximo de 0,5 para os sistemas com 0 e 10% de agente porogênico. Para os sistemas com 15 e 25% de agente porogênico, o valor do parâmetro n , que indica o mecanismo de transporte, fica entre 0,20 e 0,32, o que reforça o mecanismo por solução/difusão, apesar da presença dos poros. Estes

valores de n menores que 0,5 podem indicar um processo pseudo-Fickiano, em que as curvas de difusão são muito semelhantes a um processo Fickiano, entretanto atingem o equilíbrio de liberação mais rapidamente [65].

Uma vez que a constante k , do modelo Korsmeyer/Peppas, incorpora informações estruturais, geométricas e de controle cinético das matrizes, o aumento desta constante acompanhando o aumento da razão de NS adicionado, indica que a cinética de liberação do fármaco IBF é favorecida pelas modificações morfológicas promovidas, neste trabalho [63].

Uma análise mais aprofundada mostra que os modelos de Higuchi e Korsmeyer/Peppas apesar de aplicáveis para as membranas contendo ambos os fármacos, apresentam valores de coeficiente de determinação, R^2 , que indicam que entre 1 e 10% dos dados dos perfis de liberação não se ajustam aos modelos testados. Esta deficiência no ajuste dos dados experimentais pode ser atribuída a inadequação do modelo e/ou a uma certa dispersão dos resultados experimentais.

Para melhor avaliar estes sistemas foram aplicados 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 droga acumulada na solução no tempo t de acordo com a Equação 4.

A utilização desta expressão empírica sempre foi restrita devido à ausência de base cinética para seu uso e a natureza não física dos seus parâmetros. Porém, Papadopoulou *et al.* [66] foram capazes de obter uma relação linear entre o expoente n da expressão de Korsmeyer/Peppas e o expoente b do tempo t da expressão de Weibull. Assim, para os valores de b obtidos para as membranas deste trabalho, o modelo de Weibull prevê um tipo de difusão em substratos fractais para as membranas AC-SM/IBF, AC-SM/NPX, AC-AM15/IBF, AC-AM15/NPX e AC-AM25/IBF; um processo de difusão estritamente Fickiano para AC-AM10/IBF e AC-AM10/NPX; e um perfil de liberação característico de espaços altamente desordenados para AC-AM25/NPX; conforme informações descritas na Tabela 3.

4.4.2 Cálculo dos Coeficientes de Difusão (D)

Em seguida, conforme restrições à aplicação da equação de Higuchi (Equação 1) a 60% das curvas liberação, estas foram ajustadas a este Modelo para obtenção dos valores de k_H e posterior cálculo dos valores dos coeficientes de difusão

pela aplicação da Equação 2. Para tanto, segue descrito na Tabela 20 as espessuras das membranas, requeridas para uso da Equação 2, e os valores dos coeficientes de difusão obtidos.

Tabela 20. Coeficientes de Difusão, em $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, calculados pela constante de Higuchi, k_H , e espessuras das membranas produzidas neste trabalho, em cm.

Amostras	Espessura (cm)	Coeficiente de Difusão ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$)
AC-SM/IBF	$8,45 \times 10^{-3}$	$1,51 \times 10^{-11}$
AC-AM10/IBF	$1,00 \times 10^{-2}$	$9,95 \times 10^{-11}$
AC-AM15/IBF	$1,15 \times 10^{-2}$	$5,06 \times 10^{-10}$
AC-AM25/IBF	$2,90 \times 10^{-2}$	$3,72 \times 10^{-08}$
AC-SM/NPX	$9,92 \times 10^{-3}$	$8,75 \times 10^{-11}$
AC-AM10/NPX	$1,41 \times 10^{-2}$	$1,39 \times 10^{-09}$
AC-AM15/NPX	$2,42 \times 10^{-2}$	$2,20 \times 10^{-08}$
AC-AM25/NPX	$3,52 \times 10^{-2}$	$1,42 \times 10^{-08}$

Fonte: O autor.

Estes resultados dos Coeficientes de Difusão (D) para as membranas contendo IBF produzidas, traduzem os perfis de liberação obtidos ao evidenciar o aumento na velocidade de difusão do fármaco do interior das membranas para o exterior destas, conforme foram realizadas as modificações morfológicas testadas. O mesmo comportamento pode ser observado para as membranas contendo NPX, bem como torna-se evidente que o processo de difusão do fármaco é mais rápido para estas.

5 CONCLUSÃO

O sistema AC/acetona/água empregado neste trabalho para a formação de membranas pelo Método de Evaporação de Solvente permitiu a obtenção de membranas referência com quatro morfologias distintas pela adição de diferentes proporções de NS, bem como de membranas com estas morfologias modificadas pela adição de cada fármaco avaliado. Obtiveram-se morfologias de membranas simétricas densas a assimétricas porosas conforme ficou evidenciado pelas imagens por MEV.

As caracterizações térmicas por TGA e DSC permitiram que fosse observada uma interação P-F semelhante para os fármacos NPX e IBF com o polímero AC e correlacionar os diferentes tempos de liberação obtidos para estes fármacos com as modificações morfológicas produzidas através da influência destes no sistema AC/acetona/água. Portanto, estas interações dos fármacos com o polímero e a morfologia da membrana se mostraram fatores de grande relevância no controle cinético do processo de liberação dos fármacos.

Sendo assim, os perfis de liberação, os mecanismos cinéticos e os coeficientes de difusão obtidos para os fármacos testados a partir das membranas produzidas, demonstraram que as adaptações do Método de Evaporação de Solvente empregadas neste trabalho foram eficientes na produção de matrizes que podem ser aplicadas tanto no tratamento de doenças crônicas (adoção dos sistemas que exibiram uma liberação do tipo prolongada ou sustentada), como a artrite reumatoide, quanto no tratamento de enfermidades agudas (pela escolha dos sistemas que apresentaram uma liberação muito rápida e imediata), como antitérmico ou analgésico.

6 TRABALHOS RESULTANTES DESTA DISSERTAÇÃO

- Artigo submetido:

Avaliação do Perfil de Liberação do Fármaco Ibuprofeno em Membranas Simétricas e Assimétricas de Acetato de Celulose: Efeito da Morfologia. Química Nova.

- Apresentação em Congresso:

Study of the Cellulose Acetate Membranes as Matrix for Ibuprofen Release.

Apresentação em sessão coordenada

8th International Symposium on Natural Polymers and Composites - ISNaPol 2018.

- Manuscrito em desenvolvimento:

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

7 REFERÊNCIAS

- 1 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 ¹H-RMN, **Polímeros**, v. 20, n. 2, p. 85–91, 2010. <https://doi.org/10.1590/s0104-14282010005000017>

- 2 ALVES, J. N. **Produção e caracterização de matrizes modelo de triacetatos de celulose obtidos da palha de milho e diacetato comercial para liberação controlada de Naproxeno. Tese de Doutorado**, Universidade Federal de Uberlândia, 2015, 144p.

- 3 Disponível em:<https://www.eastman.com/Literature_Center/C/CECOAT3150.pdf>. Acesso em 19 de Dez. de 2018.

- 4 BAO, C. Cellulose acetate/plasticizer systems: structure, morphology and dynamics. **Polymers**. Université Claude Bernard - Lyon I, p. 24-27, 2015.

- 5 FERREIRA JÚNIOR, M. F. **Reciclagem química do bagaço de cana-de- açúcar para a produção de membranas assimétricas de diacetato de celulose. Reciclagem química do bagaço de cana-de- açúcar para a produção de membranas assimétricas de diacetato de celulose. Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal de Uberlândia – Programa de Pós-Graduação em Química, Brasil, 2009, 52 p.

- 6 LOEB, S.; SOURIRAJAN, S. Saline Water, **Saline Water Conversion—II Advances in Chemistry; American Chemical Society**, n. 27, 1963. Cap. 7. American Chemical Society: 1963. <https://doi.org/10.1021/ba-1963-0038.ch007>

- 7 ARTHANAREESWARAN, G.; THANIKAIVELAN, P.; SRINIVASN, K.; MOHAN, D.; RAJENDRAN M. Synthesis, characterization and thermal studies on cellulose acetate membranes with additive, **European Polymer Journal**, v. 40, n. 9, p. 2153–2159, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.04.024>

- 8 ALMEIDA, É. V. R. **Valorização da celulose de sisal: uso na preparação de acetatos e de filmes de acetatos de celulose / celulose e quitosana / celulose. Tese de Doutorado**, Universidade de São Paulo - Instituto de Química São Carlos, 2009. <https://doi.org/10.11606/t.75.2009.tde-05072010-104358>

- 9 SALJOUGH, E.; AMIRILARGANI, M.; MOHAMMADI, T. Asymmetric Cellulose Acetate Dialysis Membranes: Synthesis, Characterization and Performance, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 116, p. 2251–2259, 2010. <https://doi.org/10.1002/app.31645>

- 10 ZHANG, XIN-RU, ZHANG, LI-ZHI; LIU, HONG-MEI; PEI, One-step fabrication and analysis of an asymmetric cellulose acetate membrane for heat and moisture recovery,

Journal of Membrane Science, v. 366, n. 1–2, p. 158–165, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2010.09.054>

11 MONTEIRO, D. S. **Reciclagem química do jornal para a produção de membranas de acetato de celulose pelo processo de acetilação homogêneo. Dissertação de mestrado** - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Química, 2007, 76 p.

12 FERREIRA JÚNIOR, M. F.; MUNDIM, E. A. R.; RODRIGUES FILHO, G.; MEIRELES, C. S.; CERQUEIRA, D. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; MARCOLIN, M.; ZENI, M. SEM study of the morphology of asymmetric cellulose acetate membranes produced from recycled agro-industrial residues: Sugarcane bagasse and mango seeds, **Polymer Bulletin**, v. 66, n. 3, p. 377–389, 2011. <https://doi.org/10.1007/s00289-010-0346-2>

13 RIBEIRO, E. A. M.; RODRIGUES FILHO, G.; VIEIRA, J. G.; SOUSA, R. M. F.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; MEIRELES, C. S.; DUARTE, J.; ZENI, M. Caracterização de membranas assimétricas de acetato de celulose produzidas a partir do aproveitamento do resíduo da palha de milho para uso em ultrafiltração, **Química Nova**, v. 37, n. 3, p. 385–391, 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20140070>.

14 MELO, P. G. **Estudo das propriedades físico-químicas de membranas de acetato de celulose/glicerol incorporadas com aditivos de lignina extraída do endocarpo da Macaúba (*Acrocomia aculeata*) e seus derivados modificados quimicamente. Tese de Doutorado**, Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2015, 146 p.

15 Disponível em: <<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/cellulose-acetate-market-1193.html>>. Acesso em 20 de Dez. de 2018.

16 TUNGPRAPA, S.; JANGCHUD, I.; SUPAPHOL, P. Release characteristics of four model drugs from drug-loaded electrospun cellulose acetate fiber mats, **Polymer**, v. 48, n. 17, p. 5030–5041, 2007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2007.06.061>

17 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, n. 1–2, p. 156–168, 2007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.memsci.2007.04.013>

18 TAEPAIBOON, P.; RUNGSARDTHONG, U.; SUPAPHOL, P. Vitamin-loaded electrospun cellulose acetate nanofiber mats as transdermal and dermal therapeutic agents of vitamin A acid and vitamin E, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 2, p. 387–397, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.03.018>

19 NOKHODCHI, A.; MONIN, M. N.; SHOKRI, J. SHAHSAVARI, M.; RASHIDI, A. Factors affecting the release of nifedipine from a swellable elementary osmotic pump,

Drug Delivery, v. 15, n. 1, p. 43–48, 2008.
<https://doi.org/10.1080/10717540701829028>

20 DENG-GUANG YU, XIAO-YAN LI, XIA WANG, WEI CHIAN, YAO-ZU LIAO, YING LI. Zero-order drug release cellulose acetate nanofibers prepared using coaxial electrospinning, **Cellulose**, v. 20, p. 379–389, 2013. <https://doi.org/10.1007/s10570-012-9824-z>

21 NISTA, S. V. G.; D'AVILLA, M. A.; MARTINEZ, E. F.; SILVA, A. S. F.; MEI, L. H. I. Nanostructured membranes based on cellulose acetate obtained by electrospinning. Part II. Controlled release profile and microbiological behavior, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 130, n. 4, p. 2772–2779, 2013. <https://doi.org/10.1002/app.39362>

22 RODRIGUES FILHO, G.; RIBEIRO, S. D.; MEIRELES, C. S.; SILVA, L. G.; RUGGIERO, R.; FERREIRA, M. F.; CERQUEIRA, D. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; ZENI, M.; POLLETO, P. Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymmetric membranes produced from recycled agroindustrial residue: Sugarcane bagasse, **Industrial Crops and Products**, v. 33, n. 3, p. 566–571, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.10.037>.

23 DA CRUZ, A. C.; MEIRELES, C. S.; RIBEIRO, S. D.; RODRIGUES FILHO, G.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; CERQUEIRA, D. A.; ZENI, M.; POLLETO, P. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados, **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 385–389, 2011. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422011000300004>.

24 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**, Universidade Federal de Uberlândia – Programa de Pós-Graduação em Química, Brasil, 2012, 115 p.

25 RIBEIRO, S. D. **Obtenção do Triacetato de Celulose a partir do bagaço de cana de açúcar para revestimento de micropartículas de goma gelana e avaliação do seu perfil de liberação in vitro e da mucoadesão ex vivo. Tese de doutorado**, Universidade Federal de Uberlândia, 2016, 102 p.

26 VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros, **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010. <https://doi.org/10.1590/s0104-14282010005000009>

27 KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery, **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 6, p. 487–497, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.07.004>

28 PEKNY, M. R.; GREENBERG, A. R.; Khare, V.; ZARTMAN, J.; KRANTZ, W. B.; TODD, P. Macrovoid pore formation in dry-cast cellulose acetate membranes:

Buoyancy studies, **Journal of Membrane Science**, v. 205, n. 1–2, p. 11–21, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(02\)00033-9](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(02)00033-9)

29 JUNG, J. T.; KIM, J. F.; WANG, H. H.; NICOLO, E.; DRIOLI, E.; LEE, Y. M. Understanding the non-solvent induced phase separation (NIPS) effect during the fabrication of microporous PVDF membranes via thermally induced phase separation (TIPS), **Journal of Membrane Science**, v. 514, p. 250-263, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2016.04.069>

30 KESTING, R.E. Concerning the microstructure of dry- RO membranes, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 17(6), p. 1771-1785, 1973. <http://doi.org/10.1002/app.1973.070170610>.

31 KUNST, B.; SOURIRAJAN, S., Development and performance of some porous cellulose acetate membranes for reverse osmosis desalination, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 14, n. 1, p. 2559–2568, 1970. <https://doi.org/10.1002/app.1970.070141011>

32 KESHAVARZ, L.; KHANSARY, M. A.; SHIRAZIAN, S. Phase diagram of ternary polymeric solutions containing nonsolvent/solvent/polymer: Theoretical calculation and experimental validation, **Polymer**, v. 73, p. 1-8, 2015. <http://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.07.027>

33 SHOJAIE, S. S.; KRANTZ, W. B.; GREENBERG, A. R. Dense polymer film and membrane formation via the dry-cast process part II. Model validation and morphological studies, **Journal of Membrane Science**, v. 94, n. 1, p. 281-298, 1994. [https://doi.org/10.1016/0376-7388\(93\)E0229-D](https://doi.org/10.1016/0376-7388(93)E0229-D)

34 PHAECHAMUD, T.; CHITRATTHA, S. Pore formation mechanism of porous poly (DL -lactic acid) matrix membrane, **Materials Science & Engineering C**, v. 61, p. 744–752, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.014>

35 ALTINKAYA, S. A.; OZBAS, B. Modeling of asymmetric membrane formation by dry-casting method, **Journal of Membrane Science**, v. 230, n. 1–2, p. 71–89, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2003.10.034>

36 MATSUYAMA, H.; TERAMOTO, M.; UESAKA, T. Membrane formation and structure development by dry-cast process, **Journal of Membrane Science**, v. 135, n. 2, p. 271–288, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(97\)00154-3](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(97)00154-3)

37 NGUYEN, Q. T., ALAOUI, O T.; YANG, H.; MBARECK, C. Dry-cast process for synthetic microporous membranes: Physico-chemical analyses through morphological studies, **Journal of Membrane Science**, v. 358, n. 1–2, p. 13–25, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2010.04.022>

38 LALIA, B. S.; KOCHKODAN, V.; HASHAEIKEH, R.; HILAL, N. A review on membrane fabrication: Structure, properties and performance relationship, **Desalination**, v. 326, p. 77–95, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2013.06.016>

-
- 39 KOOLS, W. F. C. Membrane formation by phase inversion in multicomponent polymer systems. **Mechanisms and morphologies**. Enschede: Universiteit Twente, 192 p, 1998. pág. 1, 64 - 78. [https://doi.org/10.1016/s0958-2118\(98\)90495-5](https://doi.org/10.1016/s0958-2118(98)90495-5)
- 40 BORGES, C. P.; HABERT, A. C.; NOBREGA, R. Processos de separação por membranas, **E-papers**, Rio de Janeiro, p. 17-23, 2006.
- 41 ROUQUEROLT, J.; AVNIR, D.; FAIRBRIDGE, C. W.; EVERETT, D. H.; HAYNES, J. M.; PERNICONE, N.; RAMSAY, J. D. F.; SING, K. S. W.; UNGER, K. K. Recommendations for the characterization of porous solids, **Pure & Applied Chemistry**, v. 66, n. 8, p. 1739–1758, 1994. <https://doi.org/10.1351/pac199466081739>
- 42 LANGER, R.; PEPPAS, A. N. Advances in biomaterials drug delivery and bionanotechnology. **AIChE Journal**, v. 49, n. 12, p. 2290-3006, 2003. <https://doi.org/10.1002/aic.690491202>
- 43 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. <https://doi.org/10.1590/s1516-93322002000400002>
- 44 ALBANEZ, R. **Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leito fluidizado tipo wurster**. **Dissertação de mestrado**, Universidade Estadual de Campinas - Faculdade de Engenharia Química, 2012, 159 p.
- 45 VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. **Boletim Faculdade de Farmácia de Coimbra**, Coimbra, v. 12, n.2, p.17-87, 1988.
- 46 PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 4, 2007. <https://doi.org/10.1590/s1516-93322007000400002>
- 47 LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrófilos, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322005000200003>.
- 48 TAMATIALIS, D. F.; PAPPENBURG, 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. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2007.09.059>

49 National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Database**; CID=3672. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672>. Acesso em: 10 Jun. de 2018.

50 O'NEIL, M.J. (ed.). **O Merck Index - Uma Enciclopédia de Produtos Químicos, Drogas e Biológicos**. 13 ed: Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001, pág. 876.

51 MCEVOY, G.K. (ed.). **AHFS Drug Information 90**. Bethesda, MD: Sociedade Americana de Farmacêuticos Hospitalares, Inc., 1990 (Plus Supplements 1990), p. 1020.

52 Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01050>>. Acesso em: 15 de Jun. de 2018.

53 HITE, M.; FEDERICI, C.; BRUNELLE, A.; TURNER, S., inventores; Scolr Pharma Inc., cessionário. Modified release ibuprofen dosage form. United States patent US 20060068009A1. 29 Set, 2005.

54 National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Database**; CID=156391. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/156391>. Acesso em: 10 de Jun. de 2018.

55 MCEVOY, G.K. (ed.). **AHFS - Drug Information 93**. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, Inc., 1993 (Plus Supplements, 1993)., p. 1188.

56 AMARAL, M. H. A. R. **Modulação da cedência de fármacos efeito das características tecnológicas nos modelos de libertação**. Tese de doutorado, Universidade do Porto - Faculdade de Farmácia, 2003, 297 p.

57 Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00788>>. Acesso em: 12 de Jun. de 2018.

58 GIRON, D., Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335–357, 2002. <https://doi.org/10.1023/a:1016015113795>

59 TITA, B.; LEDETI, I.; BANDUR, G. TITA, D, Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, n. 2, p. 1293–1304, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10973-014-3986-x>

60 GAO, R.; JIN, Y.; YANG, Q. Y.; SUN, B. W.; LIN, J. Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 839–845, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10973-014-4234-0>

61 ATTIA, A. K.; ABDEL-MOETY, M. M.; ABDEL-HAMID, S. G. Thermal analysis study of antihypertensive drug doxazosin mesilate, **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S334–S338, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.08.006>

62 YOSHIDA, M. I.; OLIVEIRA, M. A.; GOMES, E. C. L.; MUSSEL, W. N.; CASTRO, W. V.; SOARES, C. D. V. Thermal characterization of lovastatin in pharmaceutical formulations, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 106, n. 3, p. 657–664, 2011. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1510-0>

63 COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profile, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123–133, 2001. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(01)00095-1)

64 SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Higuchi equation: Derivation, applications, use and misuse, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 418, p. 6–12, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.051>

65 CRANK, J. **The Mathematics of Diffusion**. Bristol: Oxford University Press: 1975, p. 414.

66 PAPADOPOULOU, V.; KOSMIDIS, K.; VLACHOU, M.; MACHERAS, P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 309, n. 1–2, p. 44–50, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.044>

67 BOX, G. E. P.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. **Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis and Model Building**. New York: Wiley, 1978, 653 p. 495. <https://doi.org/10.1177/014662168000400313>

68 AKULA, Pranitha; LAKSHMI, P K, Effect of pH on weakly acidic and basic model drugs and determination of their ex vivo transdermal permeation routes, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–8, 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902018000200070>

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

70 FONSECA, W. T.; SANTOS, R. F.; ALVES, J. N.; RIBEIRO, S. D.; TAKEUCHI, R. M.; SANTOS, A. L. S.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; RODRIGUES FILHO, G; MUÑOZ, R. A. A. Square-Wave Voltammetry as Analytical Tool for Real-Time Study of Controlled Naproxen Releasing from Cellulose Derivative Materials. **Electroanalysis**. v. 27, p. 1 – 9, 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/elan.201500011>

71 MOHSENPOUR, S.; ESMAEILZADEH, F.; SAFEKORDI, A.; TAVAKOLMOGHADAM, M.; REKABDAR, F.; HEMMATI M. The role of thermodynamic parameter on membrane morphology based on phase diagram, **Journal of Molecular Liquids**, v. 224, p. 776–785, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.10.042>

72 KITAK, T.; DUMICIC, A.; PLANINSEK, O.; SIBANC, R.; SRCIC, S. Determination of solubility parameters of ibuprofen and ibuprofen lysinate, **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 21549–21568, 2015. <https://doi.org/10.3390/molecules201219777>

73 **Polymer Data Handbook**. Oxford University Press, 1999, p. 49-55.

74 LUCENA, M. C. C. DE ALENCAR, A. E. V.; MAZZETO, S. E.; SOARES, S. A. The effect of additives on the thermal degradation of cellulose acetate, **Polymer degradation and Stability**, v. 80, n. 1, p. 149–155, 2003. [http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910\(02\)00396-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0141-3910(02)00396-8)

75 FREITAS, R. R. M.; SENNA, A. M.; BOTARO, V. R. Industrial Crops & Products Influence of degree of substitution on thermal dynamic mechanical and physicochemical properties of cellulose acetate, **Industrial Crops & Products**, v. 109, n. September, p. 452–458, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.08.062>

76 GLASSER, W. G.; SAMARANAYAKE G.; DUMAY, M.; DAVE, V. Novel cellulose derivatives. III. Thermal analysis of mixed esters with butyric and hexanoic acid. **Journal of Polymer Science: Part B Polymer Physics**, v. 33, 2045-2054, 1995. <https://doi.org/10.1002/polb.1995.090331406>

77 SPERLING, L. H. **Introduction to Physical Polymer Science**, 4 ed, Wiley: New Jersey, 2006; Cap. 4, 6 e 8, p 172-408.

78 AMBULUDI, S. L.; PANIZZA, M.; OTURAN, N.; ÖZCAN, A.; OTURAN, M. A. Kinetic behavior of anti-inflammatory drug ibuprofen in aqueous medium during its degradation by electrochemical advanced oxidation. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20(4), p. 2381–2389. 2013. <https://doi.org/10.1007/s11356-012-1123-6>

79 LIMA, A. B.; FARIA, E. O.; MONTES, R. H. O.; CUNHA, R. R.; RICHTER, E. M.; MUNOZ, R. A. A.; SANTOS, W. T. P. Electrochemical Oxidation of Ibuprofen and Its Voltammetric Determination at a Boron-Doped Diamond Electrode. **Electroanalysis**. v. 25, n. 7, p. 1585 – 1588, 2013. <https://doi.org/10.1002/elan.201300014>.

80 MONTES, R. H. O. **Efeito do Tamanho de Nanotubos de Carbono de Paredes Múltiplas em Sensores Eletroquímicos para Moléculas de Interesse Farmacêutico**. Tese de Doutorado, Instituto de Química. Universidade Federal de Uberlândia, 2015, 152 p.

81 MONTES, R. H. O.; LIMA, A. P.; CUNHA, R. R.; GUEDES, T. J.; SANTOS, W. T. P.; NOSSOL, E.; RICHTER, E. M.; MUNOZ, R. A. A. Exploring Multiwalled Carbon Nanotubes for Naproxen Detection. **Electroanalysis**, v. 26, p. 1449 – 1453, 2014. <https://doi.org/10.1002/elan.201400113>

82 BOSCA F.; MARTINEZ-MANEZ, R.; MIRANDA, M. A.; PRIMO, J.; SOTO, J.; VANO, L. Oxidative decarboxylation of naproxen, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81(5), 479-482, 1992. <https://doi.org/10.1002/jps.2600810519>