

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

LEANDRO DE OLIVEIRA SILVA

**ESTUDO DE MEMBRANAS À BASE DE ACETATO DE
CELULOSE COM MORFOLOGIA CONTROLADA PARA
LIBERAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAMPO MOURÃO

2016

LEANDRO DE OLIVEIRA SILVA

**ESTUDO DE MEMBRANAS À BASE DE ACETATO DE
CELULOSE COM MORFOLOGIA CONTROLADA PARA
LIBERAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2, do Curso de Licenciatura em Química do Departamento Acadêmico de Química – DAQUI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Ms. Adriano Lopes Romero
Co-orientadora: Profa. Dra. Rafaelle B. Romero

CAMPO MOURÃO

2016



TERMO DE APROVAÇÃO

ESTUDO DE MEMBRANAS À BASE DE ACETATO DE CELULOSE COM MORFOLOGIA CONTROLADA PARA LIBERAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS

por

LEANDRO DE OLIVEIRA SILVA

Este trabalho foi apresentado em 22 de novembro de 2016 como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Química. O Candidato foi argüido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação a Banca Examinadora considerou o trabalho (APROVADO).

Prof^a. Dr^a. Estela Dos Reis Crespan
(UTFPR)

Prof^a. Dr^a. Daniela Aline Barancelli
(UTFPR)

Prof^a. Dr^a. Rafaelle Bonzanini
Romero

Prof. Ms. Adriano Lopes Romero
(UTFPR)

Para minha família, que tornou a chegada até aqui possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Otelirio e Neusa, e meus irmãos Sandro e Leomar que mesmo com toda a distancia sempre estiveram presentes me apoiando.

A minha orientadora Rafaelle B. Romero que desde 2013 me dá apoio em assuntos relacionados ao laboratório como outros, que mesmo ficando algumas vezes brava comigo (com toda razão), nunca desistiu de mim, e nesta última etapa ela passou a ser co-orientadora, por um motivo muito especial, a chegada de mais um membro à família.

Ao meu novo orientador Adriano Romero que aceitou me orientar mesmo com o pedido sendo feito de última hora.

Aos amigos maravilhosos que conheci nesta cidade e de alguma forma acabaram se tornando muito importantes em minha vida, como se fossem parte da família, tinha almoço aos domingos, filmes, festa de aniversário, despedidas e confraternizações, Renan, Fernando, Tulio, Stephanie, Thais Ana Caroline, Mirele, João Pedro, João Luiz, Julia, Karin, Roberta, Deisiane, e outros que com certeza acabei esquecendo, mas não são menos importantes.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná pela oportunidade.

"O insucesso é apenas uma oportunidade para recomeçar com mais inteligência."

Henry Ford.

RESUMO

SILVA, Leandro O. Estudo de Membranas à Base de Acetato de Celulose com Morfologia Controlada para Liberação de Anti-inflamatórios. 2016. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Licenciatura em Química). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2016.

A seleção de polímeros para compor um sistema de liberação controlada deve levar em consideração o tipo de liberação e o tipo de fármaco. No que se refere à administração transdérmica, o polímero selecionado deve, ainda, possuir certa permeabilidade, para que o fármaco alojado possa facilmente migrar do sistema de liberação para a pele. Entre os sistemas de liberação estudados as membranas podem ser uma alternativa viável, uma vez que são barreiras semipermeáveis, onde a liberação ou retenção de fármacos depende principalmente do tamanho dos poros da membrana e do tamanho da molécula do fármaco. No contexto apresentado este trabalho teve como objetivo investigar a influência da morfologia das membranas de acetato de celulose (AC) na liberação de ácido acetilsalicílico (AAS) e Paracetamol (PCT). As membranas de Acetato de Celulose foram preparadas, pelo método casting, utilizando como solvente acetona, diclorometano e misturas de solventes (acetona/água e diclorometano/água). A liberação do princípio ativo das diferentes membranas, foi realizada em soluções de simulação com pH 6,8; 8,0 e 2,0 sob agitação constante, à 37 °C. Alíquotas foram recolhidas, em intervalos de tempo, e as leituras de absorção foram realizadas em um espectrofotômetro UV-Vis. Para as membranas preparadas com as misturas de solventes, notou-se uma liberação mais acentuada nos primeiros minutos quando comparada as membranas preparadas com os solventes puros. Estas matrizes apresentaram uma liberação máxima em aproximadamente 36 h, tempo relativamente grande quando comparado ao método de liberação convencional. É possível observar que, para as membranas de AC preparadas com mistura de solventes, a liberação do fármaco ocorre de forma mais acentuada no início, isso pode ser justificado pelo grau de porosidade observado nessas membranas, que facilitam a permeação do princípio ativo. Conclui-se que, membranas de AC possuem potencial para serem utilizadas como sistemas de liberação controlada de fármacos, o que justifica a continuidade desse estudo para verificar sua eficácia *in vivo*.

Palavras Chave: Liberação controlada; Membranas de acetato de celulose; Ácido Acetilsalicílico; Paracetamol.

ABSTRACT

SILVA, Leandro O. Study of Cellulose Acetate Based Membranes with Controlled Morphology for Anti-Inflammatory Drugs Release. 2016. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Licenciatura em Química). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2016.

The selection of polymers to compose a controlled release system should take into account the type of release and the type of drug. Regarding transdermal drug delivery, the polymer selected should also have certain permeability so that the enclosed drug can readily migrate from the delivery system to the skin. Among the release systems studied, membranes can be a viable alternative once they are semipermeable barriers, where the release or retention of drugs depends mainly on the size of the membrane pores and the size of the drug molecule. Within the presented context, the aim of this study was to investigate the influence of the cellulose acetate (CA) membrane morphology on the release of acetylsalicylic acid (ASA) and Paracetamol (PCT). CA membranes were prepared by the casting method using acetone, dichloromethane and solvent mixtures (acetone / water and dichloromethane / water) as solvent. The release of the active principle from different membranes was carried out in a solution with pH 6.8; 8.0 and 2.0 under constant stirring at 37 ° C. Aliquots were collected at specific time intervals, and absorption readings were performed on an UV-Vis spectrophotometer. For the membranes prepared with the solvent mixtures, a more accentuated release was noticed in the first minutes when compared to the membranes prepared with the pure solvents. These matrices showed a maximum release in approximately 36 hours, a relatively long time when compared to the conventional release method. It is possible to observe that, for CA membranes prepared with solvent mixture, the drug release occurs more strongly at the beginning, this can be justified by the degree of porosity observed in these membranes, which facilitates the permeation of the active principle. It is concluded that CA membranes have the potential to be used as controlled drug delivery systems, which justifies the continuity of this study so the effectiveness *in vivo* can be verified.

Keywords: Controlled release; Membranes of cellulose acetate; Acetylsalicylic acid; Paracetamol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sequência de processos envolvidos na liberação de um fármaco.....	15
Figura 2: Diferença da variação de concentração plasmática efetiva em função do tempo entre sistemas convencionais e de liberação controlada.....	17
Figura 3: Representação esquemática da unidade estrutural do triacetato de celulose.	21
Figura 4: (a) Representação das interações intra- e intermoleculares no CA e (b) estrutura da rede do agregado..	22
Figura 5: (a) Polímero em solução, (b) e (c) aproximação e associação das cadeias e (d) regiões entrelaçadas e cadeias associadas.....	23
Figura 6: Morfologias das membranas densas e porosas comumente observadas em membranas comerciais.....	24
Figura 7: Fotografia das Membranas de CA: (a) CA-A, (b) CA-A/W, (c) CA/PCT-A, (d) CA/PCT-A/W, (e) CA/AAS-A e (f) CA/AAS-A/W.	33
Figura 8: Fotografia das Membranas de CA: (a) CA-DCM, (b) CA-DCM/W, (c) CA/PCT-DCM, (d) CA/PCT- DCM/W, (e) CA/AAS-DCM e (f) CA/AAS-DCM/W.....	34
Figura 9: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com solvente acetona.....	36
Figura 10: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com mistura de solvente acetona/água..	36
Figura 11: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com solvente acetona.....	36
Figura 12: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com mistura de solvente acetona/água..	37
Figura 13: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com diclorometano.	37
Figura 14: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com mistura de solvente diclorometano/água.	37
Figura 15: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com diclorometano.....	38
Figura 16: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com mistura de solvente diclorometano/água.....	38
Figura 17: Espectro de absorbância em função do comprimento de onda do paracetamol.....	39
Figura 18: Curva de calibração do paracetamol ($\lambda = 307$ nm).....	39
Figura 19: Curvas de liberação do paracetamol das membranas utilizando como solvente acetona e a mistura de solvente acetona/água, obtidas em fluido de simulação intestinal e estomacal. Inset: Ampliação da região inicial de liberação.....	40
Figura 20: Curvas de liberação do paracetamol das membranas utilizando como solvente acetona, mistura de solvente acetona/água, diclorometano e mistura de solvente diclorometano/água, obtidas em fluido de simulação pele. Inset: Ampliação da região inicial de liberação... ..	41
Figura 21: Curvas de liberação do paracetamol das membranas utilizando como solvente diclorometano e a mistura de solvente diclorometano/água, obtidas	

em fluído de simulação intestinal e estomacal. Inset: Ampliação da região inicial de liberação..	42
Figura 22: Curva de calibração do Ácido Acetilsalicílico ($\lambda = 280 \text{ nm}$)..	43
Figura 23: Curvas de liberação do ácido acetilsalicílico das membranas utilizando como solvente acetona, mistura de solvente acetona/água, diclorometano e mistura de solvente diclorometano/água, obtidas em fluído de simulação pele. Inset: Ampliação da região inicial de liberação.	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A	Acetona
AINEs	Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais
AAS	Ácido acetilsalicílico
A/W	Acetona e Água
CA	Acetato de Celulose
CAB	Acetato butirato de Celulose
CAP	Acetato propionato de Celulose
CMCAB	Acetato butirato de carboximetilcelulose
DCM	Diclorometano
DCM/W	Diclorometano e Água
SB	Substâncias Bioativas
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
PCT	Paracetamol
pH	potencial hidrogeniônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO TEÓRICA	14
2.1 SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO	14
2.1.1 Sistema Convencional	14
2.1.2 Sistema de Liberação Controlada	16
2.1.3 Vias de Administração	17
2.2 ACETATO DE CELULOSE	19
2.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS	25
3 OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 PREPARAÇÃO DE MEMBRANA A BASE DE ACETATO DE CELULOSE	28
4.2 PREPARO DOS FLUÍDOS	29
4.2.1 Fluído de Simulação Gástrica	29
4.2.2 Fluído de Simulação Intestinal	30
4.2.3 Fluído de Simulação da Pele	30
4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS	30
4.3.1 Caracterização Morfológica	30
4.3.2 Liberação Controlada	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DAS MEMBRANAS	33
5.2 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o estudo para a criação de novos meios de transporte de fármacos vem ganhando bastante atenção, uma vez que estes podem ser de extrema importância na escolha do princípio ativo a ser administrado. Essa importância deve-se ao fato do meio de transporte ser capaz de diminuir algumas das limitações existentes dos fármacos, tais como aumento da toxicidade de acordo com o aumento de doses administradas ou metabolismo do princípio ativo, tornando-o inviável para algumas vias de administração (HENRIQUE, 2006; AULTON, 2005).

Igual destaque é dado na busca por sistemas que atuem na liberação de fármacos, durante longos períodos, em sítio-ativos específicos no organismo. Esses sistemas diminuem a perda de princípio ativo por dispersão no organismo, assim como a metabolização e eliminação dos mesmos antes da chegada ao sítio-ativo desejado (ANSEL et al., 2000).

Os sistemas para liberação de fármacos podem ser utilizados nas diferentes vias de administração (oral, nasal, retal, sublingual e cutânea). Entre estas vias, a via de administração cutânea tem sido alvo de diversos estudos farmacêuticos visando o desenvolvimento de sistemas transdérmicos para a liberação controlada de fármacos (SAWAMURA & FRANCO, 2004). A qual consiste em aplicar uma fórmula farmacêutica contida em uma matriz polimérica sobre a pele, com consequente liberação do fármaco, obtendo deste modo uma permeação cutânea mais profunda, chegando até a corrente sanguínea para uma ação local ou sistêmica (MARTINS & VEIGA, 2002).

Os sistemas de liberação controlada que fazem parte de um grupo denominado de sistemas matriciais têm merecido destaque nos últimos anos. Compreendem formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão, ou intumescimento, a partir das quais, a liberação do princípio ativo, que se encontra homogeneamente disperso ou dissolvido na matriz inerte, é prolongada ou controlada (VEIGA, 1988; AKALA, 2005).

A utilização de sistemas matriciais constituídos por polímeros intumescíveis é interessante ao desenvolvimento de novos meios de transporte e liberação, uma vez que a mesma possui devido a inúmeras vantagens, como a capacidade de incorporação de altas concentrações de fármaco, baixo custo, produção que recorre

a equipamentos e técnicas convencionais, além da obtenção de perfis de liberação do fármaco constantes e reprodutíveis (LOPES et al., 2005; ÇELEBI, UNLU, 1999).

A utilização de polímeros biodegradáveis vem ganhando destaque, pelo grande apelo ambiental que vivemos, e também pela facilidade de encontrá-los na natureza. Entre eles está a celulose, um polímero de grande abundância na natureza (MEIRA, 2012; OLIVEIRA; LIMA, 2006).

Os polímeros podem atuar na liberação de agentes ativos controlando a difusão destes através da matriz polimérica. Para atingir índices de liberação adequados é importante conhecer as propriedades físico-químicas tanto do agente ativo como do polímero. Portanto, a escolha dos polímeros que formam a matriz dos filmes para a liberação controlada deve levar em consideração o tipo de liberação assim como o tipo de fármaco que vai ser estudado. O polímero escolhido tem que possuir certa permeabilidade, para que o fármaco alojado possa facilmente migrar da matriz para a pele.

No cenário apresentado, as membranas podem ser uma alternativa viável, uma vez que são barreiras semipermeáveis, na qual a liberação ou retenção de moléculas depende principalmente do tamanho dos poros da membrana e do tamanho da molécula de interesse. Os fármacos que apresentam moléculas maiores ficam presos na membrana de forma definitiva ou apenas atrasa a passagem para o meio, ocorrendo assim uma liberação controlada.

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo a obtenção e caracterização de membranas à base de acetato de celulose com morfologia controlada e o estudo da potencialidade destas membranas para a liberação controlada de fármacos.

2 REVISÃO TEÓRICA

2.1 SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

2.1.1 Sistema Convencional

O sistema convencional (SC) de administração de fármaco é caracterizado por apresentar liberação imediata do fármaco, é de fácil preparação, possui pouca interferência na forma de liberação, servindo apenas como suporte ao princípio ativo. Neste modelo o sistema é concebido de forma a favorecer a liberação utilizando excipientes muito hidrossolúveis e/ou desagregantes aumentando assim a velocidade de liberação (AMARAL, 2003). Para contornar este problema é possível utilizar um polímero como recobrimento, que retarde o início da liberação do princípio ativo, modificando assim somente o tempo de início sem alterar a velocidade de liberação (AMARAL, 2003).

“A absorção do fármaco e, por conseguinte, a sua biodisponibilidade dependem das características de liberação da forma farmacêutica que o veicula, da velocidade de dissolução e das características de permeabilidade das membranas fisiológicas. Como se pode prever no caso dos fármacos pouco solúveis, a dissolução é um dos fatores mais importantes para a biodisponibilidade. A força motriz para a dissolução é a diferença entre a solubilidade do fármaco à saturação na camada de difusão que rodeia as partículas sólidas e a concentração do fármaco no seio da solução, de acordo com a teoria da dissolução de Nernst e Brunner.” (AMARAL, 2003).

Como mostra a citação acima, o tempo para que o princípio ativo chegue ao sangue não depende apenas de sua velocidade de absorção, mas de um conjunto de fatores que tem que ser levados em consideração para que se consiga adequar o sistema ao tempo próximo do desejado. Este conceito é sintetizado na **Figura 1**.

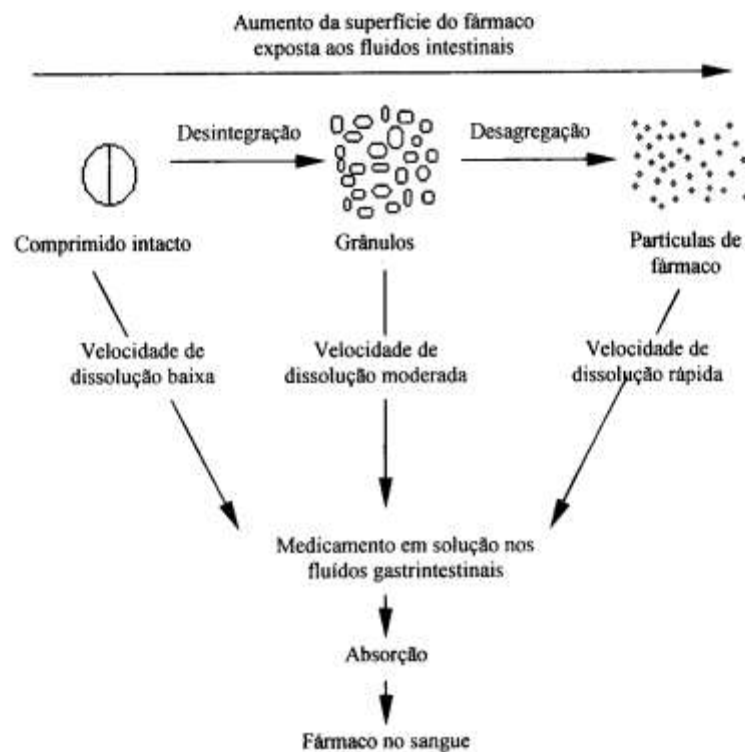


Figura 1: Sequência de processos envolvidos na liberação de um fármaco.
Fonte: AMARAL, 2003.

Esse sistema possui grande importância para a indústria farmacêutica, apesar de limitações como a dificuldade para atingir a biodisponibilidade necessária para que a substância seja efetiva (nos casos de substâncias pouco solúveis), apresenta liberação e absorção muito rápida que pode elevar as concentrações do princípio ativo no sangue a ponto de ser tóxico, ou ainda por não proteger o princípio ativo que pode sofrer alterações com a mudança de pH, tornando-se ineficaz (PEZZINI et al., 2007).

Além disso, após a administração, o princípio ativo atravessa as barreiras fisiológicas por diferentes caminhos, podendo sofrer degradação ao ter contato com fluidos biológicos e atingir outros órgãos, assim diminuindo sua dosagem inicial até que chegue ao local desejado, podendo causar ainda efeitos colaterais.

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

2.1.2 Sistema de Liberação Controlada

Sistemas de liberação controlada (SLC) tem como objetivo principal o controle da concentração de fármacos para que o benefício clínico da administração destes seja maximizado e os efeitos adversos minimizados.

Há uma variedade de termos usados para designar estes medicamentos, tais como medicamentos de liberação controlada, sustentada, lenta ou prolongada. Estes fármacos são aplicados a formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos adequados por período de tempo prolongado (PEZZINI et al., 2007; VEIGA, 1988).

Medicamentos de liberação controlada promovem uma liberação inicial do fármaco, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica e a manutenção da concentração plasmática do fármaco constante durante um maior tempo que o medicamento convencional (AULTON, 2005; VEIGA, 1988).

Desta forma, esses sistemas apresentam, em relação aos medicamentos convencionais, apresentam redução das oscilações plasmáticas das concentrações do fármaco, redução na frequência da baixa probabilidade de ocorrência de picos de concentração plasmáticas do fármaco (LYRA et al., 2007; ANSEL et al., 2000; MORITA et al., 2000).

Nos últimos anos, a utilização e descoberta de novos materiais para dispositivos de liberação de fármacos tornou-se mais relevante. Materiais sintéticos e principalmente polímeros naturais têm sido cada vez mais estudados (CASAS et al., 2009).

Baseando-se na estrutura dos sistemas de liberação de fármacos podemos classifica-los como sistemas matriciais, sistemas reservatórios ou sistema misto, onde o núcleo matricial encontra-se revestido (LOPES et al., 2005).

Nos sistemas matriciais, o fármaco pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica e na sua liberação estão envolvidos processos físicos e químicos, incluindo penetração de líquido na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, erosão do polímero ou uma combinação dos mecanismos (LYRA et al., 2007). Nos sistemas reservatórios, a liberação do fármaco é controlada por uma membrana microporosa ou semipermeável.

Para que haja melhora no sistema de liberação controlada é necessária a seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão-alvo. Dentre as várias opções, os polímeros demonstram ser agentes versáteis e promissores para exercer tal função (LOPES et al., 2005).



Figura 2: Diferença da variação de concentração plasmática efetiva em função do tempo entre sistemas convencionais e de liberação controlada.

Fonte: Adaptado de Azevedo, (2005, p.5).

Sistemas de liberação controlada têm como principal vantagem a manutenção da concentração do princípio ativo no plasma sanguíneo conforme pode ser observado na **Figura 2**. É possível perceber que o método de liberação controlada mantém-se constante dentro da faixa terapêutica, prevenindo assim um dos principais problemas da liberação convencional que é uma possível carga tóxica ao longo da administração das doses.

2.1.3 Vias de Administração

Os fármacos podem ser absorvidos em diferentes localidades do organismo, e com isso temos diferentes vias de administração, onde as mais comuns são a via oral, nasal, retal, sublingual, intravenosa e cutânea. A seguir será detalhado algumas destas vias.

Oral: É a via mais comum de administração, no entanto, pelo longo trajeto que o fármaco percorre pode sofrer modificações devido as diferenças de pH que se encontram no caminho e também as enzimas digestivas que podem alterar o princípio ativo ou até mesmo destruí-lo. Esta via é uma das mais utilizadas devido a seu fácil acesso, é a mais segura e econômica.

Sublingual: A colocação sob a língua permite ao fármaco difundir-se para a trama capilar mucosa e assim passar diretamente para a circulação sistêmica. A administração de um agente por esta via tem a vantagem de que o fármaco não passa pelo intestino e fígado, não sendo inativado pelo metabolismo.

Intravascular: Para fármacos onde a administração oral é inviável, a via mais utilizada é a intravenosa. Por ser administrada diretamente na corrente sanguínea ele não sofre metabolismo e é de fácil controle de concentração no plasma sanguíneo.

Intramuscular: Os fármacos administrados intramuscularmente podem ser soluções aquosas ou preparações de depósito especiais - em geral uma suspensão do fármaco em veículo não-aquoso, tal como etileno-glicol ou óleo de amendoim. A absorção de fármaco em solução aquosa é rápida, enquanto a de preparação de depósito é lenta. A medida que o veículo se difunde, deixando o músculo o fármaco precipita no local da injeção. O fármaco então se dissolve lentamente, fornecendo dose sustentada por um período de tempo prolongado.

Subcutânea: Via utilizada principalmente para administração de fármacos que causam irritação no tecido. Esta via de administração fornece uma absorção mais lenta do fármaco podendo assim diminuir os riscos de uma superdosagem.

Inalatória: Utilizada com fármacos na forma de gases ou aerossol, é uma via de rápido efeito, pois o fármaco entra em contato com uma grande área de mucosas e também com o pulmão. Geralmente é utilizada para fármacos com propriedades que melhoram os problemas respiratórios.

Intratecal/Intravascular: É necessário por vezes introduzir o fármaco diretamente no líquido céfalo-raquidiano (LCR), como o metotrexato no tratamento da leucemia linfocítica aguda.

Tópica ou Transdérmica: A aplicação tópica é usada quando se deseja efeito local. O grau de absorção depende da lipossolubilidade da droga. Pele abrasada ou queimada pelo sol pode absorver mais droga do que a pele intacta.

Os fármacos que são administrados por via transdérmica, muitas vezes possuem um efeito no local em que foram aplicados, e estudos têm mostrado que essa via é muito promissora, pois possibilita uma passagem mais rápida do fármaco para o plasma. A concentração plasmática do fármaco varia com o tempo, e a biodisponibilidade (dose do fármaco não alterada que atinge a circulação sistêmica) varia conforme a via de administração, e por esses e por outros motivos, a liberação controlada de fármacos vem sendo amplamente estudada (PEREIRA, 2007).

Esta via vem ganhando bastante visibilidade com os adesivos transdérmicos que liberam nicotina (para os fumantes) e analgésicos que aliviam a dor local. A velocidade de absorção varia dependendo das características da pele e do local de aplicação do adesivo, esta via é utilizada para um fornecimento contínuo do fármaco sem a necessidade do paciente ficar fazendo a ingestão de pílulas (ALVES, 2016).

2.2 ACETATO DE CELULOSE

A natureza dos polímeros empregados em sistemas de liberação de fármacos influencia significativamente no tamanho e no perfil de liberação do sistema. Observa-se um crescente interesse sobre o uso de polímeros biodegradáveis na aplicação como sistemas de liberação, principalmente por apresentarem biodisponibilidade, biocompatibilidade serem biodegradáveis.

A biodegradabilidade do polímero utilizado é também um atributo bastante explorado pelas indústrias, pois é muito interessante que o material após ter cumprido sua função desapareça sem a necessidade de intervenção (VILLANOVA et al., 2010).

Dentre os polímeros de origem natural, ou biopolímeros, pode-se afirmar que os polissacarídeos são os que vêm apresentando maior aplicação na área médica e de engenharia de tecidos. Exemplos desses materiais são a quitosana, o alginato, a xantana, a pectina, a celulose, a dextrina, o ácido hialurônico, a galactomanana, a carragena, a agarose, a gelana, a goma guar, a heparina e o amido (BUENO et al., 2015).

A celulose é a mais abundante entre os polímeros naturais, sendo considerada um substituto potencial dos atuais termoplásticos a base de petróleo. Além disso, a celulose apresenta grupos hidroxila em sua cadeia, que podem ser esterificados, dando origem aos ésteres de celulose: acetato de celulose (CA), acetato propionato de celulose (CAP), acetato butirato de celulose (CAB) e acetato butirato de carboximetilcelulose (CMCAB).

Estes polímeros são comercialmente importantes por serem renováveis, recicláveis e potencialmente biodegradáveis (BALSER et al., 1986), podendo ser utilizados em várias aplicações na forma de filmes, fibras e membranas.

Dentre os ésteres de celulose, o acetato de celulose se destaca industrialmente por ser empregado em diversas aplicações, como por exemplo: filtros, membranas, filmes para embalagens, fitas adesivas, filmes de recobrimento para produtos de papel e de plásticos, fios e tecidos, como isolante elétrico, como aditivos em tintas e na formulação de sistemas para liberação de fármacos.

Além disso, o espectro de aplicações do acetato de celulose o torna comercialmente viável, devido, principalmente à sua baixa toxicidade, alta estabilidade térmica, elevada rigidez, elevada permeação à água, compatibilidade com uma série de agentes ativos e habilidade para a formação de micro e nanopartículas e membranas (EDGAR, 2007).

O acetato de celulose exhibe comportamento de solubilidade diferenciado, dependendo do grau de substituição (DS), isto é, do número médio de grupos acetila por unidade de repetição, que pode variar de 1 até 3, para a celulose completamente substituída. Uma representação esquemática da estrutura do acetato de celulose é mostrada na **Figura 3**.

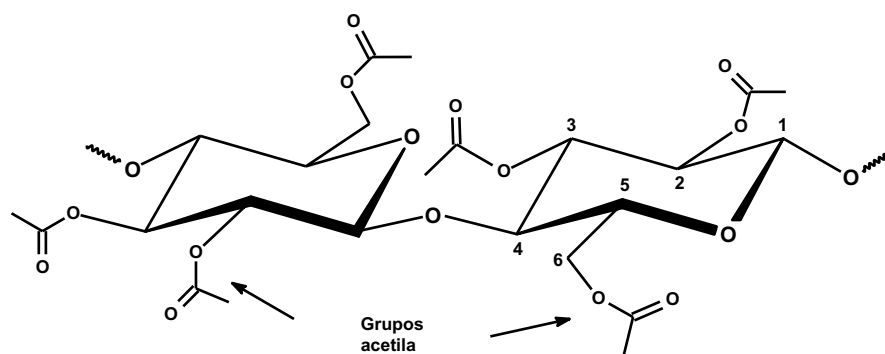


Figura 3: Representação esquemática da unidade estrutural do triacetato de celulose.
Fonte: Autoria Própria.

A presença de grupos acetila e hidroxila na cadeia fazem com que o acetato de celulose apresente dissolução influenciada pela afinidade do solvente com grupos funcionais específicos na cadeia polimérica. A **Tabela 1** apresenta a solubilidade do acetato de celulose com diferentes graus de substituição, observa-se que para este polímero com Grau de substituição entre 0,5 e 1 no qual predominam grupos hidroxila é solúvel em soluções aquosas, e com grau de substituição > 1 no qual as interações com o grupo acetila não mais predominantes tende a ser insolúvel em meio aquoso, mas solúvel na maioria dos solventes orgânicos (FUCHS, 1989).

Tabela 1. Solubilidade do acetato de celulose com diferentes graus de substituição (DS).

DS	Insolúvel	Solúvel
2,8 - 3,0	água	clorofórmio
2,5 - 2,7	água	tetrahidrofurano, ácido acético
2,2 - 2,4	diclorometano	acetona
1,2 - 1,8	acetona	2-metoxietanol
0,6 - 0,9	2-metóximetanol	água
$< 0,6$	água	ácido trifluoracético

Fonte: FUCHS, (1989).

A solubilidade do CA depende das características das cadeias de CA (composição química, estrutura, polaridade, distribuição da massa molar e características morfológicas), assim como do tipo e das propriedades físicas do solvente. Os solventes podem ser classificados em dois grupos: solventes básicos

ou receptores de próton (cetonas, ésteres, bases heterocíclicas), que interagem primeiramente com grupos hidroxila do CA, e solventes ácidos ou doadores de próton (cresóis, hidrocarbonetos clorados, ácido fórmico), que interagem com grupos acetila do CA (SCHULZ et al., 2000).

A presença de grupos acetila e hidroxila promove fortes interações intra- e intermoleculares no CA, particularmente por ligação de hidrogênio, como ilustra a **Figura 4**. As ligações de hidrogênio entre unidades estruturais vizinhas na cadeia conferem acentuada rigidez às moléculas, sendo que a quebra parcial dessas ligações é a condição necessária para a dissolução do CA. Entretanto, mesmo em um bom solvente, as cadeias de CA nunca estão no estado molecular completamente disperso, mas em associações moleculares complexas, que dependem da extensão da força e da quantidade de interações intra- e intermoleculares. Appaw et al. (2007) postularam que o equilíbrio dessas interações leva à formação de agregados uniformes de CA. A **Figura 5** mostra de maneira simplificada a formação desses agregados. Com a evaporação do solvente as cadeias de CA se aproximam e interagem entre si, podendo levar à formação de regiões com cadeias de polímero entrelaçadas e associadas (**Figura 5(d)**). Além disso, a formação destes agregados vai influenciar a formação e morfologia das membranas.

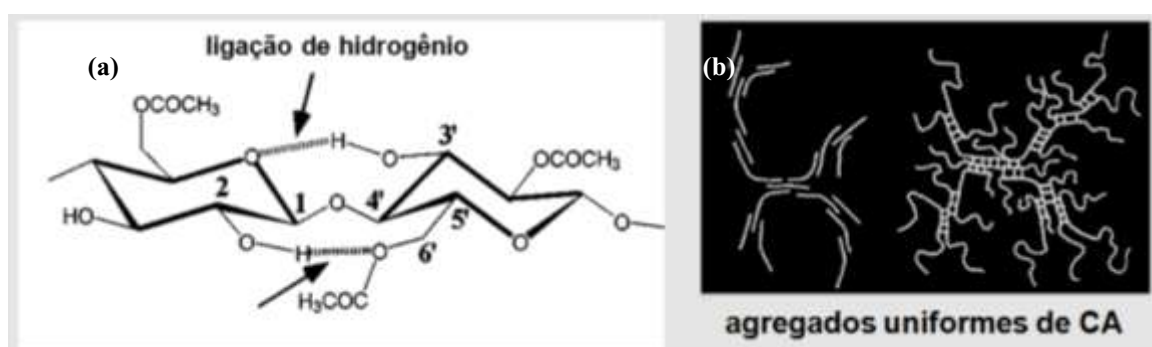


Figura 4: (a) Representação das interações intra-moleculares no CA e (b) estrutura da rede do agregado.

Fonte: SCHULZ et al., 2000.

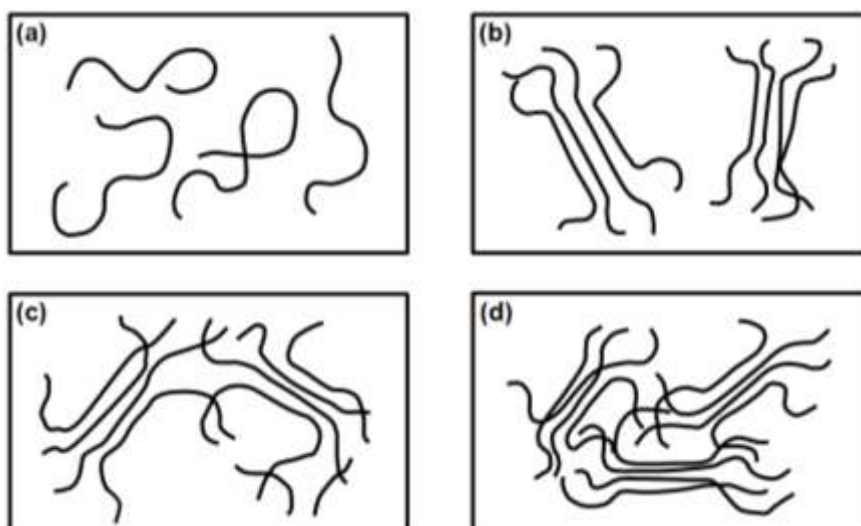


Figura 5: (a) Polímero em solução, (b) e (c) aproximação e associação das cadeias e (d) regiões entrelaçadas e cadeias associadas.
 Fonte: SCHULZ et al., 2000.

Os filmes de CA também podem ser obtidos na forma de filmes porosos (membranas) ou fibras porosas para serem aplicados no processo de osmose reversa para a purificação de água salobra, purificação do sangue (hemodiálise), bem como na indústria de alimentos para a purificação de sucos de fruta e liberação controlada de fármacos (MEIRELES, 2007).

De um modo geral as membranas podem ser classificadas em duas categorias, densas e porosas. A **Figura 6** ilustra as morfologias mais comumente observadas em membranas comerciais. Tanto as membranas densas como as porosas podem ser isotrópicas ou anisotrópicas, ou seja, podem ou não apresentar as mesmas características morfológicas ao longo de sua espessura. As membranas anisotrópicas caracterizam-se por uma região superior muito fina (de cerca de $1 \mu\text{m}$ de espessura), mais fechada (com poros ou não) suportada em uma estrutura porosa. Quando ambas as regiões são constituídas por um único material, a membrana é do tipo anisotrópica integral. Caso materiais diferentes sejam empregados no preparo de cada região, a membrana será do tipo anisotrópica composta (DALLAN, 2005).

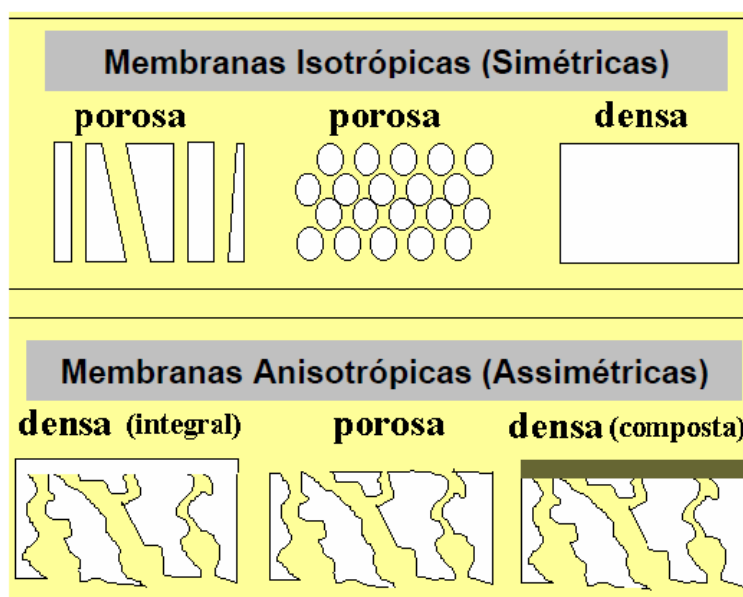


Figura 6: Morfologias densas e porosas comumente observadas em membranas comerciais.
Fonte: DALLAN, 2005.

A membrana porosa limita a passagem das moléculas permeadas pelo tamanho dos poros. Na membrana densa as moléculas a serem permeadas difundem através da membrana, onde primeiramente há a adsorção na superfície, seguida da difusão através da membrana e dissolução na superfície do permeado.

As membranas simétricas podem ser formadas a partir do espalhamento de uma solução polimérica, seguido da evaporação da mesma (método *casting*). Já as membranas assimétricas são produzidas a partir da inversão de fases. Nesse processo, um polímero é dissolvido em um solvente adequado e a solução é espalhada formando um filme de espessura uniforme. A inversão se inicia pela desestabilização da solução por indução de supersaturação tornando-se termodinamicamente instável dando origem a duas fases líquidas, uma rica e uma pobre em polímero. Na formação da membrana, a fase rica em polímero dá origem à estrutura da membrana enquanto a fase pobre dá origem aos poros (MEIRELES, 2007).

2.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS

O uso abusivo e inadequado de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), tais como paracetamol e ácido acetilsalicílico, podem causar efeitos indesejáveis no organismo do indivíduo, visto que estes são medicamentos comercializados em drogarias sem prescrição médica.

Esses medicamentos são utilizados também como analgésico e antipiréticos. No entanto, não há uma preocupação por parte dos usuários quanto aos seus efeitos toxicológicos, que muitas vezes passam despercebidos ou até sem nenhum cuidado específico. Em casos de superdosagem, pode levar a efeitos tóxicos potenciais ocasionando encefalopatia hepática, falência hepática, e até mesmo a morte do indivíduo. (CALLAI, 2007; FATAH et al, 2005)

O paracetamol, amplamente utilizado no Brasil, apresenta uma baixa atividade anti-inflamatória, tem provada eficácia clínica no alívio temporário de dores leves a moderadas associadas a resfriado comum, dor de cabeça, dor de dente, dores musculares, dor nas costas, dores leves de artrite, cólicas menstruais e redução da febre, sendo eficaz em bebês, crianças e adultos. (FLOWER, 1972)

O uso do paracetamol e do ácido salicílico por período prolongado pode desencadear toxicidade gastrointestinal em determinados pacientes, resultando em danos à mucosa, irritação e até mesmo hemorragia, quando tratados por via oral.

Estes danos gastrointestinais provocados são geralmente atribuídos a produção diminuída de prostaglandinas no tecido, que possui função fisiológica citoprotetora para manter a saúde gastrointestinal e homeostase. Devido a estas características, os AINEs são considerados potencialmente adequados para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de uso tópico (MILÃO et al., 2003). As formulações de uso tópico surgem como recurso para administração destes fármacos em pacientes que apresentam distúrbios gastrointestinais os quais ficam impossibilitados da utilização das mesmas por via oral. Cabe ressaltar que os AINEs são geralmente administrados por um período prolongado, tornando-se desejável, portanto, que os efeitos adversos sejam reduzidos.

Na literatura é possível evidenciar a utilização de fármacos da classe AINEs como o ibuprofeno, cetoprofeno, meloxicam em sistemas de liberação transdérmica,

sendo as matrizes poliméricas utilizadas para a liberação destes constituídas a partir de polímeros sintéticos, por exemplo, poli(etileno), poli(álcool vinílico), poliésteres, entre outros.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desse trabalho é a obtenção e caracterização de membranas à base de acetato de celulose com morfologia controlada e o estudo de liberação controlada de anti-inflamatórios.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter membranas a base de acetato de celulose, utilizando diferentes solventes, para investigar o efeito do solvente na morfologia das membranas;
- Obter membranas a base de acetato de celulose contendo anti-inflamatórios (paracetamol e ácido acetilsalicílico);
- Avaliar as características morfológicas das membranas formadas;
- Avaliar a liberação de fármacos em fluidos de simulação, através de medidas de espectrofotometria UV-Vis;

4 MATERIAL E MÉTODOS

Para a preparação das membranas foi utilizado como matriz polimérica o acetato de celulose (CA) da Sigma-Aldrich ($MM = 30.000 \text{ g.mol}^{-1}$, grau de substituição de 2,5). Os solventes utilizados foram: acetona (Synth) e diclorometano (Vetec Química Fina Ltda). Todos os reagentes que foram utilizados apresentaram pureza analítica.

O paracetamol (PCT) foi extraído de medicamento comercial(o medicamento macerado foi agitado por 45 minutos, utilizando como solvente o acetato de etila,após este tempo o mesmo filtrado e o solvente evaporado) e o ácido acetilsalicílico (AAS) foi adquirido da Sigma-Aldrich.

4.1 PREPARAÇÃO DE MEMBRANA À BASE DE ACETATO DE CELULOSE

As membranas de Acetato de Celulose foram preparadas utilizando os seguintes solventes: acetona (A) e diclorometano (DCM), e também as misturas acetona/água (A/W) e diclorometano/água (DCM/W). Inicialmente foi preparada uma solução do fármaco no solvente. Em seguida esta solução foi adicionada à solução de CA preparada previamente com o mesmo solvente. A mistura do CA com o fármaco foi homogeneizada em um agitador magnético por 4 horas em temperatura ambiente. Após a homogeneização a solução foi espalhada em placa de vidro e o solvente evaporado em temperatura ambiente.

Em todos os casos foi mantida a proporção do CA na solução em 11% em massa e 5% em massa do fármaco. No caso das misturas, a proporção da água foi mantida em 23% em massa.

Membrana do polímero puro também foi preparada nas mesmas condições para comparação. As condições experimentais para a preparação das membrana de acetato de celulose estão sumarizadas na **Tabela 2**.

Como modelo de anti-inflamatórios foram utilizados paracetamol e ácido acetilsalicílico.

Tabela 2. Condições experimentais que foram utilizadas na preparação das membranas de CA puro e com os fármacos pelo método *casting*.

Código das Amostras*	Solventes	CA – solvente (% em massa)
CA - A	acetona	11 - 89
CA/PCT - A	acetona	11 - 89
CA - A/W	acetona/água	11 - 66/23
CA/PCT - A/W	acetona/água	11 - 66/23
CA - DCM	diclorometano	11 - 89
CA/PCT - DCM	diclorometano	11 - 89
CA - DCM/W	diclorometano/água	11 - 66/23
CA/PCT - DCM/W	diclorometano/água	11 - 66/23
CA - A	acetona	11 - 89
CA/AAS - A	acetona	11 - 89
CA - A/W	acetona/água	11 - 66/23
CA/AAS - A/W	acetona/água	11 - 66/23
CA - DCM	diclorometano	11 - 89
CA/AAS - DCM	diclorometano	11 - 89
CA - DCM/W	diclorometano/água	11 - 66/23
CA/AAS - DCM/W	diclorometano/água	11 - 66/23

*PCT = paracetamol; AAS = ácido acetilsalicílico; A = acetona; DCM = diclorometano e W = água.

Fonte: Autoria própria.

4.2 PREPARO DOS FLUÍDOS

Os fluídos de simulação gástrica, intestinal e da pele foram preparados de acordo com a Farmacopéia Brasileira 5^a edição 2010.

4.2.1 Fluido de Simulação Gástrica

A solução tampão ácida foi preparada utilizando 2,0 g de cloreto de sódio em 100 mL de água. Adicionou-se 7,0 mL de ácido clorídrico e diluiu-se para 1000 mL. O pH da solução foi ajustado, com solução de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio, afim de obter um pH de 2,0.

4.2.2 Fluído de Simulação Intestinal

A solução tampão básica foi preparada utilizando 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água destilada, juntamente com 77 mL de solução de hidróxido de sódio $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$. O pH final da solução foi ajustado, com solução de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio, afim de obter um pH de 8,0.

4.2.3 Fluído de Simulação da Pele

A solução tampão salina foi preparada utilizando 80,0 g de cloreto de sódio, 2,0 g de cloreto de potássio, 14,4 g de fosfato de sódio dibásico e 2,4 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água destilada. O pH da solução foi ajustado, com solução de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio, afim de obter um pH de 6,8.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS

4.3.1 Caracterização Morfológica

A morfologia das amostras foi analisada por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) por um microscópio da marca Shimadzu, modelo SS 550 Superscan, voltagem de aceleração de 15 kV e intensidade de corrente de 30 μA . A

superfície de fratura das amostras foi previamente coberta com uma fina camada de ouro. As análises foram realizadas na Universidade Estadual de Maringá, por intermédio do prof. Dr. Adley Forti Rubira.

4.3.2 Liberação Controlada

Para o estudo da cinética de liberação, primeiramente pesou-se uma amostra de cada membrana, e em seguida a mesma foi imersa em 5 mL das soluções do fluido de simulação da pele (pH 6,8), fluido de simulação de simulação intestinal (pH 8) ou em fluido de simulação de simulação estomacal (pH 2). Para analisar o tempo e a forma (rápida/lenta) de liberação dos fármacos dos materiais obtidos, estas soluções foram mantidas sob agitação constante e com temperatura controlada de 37 °C. Alíquotas de 3 mL foram recolhidas, em intervalos de tempo variando de 5 min na primeira meia hora, e em intervalos de tempo não específicos até 5 dias, e em seguida, leituras de absorção foram realizadas em Espectrofotômetro UV-Vis T70+, *PG Instruments*. Posteriormente as alíquotas foram devolvidas para dentro do frasco. A concentração da substância bioativa liberada foi determinada a partir de uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração da substância bioativa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DAS MEMBRANAS

Membranas de acetato de celulose quando produzidas com solvente único (Acetona ou Diclorometano) apresentam morfologia densa com pequenos poros distribuídos uniformemente e possuem aspecto translucido. Quando estas são preparadas utilizando água na mistura de solventes, as mesmas apresentam poros maiores tornando as opacas (DALLAN, 2005).

A fotografia das membranas de CA pura e com paracetamol preparadas utilizando como solvente acetona e a mistura de solvente acetona/água estão apresentadas na **Figura 7**. As membranas preparadas com acetona apresentaram aspecto visual transparente, indicando morfologia densa e uniforme (**Figura 7(a)**). Entretanto, as membranas preparadas com acetona/água são opacas, sugerindo uma morfologia porosa (**Figura 7(b)**). Estes mesmo resultados foram observados para as membranas preparadas utilizando como solvente diclorometano (**Figura 8(a)**) e a mistura de solvente diclorometano/água (**Figura 8(b)**).

Além disso, pode-se observar que a presença no paracetamol (**Figuras 7(c), 7(d), 8(c) e 8(d)**) ou do ácido acetilsalicílico (**Figuras 7(e), 7(f), 8(e) e 8(f)**) não modificou as características visuais e as propriedades mecânicas das membranas de CA. Se os índices de refração da matriz polimérica e do fármaco não forem os mesmos, a transparência do material obtido é o primeiro indício da formação de um material miscível (compatível). Neste estudo, as membranas de acetato de celulose/fármaco, preparada utilizando acetona como solvente, apresentaram transparência, o que é uma primeira evidência de que o paracetamol e o ácido acetilsalicílico são miscíveis com o polímero em escala submicrométrica.

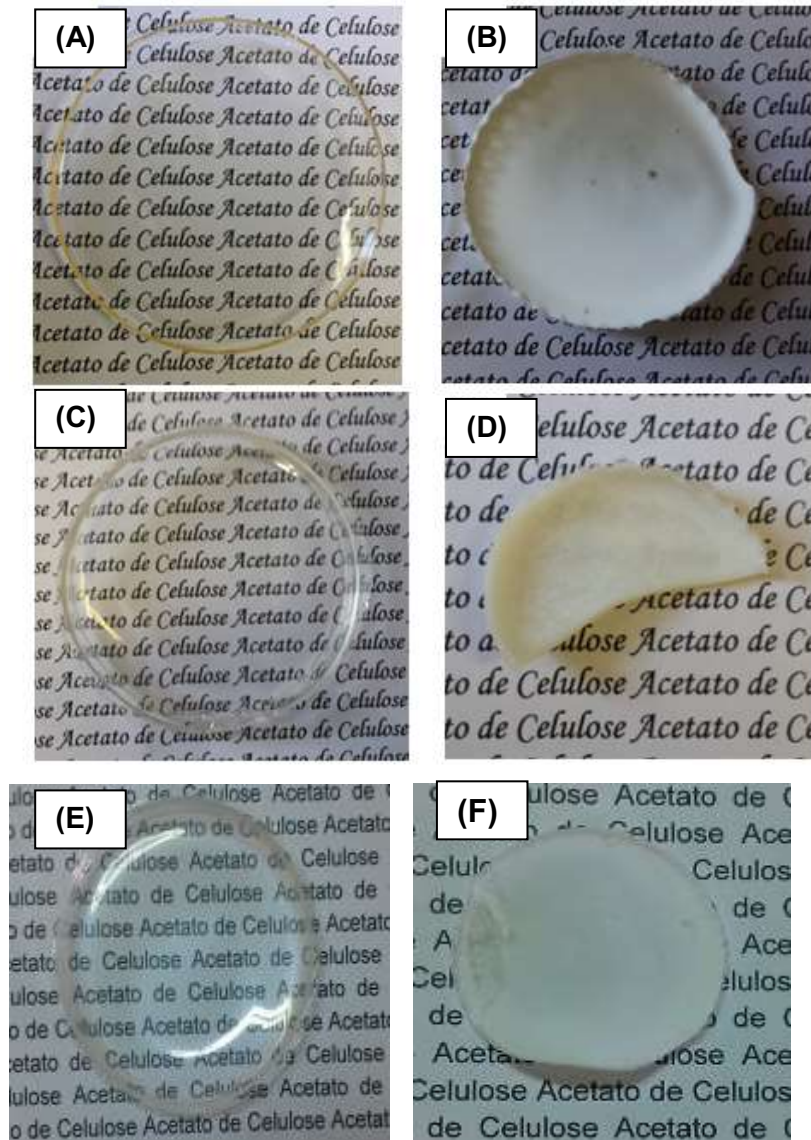


Figura 7: Fotografia das Membranas de CA: (a) CA-A, (b) CA-A/W, (c) CA/PCT-A, (d) CA/PCT-A/W, (e) CA/AAS-A e (f) CA/AAS-A/W.
 Fonte: Autoria própria.

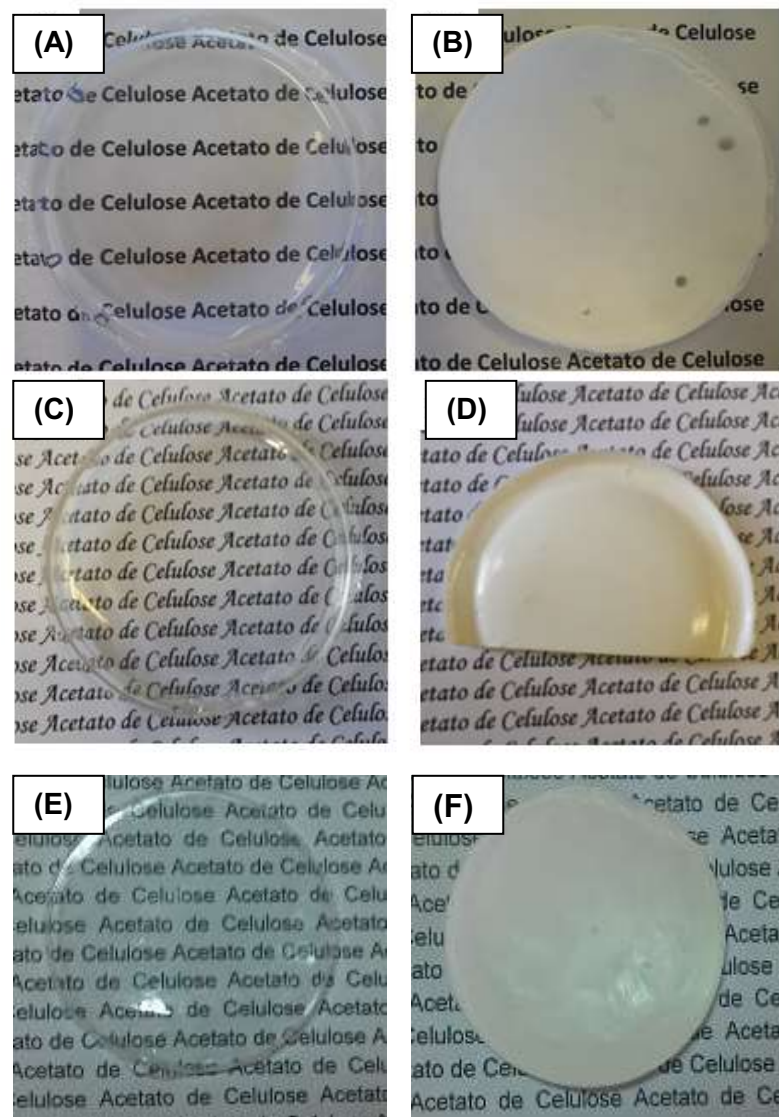


Figura 8: Fotografia das Membranas de CA: (a) CA-DCM, (b) CA-DCM/W, (c) CA/PCT-DCM, (d) CA/PCT-DCM/W, (e) CA/AAS-DCM e (f) CA/AAS-DCM/W.

Fonte: Autoria própria.

As características morfológicas das superfícies de fratura criogênica das membranas de CA pura e com paracetamol preparadas nos diferentes solventes foram investigadas por MEV e algumas micrografias estão apresentadas nas **Figuras 9 à 16**. A morfologia da superfície de fratura das membranas de CA pura preparadas com os solventes CA-A (**Figura 9**) e CA-DCM (**Figura 13**) revela uma superfície lisa e indica um filme denso e uniforme. As micrografias das membranas de CA com paracetamol CA/PCT-A (**Figura 11**) e CA/PCT-DCM (**Figura 15**)

mostram as mesmas características, embora algumas partículas de paracetamol envolvidas pela matriz polimérica também possam ser observadas. A **Figura 15** mostra em destaque uma partícula do fármaco imersa na matriz de CA, evidenciando a boa adesão na interface polímero/fármaco. Por outro lado, as micrografias das membranas preparadas com as misturas de solventes, ou seja, as misturas acetona/água (**Figuras 10 e 12**) e diclorometano/água (**Figuras 14 e 16**) mostram uma superfície de fratura mais rugosa e sem a presença de placas de fármaco. Devido à presença de água nesses casos, a formação do filme segue o processo de inversão de fases, onde a solução do polímero intumescido evolui para uma rede macromolecular tridimensional ou gel.

O processo de inversão de fases para o sistema CA-acetona/água, foi descrito extensivamente na literatura, como um sistema modelo para investigar a formação de membranas poliméricas (SHOJAIE, KRANTZ e GREENBERG, 1994; SHOJAIE e KRANTZ, 1994; ALTINKAYA e OZBAS, 2004; ALTINKAYA, YENAL e OZBAS, 2005). Neste trabalho, espera-se que separação de fases líquido/sólido deve ocorrer durante o processo casting das soluções contendo água. No caso da preparação com a mistura acetona/água, a separação de fases foi promovida pela evaporação preferencial do bom solvente (acetona, que é mais volátil) e consequente aumento na concentração do não solvente (água) (FLORY, 1953; UTRACKI, 1989). Este processo resultou em uma estrutura porosa uniforme, como observado nas micrografias das membranas de CA-AW e CA/PCT-AW das **Figuras 10 e 12**. A adição do fármaco, nas membranas preparadas com acetona, causou a formação de uma membrana mais densa. Para as membranas preparadas com a mistura de solvente diclorometano/água a presença do fármaco aumentou o tamanho dos poros das membranas, sugerindo que a separação de fase neste caso ocorre de maneira mais rápida.

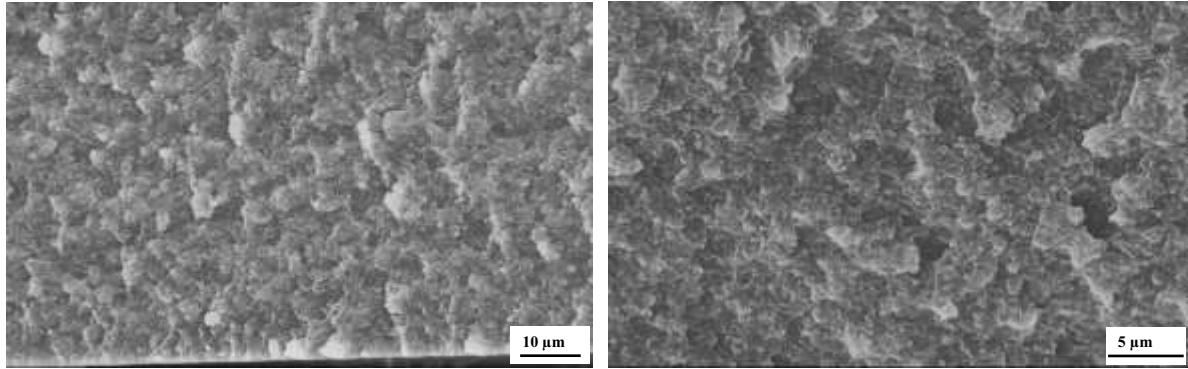


Figura 9: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com solvente acetona.

Fonte: Autoria própria.

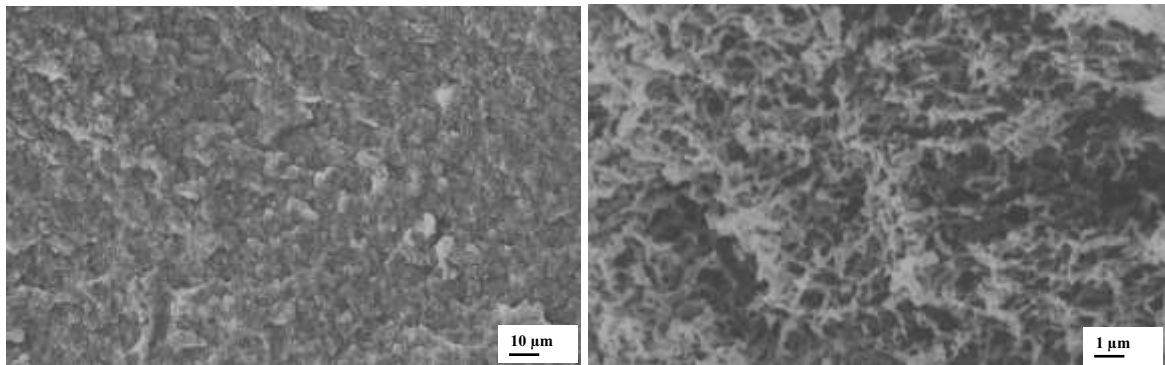


Figura 10: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com mistura de solvente acetona/água.

Fonte: Autoria própria.

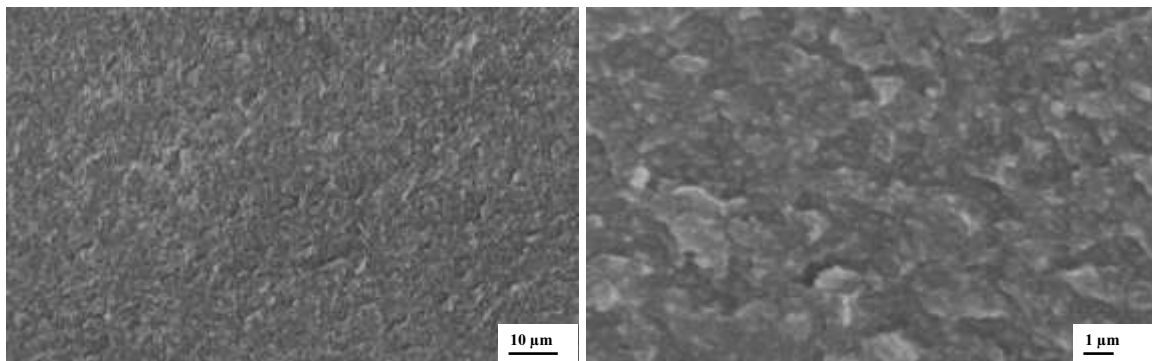


Figura 11: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com solvente acetona.

Fonte: Autoria própria.

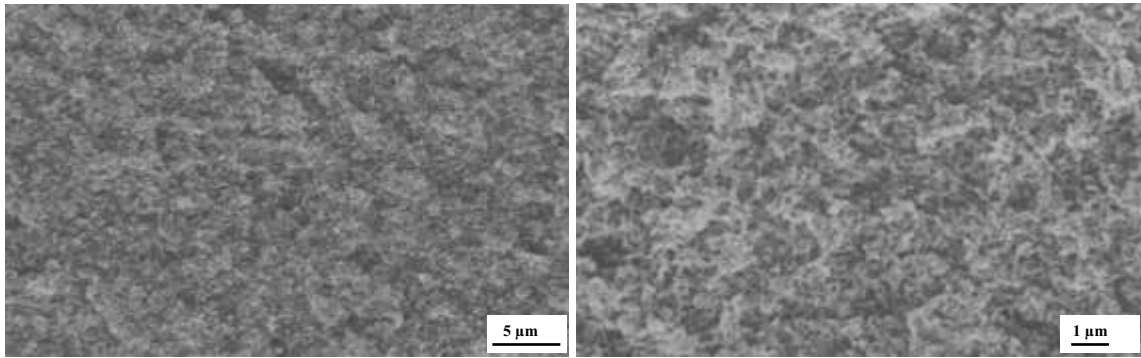


Figura 12: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com mistura de solvente acetona/água.

Fonte: Autoria própria.

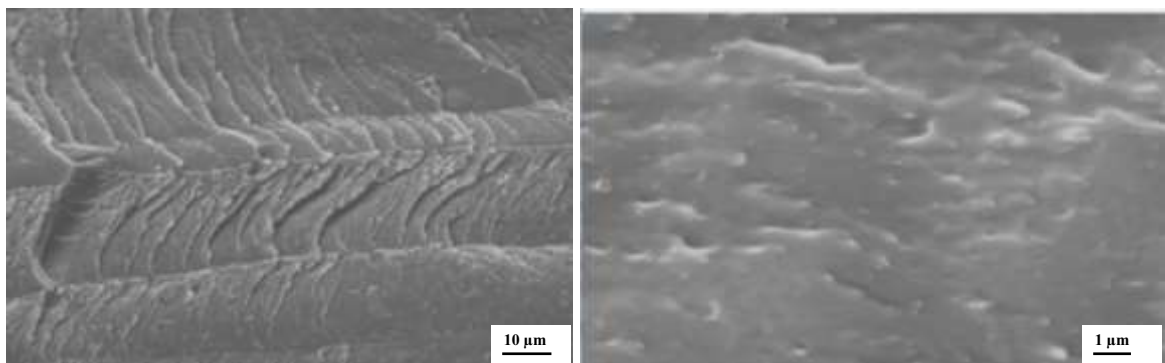


Figura 13: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com diclorometano.

Fonte: Autoria própria.

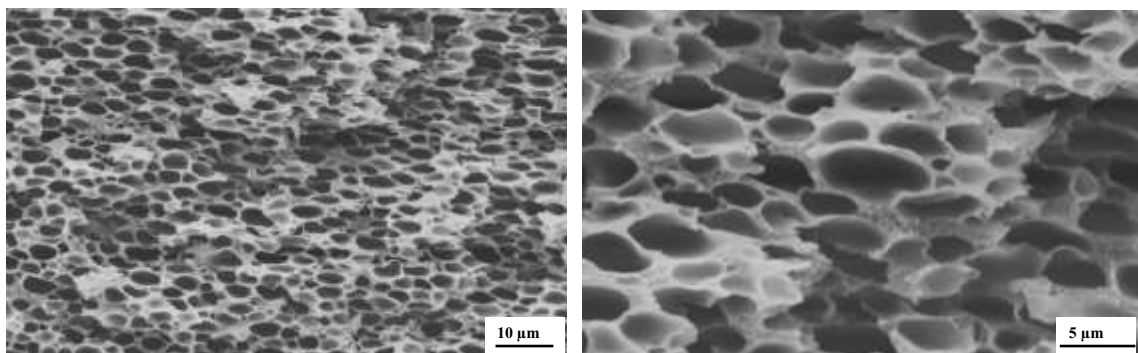


Figura 14: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA preparadas com mistura de solvente diclorometano/água.

Fonte: Autoria própria.

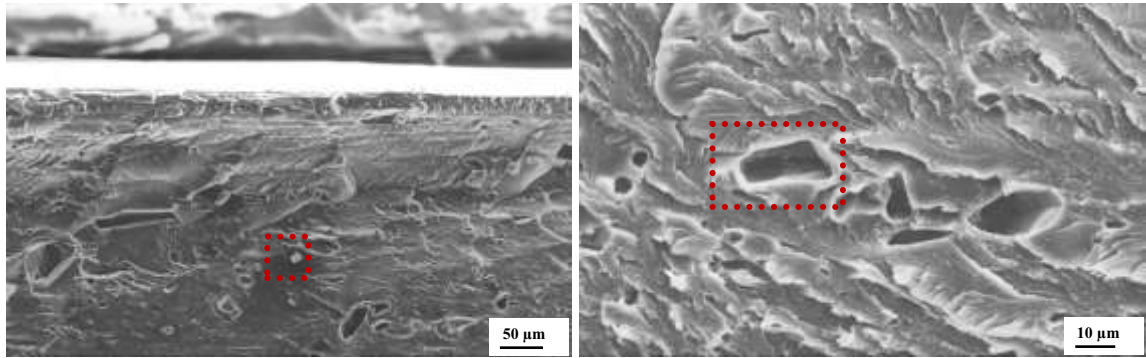


Figura 15: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com diclorometano.

Fonte: Autoria própria.

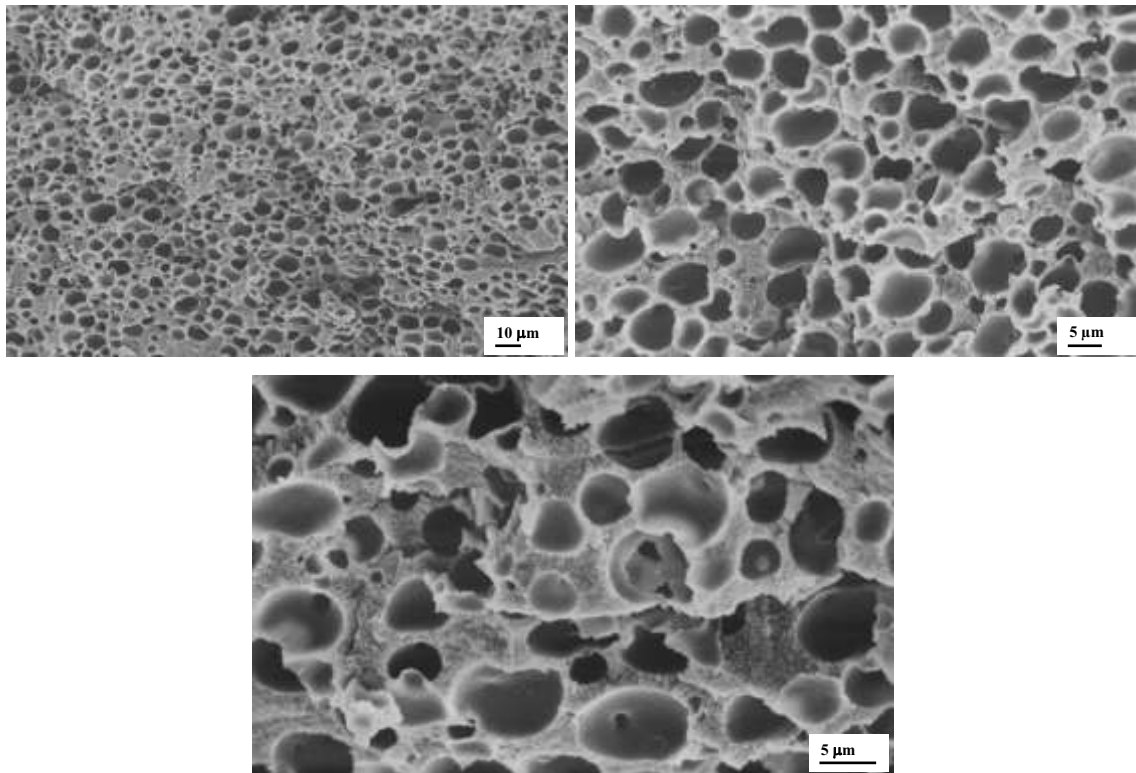


Figura 16: Micrografias de MEV da superfície de fratura das membranas de CA com paracetamol preparadas com mistura de solvente diclorometano/água.

Fonte: Autoria própria.

5.2 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Para o estudo da liberação dos fármacos, inicialmente obteve-se o espectro de absorção do paracetamol em diferentes concentrações, na qual apresenta absorvância máxima em aproximadamente 307 nm, **Figura 17**. A partir destes espectros foi possível construir uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração do paracetamol, **Figura 18**.

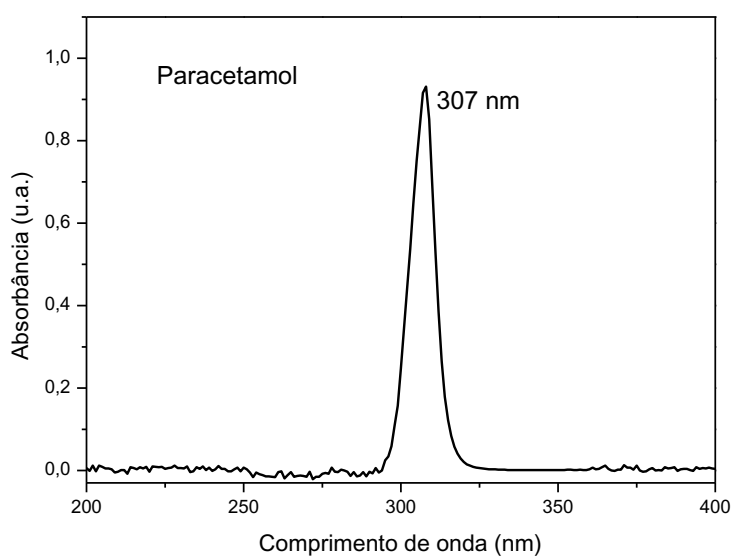


Figura 17: Espectro de absorvância em função do comprimento de onda do paracetamol.
Fonte: Autoria própria.

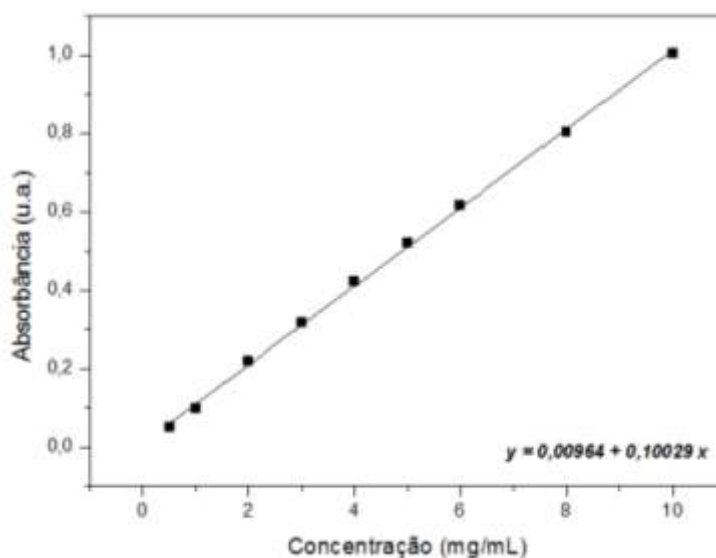


Figura 18: Curva de calibração do paracetamol ($\lambda = 307$ nm).
Fonte: Autoria própria.

As curvas de liberação do paracetamol a partir das membranas preparadas com acetona e com a mistura de solvente acetona/água são apresentadas nas **Figuras 19 e 20**. Os resultados mostram que após uma hora de contato com o fluido de simulação intestinal (pH = 8,0) há liberação de 20% e 60% de paracetamol para membranas preparadas com acetona e acetona/água, respectivamente, **Figura 19**. A liberação máxima do fármaco foi observada em 36 horas para estas membranas. Para a liberação em fluido estomacal (pH = 2,0) observou-se uma liberação de 22% (acetona) e 95% (acetona/água) de paracetamol após uma hora, com liberação máxima em 48 horas (acetona) e 4 horas (acetona/água), **Figura 19**.

Já para os ensaios realizados com o fluido de simulação da pele (pH = 6,8) verificou-se liberação de paracetamol de 68% para membranas preparadas com acetona e 88% para preparadas com acetona/água, com liberação máxima em 35 horas, **Figura 20**.

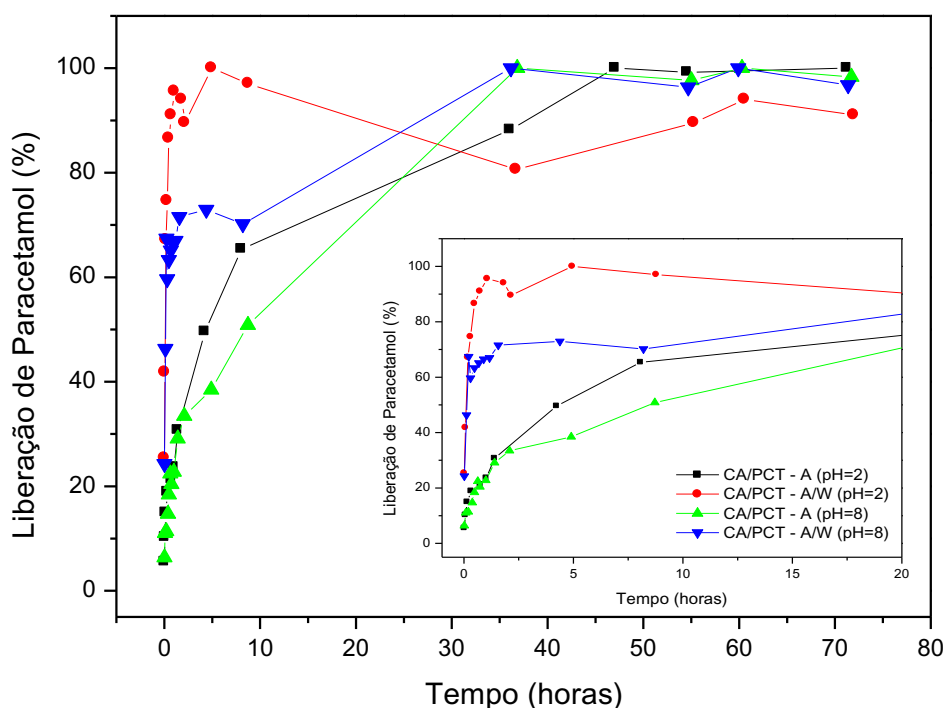


Figura 19: Curvas de liberação do paracetamol das membranas utilizando como solvente acetona e a mistura de solvente acetona/água, obtidas em fluido de simulação intestinal e estomacal. *Inset:* Ampliação da região inicial de liberação.
Fonte: Autoria própria.

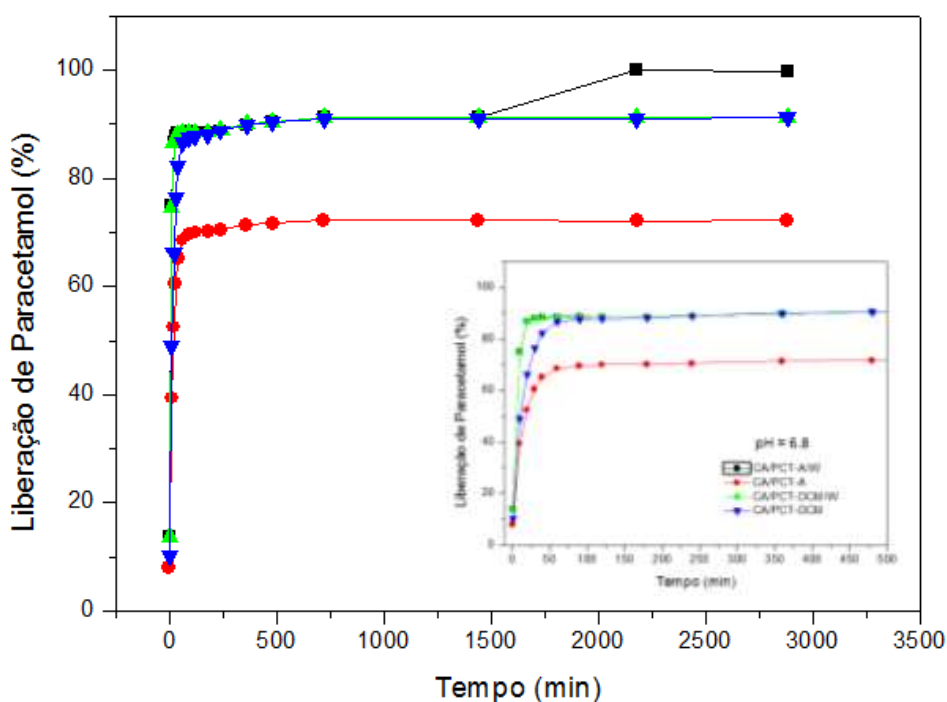


Figura 20: Curvas de liberação do paracetamol das membranas utilizando como solvente acetona, mistura de solvente acetona/água, diclorometano e mistura de solvente diclorometano/água, obtidas em fluido de simulação pele. *Inset*: Ampliação da região inicial de liberação.

Fonte: Autoria própria.

Na **Figura 21** é apresentada a curva de liberação do paracetamol a partir das membranas preparadas com diclorometano e com a mistura de solvente diclorometano/água. Os resultados mostram que após uma hora de contato com o fluido de simulação intestinal ($\text{pH} = 8,0$) há liberação de 20% e 33% de paracetamol para membranas preparadas com DCM e DCM/W, respectivamente. A liberação máxima do fármaco foi observada em 36 horas para estas membranas. Observou-se uma liberação muito semelhante em fluido estomacal ($\text{pH} = 2,0$) após uma hora, liberando 25% (CA/PCT-DCM) e 35% (CA/PCT-DCM/W). Entretanto a liberação máxima em fluido estomacal foi em 72 horas. Para os ensaios realizados com as membranas preparadas com diclorometano e com a mistura de solvente diclorometano/água, e feito a liberação em fluido de simulação da pele ($\text{pH} = 6,8$), verificou-se liberação de 88% do fármaco para os dois sistemas, com liberação máxima a partir de 8 horas, permanecendo constante até dois dias, **Figura 20**. Além disso, é possível verificar que o perfil de liberação é bastante semelhante para as

membranas preparadas com diclorometano e com a mistura de solvente diclorometano/água.

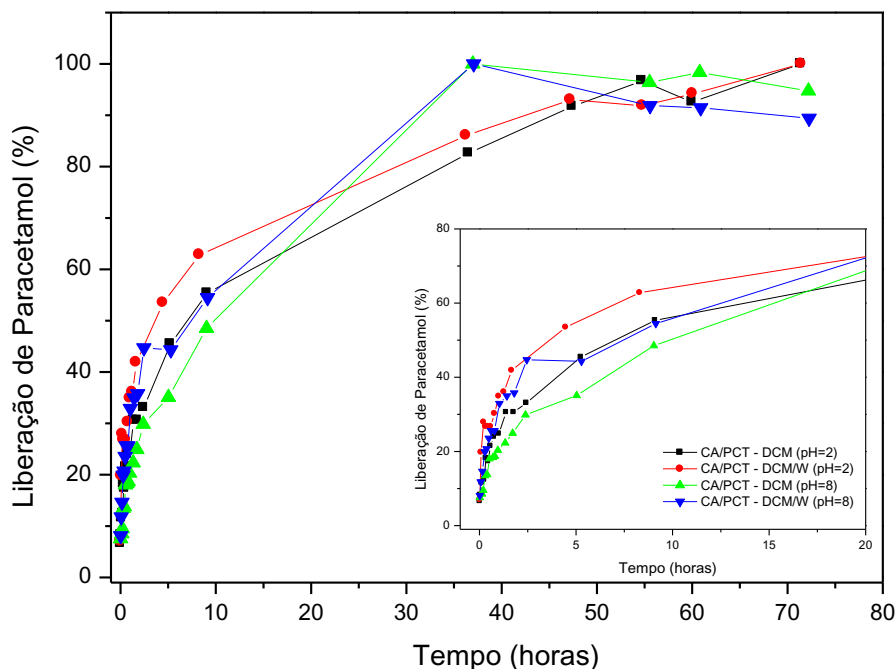


Figura 21: Curvas de liberação do paracetamol das membranas utilizando como solvente diclorometano e a mistura de solvente diclorometano/água, obtidas em fluido de simulação intestinal e estomacal. *Inset*: Ampliação da região inicial de liberação. Fonte: Autoria própria.

A concentração de ácido acetilsalicílico liberado a partir das membranas também foi determinada a partir de uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração do fármaco utilizado (**Figura 22**). As curvas de liberação do ácido acetilsalicílico a partir das membranas, realizados com o fluido de simulação da pele (pH = 6,8), são apresentadas na **Figura 23**.

A cinética de liberação do ácido acetilsalicílico é semelhante aos obtidos pelo paracetamol, na qual as membranas densas possuem uma cinética de liberação mais lenta em relação as membranas mais porosas. Após uma hora é observada a liberação de 4% para as membranas CA/AAS-A e CA/AAS-DCM e 8% para as membranas CA/AAS-A/W e CA/AAS-DCM/W, tendo uma liberação até 48 horas.

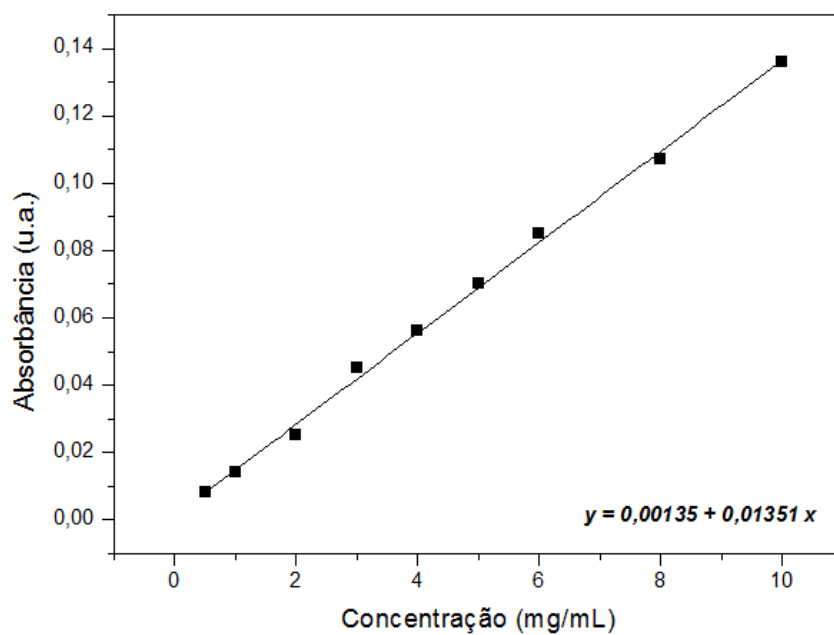


Figura 22: Curva de calibração do Ácido Acetilsalicílico ($\lambda = 280 \text{ nm}$).
Fonte: Autoria própria.

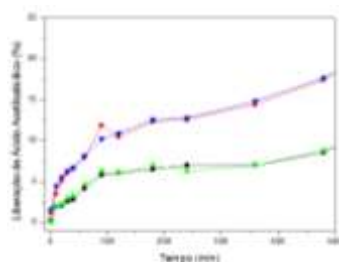


Figura 23: Curvas de liberação do ácido acetilsalicílico das membranas utilizando como solvente acetona, mistura de solvente acetona/água, diclorometano e mistura de solvente diclorometano/água, obtidas em fluido de simulação pele. *Inset*: Ampliação da região inicial de liberação.

Fonte: Autoria própria.

De maneira geral as membranas preparadas com as misturas de solvente, acetona/água e diclorometano/água, possuem uma liberação mais rápida. Essa diferença de velocidade de liberação pode estar relacionada a morfologia das membranas, uma vez que quando utilizado apenas um solvente elas possuem morfologia densa e ao utilizar a mistura de solventes elas possuem morfologia mais porosa, concordando como as análises morfológicas.

Para as membranas porosas, a cinética passa por um período de indução, que se refere ao tempo que as moléculas que estão incorporadas mais superficialmente difundem-se na solução. Após esse período o fármaco do interior da matriz é liberado, possivelmente as moléculas do fármaco acomodam-se nos poros superficiais e são liberados primeiramente.

Portanto, constatou-se que a morfologia das membranas influenciam na cinética de liberação do fármaco na matriz polimérica. Uma vez que, a presença dos poros favorece a mobilidade das moléculas de fármacos na cadeia polimérica, e conseqüentemente a passagem da matriz para a solução. Isso explica a maior quantidade de fármaco liberado a partir das membranas porosas, ou seja, preparadas com a mistura de solvente acetona/água e diclorometano/água.

Segundo MANADAS; PINA e VEIGA (2002) nos sistemas de liberação convencional, a liberação é muito rápida, liberando 80% do fármaco em 15 minutos. Neste caso, o sistema serve apenas de suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação. Sistemas de liberação controlada, a liberação da substância ativa é retardada por período de tempo determinado, após o qual a liberação é praticamente imediata.

Estes resultados indicam que as membranas preparadas neste trabalho possuem perfil de liberação controlada, e que a liberação de anti-inflamatórios, em condições reais (*in vivo*), poderá apresentar um maior tempo de ação e eficiência em uma única dose.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As membranas preparadas com os solventes acetona ou diclorometano, apresentaram aspecto translúcido indicando que as mesmas possuem uma morfologia mais densa quando comparadas as membranas preparadas com mistura de solvente, acetona/água ou diclorometano/água, que neste caso apresentaram aspecto opaco, com morfologia porosa.

A adição do princípio ativo na matriz polimérica não alterou suas características visuais, o que pode em primeiro caso indicar que ocorreu uma boa compatibilidade entre o polímero e os fármacos utilizados.

A liberação do paracetamol e ácido acetilsalicílico foi mais acentuada para as membranas porosas relação as membranas com morfologia mais densa, sugerindo que a morfologia das membranas influenciam na cinética de liberação do fármaco.

Estes resultados indicam que as membranas preparadas neste trabalho possuem perfil de liberação controlada e que a liberação de anti-inflamatórios, em condições reais (*in vivo*), poderá apresentar um maior tempo de ação e eficiência em uma única dose.

REFERÊNCIAS

AKALA, Emmanuel. O. Oral Controlled Release Solid Dosage Forms. In: GHOSH, T. K, JASTI, B. R, Ed. Theory and practice of contemporary pharmaceuticals. **Boca Raton: CRC**; 2005. cap 11. p. 333-366.

ALTINKAYA, Sacide; OZBAS, Bulent. Modeling of asymmetric membrane formation by dry-casting method. **Journal of Membrane Science**, v.230, p. 71-89, 2004.

ALTINKAYA, Sacide; Yenal, Hacer; OZBAS, Bulent. Membrane formation by dry-cast process Model validation through morphological studies. **Journal of Membrane Science**, v. 249, p. 163-172, 2005.

ALVES, Z. **Vias de Administração de Fármacos**. Disponível em <<http://zecaalves.no.comunidades.net/vias-de-administracao-de-farmacos>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

AMARAL, Maria. A. R. **Modulação da Cedência de Fármacos: Efeito das Características Tecnológicas os Modelos de Liberação**. 2003. 297 f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade do Porto, Porto. 2013.

ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALLEN, Loyd V. Jr. Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. **Farmacotécnica**. 6.ed. São Paulo: Ed. Premier, 2000. 548p. 2000.

APPAW, Collins; GILBERT Richard D.; KHAN, Saad A.. Viscoelastic behavior of cellulose acetate in a mixed solvent system. **Biomacromolecules**, v.8, p,1541-1547, 2007.

AULTON, Michael E. Delineamento de formas farmacêuticas. **Artmed**. Porto Alegre. 2 ed. 677p. 2005.

CASAS, Marta; FERRERO, Carmem; PAZ, María V.; CASTELLANOS, María R. J. Synthesis and characterization of new copolymers of ethyl methacrylate grafted on tapioca starch as novelexipients for direct compression matrix tablets. **Eur. Polym. J**, v. 45, p. 1765-1776, 2009.

CABANILLAS, Frutos P.; Pena, Díez E.; Barrales-Rienda, J. M.; Frutos, G., Validation and in vitro characterization of antibiotic-loaded bone cement release. **International Journal of Pharmaceutics** 2000, 209, (1-2), 15-26

BUENO, Cecília Z.; VEIGA, Itiara G.; SACCHETIN, Priscila S. C.; BELLINI, Márcia Z.; MORAES, Ângela M. Aplicação de polissacarídeos para a produção de curativos e outros biomateriais. **Aplicação de polissacarídeos para a produção de curativos e outros biomateriais**. 1ed.Coimbra, 2015.

ÇELEBI, N.; UNLU, G. Formulation and evaluation of hydrophilic matrix tablets of diltiazem using factorial design based studies. **Pharmazie**, v.54, n.12, p.910-914, 1999.

DALLAN, Paula R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele**. 2005. 212 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – UNICAMP, Campinas. 2005

FLORY, Paul J. Principles of Polymer Chemistry, **Cornell University Press**, Ithaca, New York, 1953.

FRUTOS, Gloria; RUIZ DE VILLA, Mari C. Nonlinear mixed-effects model for the dissolution assays of drugs. **J. Control. Release**, v.94, p.381-389, 2004.

FUCHS, O. In: Brandrup J, Immergut EH, editors. *Solvents and non-solvents for polymers*. **Polymer handbook**. 3rd ed., vol. II. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1989. p. 400-400.

HANSON Research Corp. Vertical Diffusion Cell. Set-Up and manual operation.

HENRIQUE, Juliana. S.; FALCARE, Renata. S.; LOPES, Patricia. S. Sistemas de Liberação Controlada. **Pharmacia Brasileira**, p22, novembro/dezembro.2006. Disponível em: < <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/11/22.pdf>>. Acesso em: 18 nov. 2015.

JAMZAD, Shahla; FASSIHI, Reza. Development of a controlled release low dose class III drugglipizide. **International Journal of Pharmaceutics**, 312 ed. p.24-32, 2006.

JASTI, Bhaskara R; Ghosh, Tapash K. Theory and practice of contemporary pharmaceuticals. **CRC**. Cap 11. p. 333-366. 2005

KAWANISHI, Hiroyuki; Tsunashima, Yoshisuke; OKADA, Shinichi; HORII, Fumitaka. Change in chain stiffness in viscometric and ultracentrifugal fields: cellulose diacetate in N,N-dimethylacetamide dilute solution. **Journal of Chemical Physics**. V.108, p. 6014-6025, 1998.

BALSER, K.; EICHER, T.; WNADEL, M.; ASTHEINMER, H. J. *Cellulose Esters*, In: Ulmann's **Encyclopedia of Industrial Chemistry**, 5th Ed. v. A5, Alemanha.1986.

LOPES, Carla M.; LOBO José M. S.; COSTA Paulo; Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v.41, n.2, p.143-154, 2005.

LYRA, Magaly A. M.; SOARES-SOBRINHO, José L.; BRASILEIRO Mariana T.; LA ROCA, Mônica F.; BARRAZA, Javier A.; VIANA, Osnir S.; ROLIM-NETO, Pedro J.; Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin Am. J. Pharm.**,v.26, p.784-793, 2007.

MANADAS, Rui; PINA, Maria Eugenia; VEIGA, Francisco. 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, p. 375-399, 2002.

MARTINS, Maria R.F.R.; VEIGA, Francisco. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, jan./mar. 2002.

MEIRA, Vivian R. S. **Preparação e Caracterização de Filmes de Amido Modificado por Reticulação e com Adição de Lipídios e Celulose Bacteriana**. 2012. 199 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Alimentos) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2012.

MEIRELES, Carla S. **Síntese e Caracterização de Membranas de Acetato de Celulose, Obtido do Bagaço de Cana-de-açúcar, e Blendas de Acetato de Celulose com Poliestireno de Copos Plásticos Descartados**. 2007. 80 f. dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal de Uberlândia. 2007.

MORITA, R.; HONDA, R.; TAKAHASHI, Y. Development of oral controlled release preparation, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor. **J. Control. Release**, v. 63, p. 297-304, 2000.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na Obtenção de Sistemas de Liberação de Fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v 3 (1), p.29-35, 2006.

PARVEEN, Suphiya; MISRA, Ranjita; SAHOO, Sanjeeb K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine: Nanotechnology, biology, and Medicine**, v. 8, p.147-166, 2012.

PEREIRA, Dárcio G. Importância do Metabolismo no Planejamento de Fármacos. **Química Nova**, v. 30, v. 1, p. 171-177, 2007.

PEZZINI, Bianca R.; SILVA, Marcos A. S.; FERRAZ, Humberto G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

SAWAMURA, Aline M. S; FRANCO, Selma L. Sistemas terapêuticos transdérmicos. **Arquivos da Apadec**, v.8, p. 40-47, 2004.

SHOJAIE, S. S.; KRANTZ, William B.; GREENBERG, Roger A. Dense polymer film and membrane formation via the dry-cast process: Part I. Model development. **Journal of Membrane Science**, v. 94, p. 255-280, 1994

SHOJAIE, S. S.; KRANTZ, William B.; GREENBERG, Roger A. Dense polymer film and membrane formation via the dry-cast process: Part II. Model validation and morphological studies. **Journal of Membrane Science**, v. 94, p. 281-298, 1994

SCHULZ, Liane; SEGER, Bernd; BURCHARD, Walther. Structure of cellulose in solution. **Macromolecular Chemistry and Physics**, 2000, 201f.2000.

TONGWEN, Xu; BINGLIN, He. A mechanism on the drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super-saturation loading in the core. **Int. J. Pharm.**, v.197, p. 23-24, 2000.

UTRACKI, L. A. Polymer Alloys and Blends – **Thermodynamics and Rheology**, 1989.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de Liberação Controlada: Comprimidos matriciais hidrofílicos. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, v.12, p.17-87, 1988.

VASCONCELLOS, Fernando C.; GOULART, Gilberto A.S.; BEPPU, Marisa M. Production and characterization of chitosan microparticles containing papain for controlled release applications. **Powder Technology**, v. 205, p. 65-70, 2011.

VILLANOVA, Janaina C.O; ORÉFICE, Rodrigo L; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. Belo Horizonte, v. 20, p.51-64, 2010.

ZHOU, Linyao.; ZHAO, Guiyan.; FENG, Yulin.; YIN, Jinghua.; JIANG, Wei. Toughening polylactide with polyether-block-amide and thermoplastic starch acetate: Influence of starch esterification degree. **Carbohydrate Polymers**, v. 127, p.79–85, 2015.

ZHANG, Tao; ZHANG, Chi; AGRAHARI, Vivek; MUROWCHICKC, James B.; OYLER, Nathan A.; YOUANA, Bi-Botti C. Spray drying tenofovir loaded mucoadhesive and pH-sensitive microspheres intended for HIV prevention. **Antiviral Research**, v. 97, p. 334–346, 2013.