



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE PAU DOS FERROS
BACHARELADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Karla Honorina de Lima Gomes

**ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM
MEMBRANAS DE QUITOSANA MODIFICADAS POR PLASMA**

PAU DOS FERROS/RN

2018

Karla Honorina de Lima Gomes

**ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM
MEMBRANAS DE QUITOSANA MODIFICADAS POR PLASMA**

Monografia apresentada à Universidade Federal Rural do Semiárido como requisito para obtenção do título de Bacharela em Ciência e Tecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Zilvam Melo dos Santos
Coorientadora: Prof. Dra. Izabelly Larissa Lucena

PAU DOS FERROS/RN

2018

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tornar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas
da Universidade Federal Rural do Semi-Árido, com os dados fornecidos pela autora

G633e Gomes, Karla Honorina de Lima.
ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO
DE SÓDIO EM MEMBRANAS DE QUITOSANA MODIFICADAS POR
PLASMA / Karla Honorina de Lima Gomes. - 2018.
31 f. : il.

Orientador: Zilvam Melo dos Santos.
Coorientadora: Izabelly Larissa Lucena.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Ciência e
Tecnologia, 2018.

1. Quitosana. 2. Membrana. 3. Diclofenaco de
sódio. 4. Plasma. 5. Permeabilidade. I. dos
Santos, Zilvam Melo, orient. II. Lucena, Izabelly
Larissa, co-orient. III. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

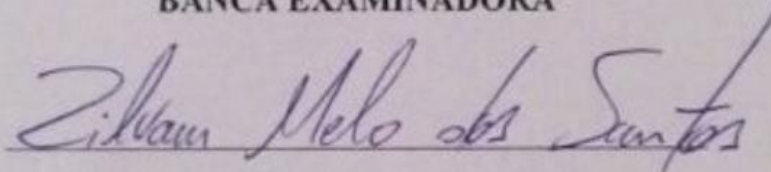
Karla Honorina de Lima Gomes

**ESTUDO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DE DICLOFENACO DE SÓDIO EM
MEMBRANAS DE QUITOSANA MODIFICADAS POR PLASMA**

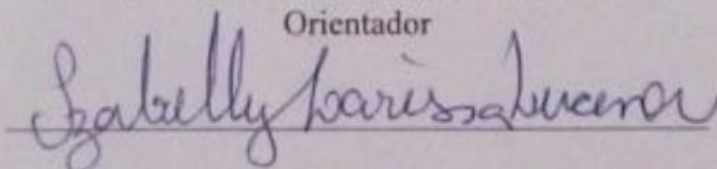
Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semiárido como
requisito para obtenção do título de
Bacharela em Ciência e Tecnologia.

Defendida em: 19 / 04 / 2018.

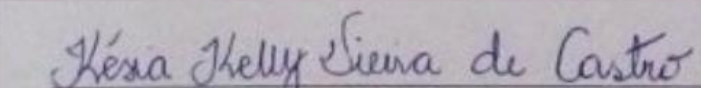
BANCA EXAMINADORA



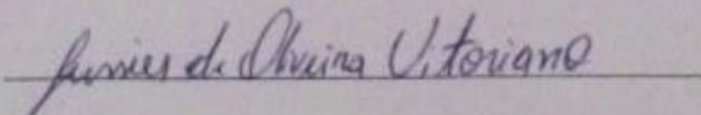
Prof. Dr. Zilvam Melo dos Santos - UFERSA
Orientador



Prof. Dra. Izabelly Larissa Lucena - UFERSA
Coorientadora



Prof. Dra. Késia Kelly Vieira de Castro
Primeiro membro



Mrs. Jussier de Oliveira Vitoriano
Segundo membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele e sua força, eu não teria chegado onde cheguei.

Agradeço a minha mãe Francisca Carmelia, por simplesmente tudo, por me apoiar, por sonhar meus sonhos junto comigo, e por fazer de tudo para que eles se tornem realidade.

Aos meus familiares que de uma maneira ou de outra contribuíram para que essa data chegasse.

Aos meus orientadores, prof. Zilvam Melo e a prof. Izabelly Lucena, pela oportunidade dada e por todo conhecimento adquirido.

Aos meus colegas de laboratório, Davi Diego e Cintia Andrade, por estarem ao meu lado desde o início desta pesquisa.

Agradeço também a Gabriel Jesus, por ter nos auxiliado no começo da pesquisa, compartilhando todo o seu conhecimento prático referente a pesquisa.

Agradeço também ao laboratório de plasma da Ufersa – Mossoró, em especial a Jussier de Oliveira, por todo apoio durante esta pesquisa.

Ao técnico Igor Menescal, por sempre ajudar em tudo que estivesse ao seu alcance.

Aos meus amigos da Ufersa campus Mossoró, que fizeram com que os meus dias se tornassem melhores nessa nova fase.

Agradeço também a minha amiga e irmã, Bianca Duarte, por sempre estar comigo nos bons e maus momentos, sempre me dando força para continuar e também por ajudar a me adaptar a esta nova realidade, você foi essencial para que eu conseguisse chegar até aqui.

Por último, mas não menos importante, aos meus amigos da Ufersa campus Pau dos Ferros, que estão comigo desde o início do curso, e também aos professores, que diante de todas as dificuldades nunca deixaram de ajudar e atender no que fosse preciso. Sinto tantas saudades de vocês!

A todos meu muito obrigado!

RESUMO

A quitosana é um biopolímero que tem despertado grande interesse em diversos ramos da ciência, por apresentar diversas aplicabilidades, como por exemplo, biotecnológicas, biomédicas e farmacêuticas. Uma de suas principais características é o fato dela não ser absorvida pelo organismo, beneficiando assim a liberação de proteínas e fármacos. A produção de membranas a partir da quitosana tem auxiliado esse processo, pois elas apresentam aspecto difusor, controlando a passagem de substâncias de concentrações diferentes de uma seção para outra. Com o intuito de aprimorar esse mecanismo, o tratamento provido do plasma na membrana está sendo cada vez mais estudado, pois o mesmo promove modificações químicas e conseqüentemente morfológicas na membrana. O fármaco utilizado foi o dicloenaco de sódio, pois o mesmo possui uma boa solubilidade em água. As membranas foram preparadas a partir de uma solução 2% (m/v) diluída em ácido acético 2% (v/v), posteriormente filtrada e colocada na estufa, em seguida foi feito um processo de esticagem. O tratamento do plasma foi realizado a baixa pressão, fazendo uso do gás oxigênio. Os ensaios foram realizados em banho termostático, com uma temperatura fixa em 37 °C, durante um período de 180 minutos, retirou-se uma amostra a cada 5 minutos para ser analisada no espectrofotômetro e assim obtemos os respectivos valores de absorbância, valor esse que auxiliará no cálculo da permeabilidade. Comparando os valores de permeabilidade das membranas com e sem plasma, pode-se observar uma redução na permeabilidade da membrana tratada, ocasionada pela formação de grupos polares na sua superfície, deixando-a mais estável em relação ao fluxo de fármaco.

Palavras-chave: Quitosana; Membrana; Diclofenaco de sódio; Plasma.

ABSTRACT

Chitosan is a biopolymer that has aroused great interest in several branches of science because it has several applications, such as biotechnological, biomedical and pharmaceutical. One of its main characteristics is that it is not absorbed by the body, thus benefiting the release of proteins and drugs. The production of membranes from chitosan has helped this process, since they have a diffuser aspect, controlling the passage of substances of different concentrations from one section to another. In order to improve this mechanism, the treatment provided by the plasma in the membrane is being increasingly studied, as it promotes chemical modifications and consequently morphological changes in the membrane. The drug used was sodium diclofenac, as it had good solubility in water. The membranes were prepared from a 2% (w / v) solution diluted in 2% (v / v) acetic acid, subsequently filtered and placed in the oven, then a stretching process was performed. The plasma treatment was performed at low pressure, making use of the oxygen gas. The tests were carried out in a thermostatic bath, with a fixed temperature at 37 ° C, during a period of 180 minutes, a sample was taken every 5 minutes to be analyzed in the spectrophotometer and thus we obtain the respective values of absorbance, which value will aid in the calculation of permeability. By comparing the permeability values of the membranes with and without plasma, a reduction in the permeability of the treated membrane can be observed, caused by the formation of polar groups on its surface, making it more stable in relation to the drug flow.

Keywords: Chitosan; Membrane; Diclofenac sodium; Plasma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Estrutura química da quitina e quitosana.....	15
Figura 02 - Estrutura química do diclofenaco.....	16
Figura 03 - Reator utilizado no tratamento do plasma	20
Figura 04 – Esquema do aparato de permeação.....	21
Figura 05 – Ângulo de contato.....	24
Figura 06 – Vaporização da água durante a aplicação do plasma.....	26
Figura 07 – Formação de grupos polares após o tratamento com o plasma.....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 - Espectro de absorção do diclofenaco de sódio.....	22
Gráfico 02 - Curva de calibração do diclofenaco de sódio.....	23
Gráfico 03 - Molhabilidade.	24
Gráfico 04 - Difração de raios X - DRX.....	25
Gráfico 05 - Ensaio membrana não modificada em função da membrana modificada.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Valores da permeabilidade	27
---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBEJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
3.1 POLÍMEROS.....	14
3.2 QUITOSANA	14
3.3 MEMBRANA DE QUITOSANA	15
3.4 DICLOFENACO DE SÓDIO.....	15
3.5 PLASMA.....	16
3.6 DIFUSÃO.....	16
3.7 CÁLCULO DA PERMEABILIDADE.....	17
4. METODOLOGIA.....	19
4.1 MATERIAIS	19
4.2 PREPARO DA MEMBRANA.....	19
4.3 TRATAMENTO DA MEMBRANA PELO PLASMA	19
4.4 ESPECTRO DE ABSORÇÃO	20
4.5 CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	21
4.6 ENSAIO DE PERMEABILIDADE.....	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1 ESPECTRO DE ABSORÇÃO.....	22
5.2 CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	23
5.3 CARACTERIZAÇÃO DA MEMBRANA.....	23
5.3.1 MOLHABILIDADE.....	23
5.3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X - DRX.....	24
5.4 ENSAIOS DE PERMEABILIDADE.....	25
6. CONCLUSÃO.....	28
7. REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica vem aprimorando cada vez mais as técnicas de liberação de fármacos com uso de materiais poliméricos biodegradáveis naturais, empregando-os na fabricação de membranas, que possibilitam a permeabilidade de fármacos, prática esta que vem se tornando comum ao longo dos anos, porém nem todos polímeros se destacaram compatíveis para uso. Um exemplo a ser citado é a quitosana um polímero biodegradável que vem despertando interesse na área econômica e também tecnológica. Sua obtenção é feita a partir de um resíduo industrial, a quitina. A sua importância vem de sua vasta aplicabilidade, como por exemplo, no tratamento de águas, na produção de cosméticos, drogas e medicamentos, membranas semipermeáveis e no desenvolvimento de biomateriais (SANTOS et al., 2003).

O sistema de liberação de fármacos vem sendo estudado a partir da aplicação da quitosana na forma de membranas poliméricas. Entende-se por membrana, uma fina camada de tecido que recobre uma superfície, forma uma cavidade, divide um espaço ou órgão ou une estruturas. Uma das características mais importante de uma membrana é a sua capacidade no controle da taxa de permeação de uma substância, caracterizando assim um sistema de liberação controlada de fármacos, possibilitando a passagem do fármaco para um organismo vivo. A permeabilidade da membrana de quitosana provem de vários fatores, dentre eles, está a espessura do filme, o grau de desacetilação, a massa molar e o seu grau de molhabilidade. (BACKER, R., 2012; CHEN, ZHENG, WANG, 2002).

No decorrer do tempo estudos estão sendo realizados, com o intuito de modificar a permeabilidade da membrana, aprimorando suas características hidrofílicas-hidrofóbicas. A modificação da permeabilidade é de grande relevância no estudo de liberação de fármacos (WANG, 2001). A aplicação do plasma sobre as membranas, pode promover alterações na sua natureza química e consequentemente na sua morfologia.

A permeação do fármaco através da membrana de quitosana se dá pelo fenômeno de difusão, que se trata do traslado da amostra que acontece de uma região de alta concentração para uma outra região de baixa concentração, devido a diferença de concentração da solução (BARBOSA, 2017).

Baseando-se no que foi citado acima, o presente trabalho foi realizado no intuito de estudar as diferentes alterações que ocorrem na membrana de quitosana após o tratamento do

plasma, e como as mesmas influenciam na permeabilidade do diclofenaco de sódio pela membrana. O fármaco escolhido é aplicado como analgésico, anti-inflamatório e anti-térmico, é um medicamento com boa solubilidade em água, fator esse de grande importância para estudar sua liberação em membranas de quitosana.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a cinética de liberação do diclofenaco de sódio através da membrana de quitosana modificada por plasma.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Preparar membranas a partir da solução de quitosana;
- II. Aplicar técnica de plasma a baixa pressão, sobrepondo o oxigênio sobre as membranas de quitosana;
- III. Fazer a caracterização física das membranas, levando em consideração suas espessuras e o teor de sólidos, fazendo o uso de técnicas de DRX (Difração de raios X) e molhabilidade;
- IV. Realizar o estudo da cinética de permeação do diclofenaco de sódio sobre a membrana sem tratamento e com o tratamento com plasma.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 POLÍMEROS

Os polímeros são moléculas grandes, esse elevado peso molecular se deve a repetição de segmentos ao longo de toda sua cadeia. Origina-se das palavras *poli* que significa muitos e *mero* significa partes. Entre as classificações de polímeros encontra-se os naturais e os sintéticos, sendo os naturais encontrados na natureza, apresentando assim uma estrutura mais complexa em relação aos sintéticos, que são aqueles obtidos através da indústria, a partir de moléculas de baixo peso molecular (LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001).

Na vasta diversidade dentre os polímeros, pode-se encontrar os biopolímeros, polímeros originados de fontes renováveis, temos como exemplo: o milho, cana-de-açúcar, celulose, quitina, entre outras. As suas principais finalidades, estão na fabricação de embalagens de alimentos, sacolas, filmes para a agricultura e produtos de consumo (MÉLO et al., 2011).

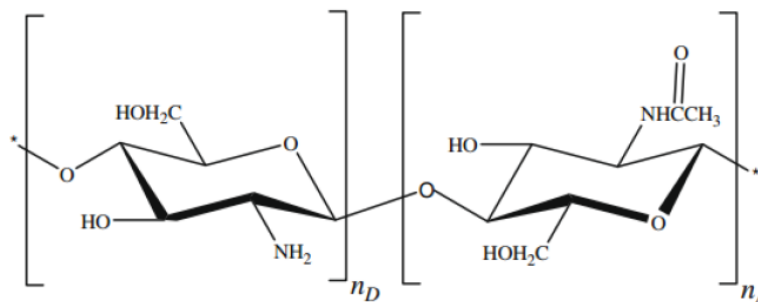
3.2 QUITOSANA

A quitosana é um biopolímero que desperta grande interesse em diversos ramos da ciência, pois seus derivados apresentam diversas aplicações como por exemplo, biotecnológicas, biomédicas e farmacêuticas. Seu preparo é realizado a partir de um heteropolissacarídeo que se obtém a partir da reação de N-desacetilação da quitina, que é um dos biopolímeros mais abundante logo após da celulose, ela é encontrada em carapaças e exoesqueletos de crustáceos (GONSALVES et al, 2011).

A sua estrutura é formada pela repetição de unidades beta (1 – 4) 2-amino-2-deoxi-D-glucose (ou D-glucosamina), diferente da celulose, a quitosana apresenta grupos de acetamido substituindo os grupos de hidroxila (Figura 1). Sua fórmula molecular é expressa como $C_6H_{11}O_4N$ (ASSIS E SILVA, 2003).

Uma das principais características da quitosana é o fato dela não ser absorvida pelo organismo, e também apresenta particularidades, como por exemplo, ela ser muco adesivas, beneficiando assim a liberação de proteínas, fármacos e demais partículas através da mucosa (SPIN-NETO et al., 2008).

Figura 01: Estrutura química da quitina e quitosana.



Fonte: (dos SANTOS, 2009).

3.3 MEMBRANA DE QUITOSANA

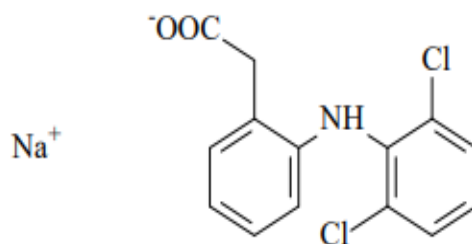
A membrana é uma barreira seletiva que separa duas fases que age restringindo a passagem de um, ou mais, componentes. Elas podem ser classificadas como densas e porosas, essa classificação também distingue a constituição do seu material que forma as diferentes regiões na seção transversal da membrana, ou seja, o filme superficial denso e a parte porosa (SILVEIRA, 2013).

As membranas produzidas a partir da quitosana dispõe de uma boa resistência mecânica seguida de uma permeabilidade de partículas seletiva. Tendo em vista essas características, as membranas de quitosana estão sendo utilizadas no empacotamento de alimentos, pele artificial, cicatrização de ferimentos, em sistemas de liberação de fármacos, dentre outras aplicabilidades. A permeabilidade dessas membranas decorre de diversos motivos, tendo como exemplo, sua espessura, grau de desacetilação, massa molar e o seu grau de molhabilidade (MACÊDO et al., 2012).

3.4 DICLOFENACO DE SÓDIO

O diclofenaco, 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzenoacetato de sódio, apresenta fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NaNO}_2$, como mostrado na figura 2, e sua massa molecular é de 318, 13 g mol^{-1} . Ele se apresenta como um pó cristalino branco, é um anti-inflamatório não-esteróide, faz parte e um conjunto variado de fármacos que apresentam finalidade analgésica, anti-inflamatória e antitérmica (PREVITAL, 2014).

Figura 02: Estrutura do Diclofenaco de Sódio



Fonte: (PREVITAL, 2014)

3.5 PLASMA

Considerado o quarto estado da matéria, segundo a física, o plasma é obtido a partir do superaquecimento dos gases. Se trata de um fenômeno obtido através da variação de potencial aplicada em dois eletrodos, cátodo e anodo, incluso em um sistema hermeticamente fechado contendo um gás. Nesse sistema ocorre uma aceleração de partículas provenientes do campo elétrico, e as mesmas acabam colidindo com as partículas do gás. Esse impacto provoca a liberação de elétrons, há uma influência do campo elétrico nesses elétrons ocorrendo uma colisão com outras partículas, resultando assim a ionização do gás (MACÊDO, 2009).

Autores como, Morosoff e Hegemann (apud ASSIS, 2010), tem estudado os efeitos ocasionados pelo tratamento do plasma, focando no modo de funcionamento e na molhabilidade em polímeros, aumentando as qualidades de adesão ou de interações entre os materiais modificados e outras substâncias.

3.6 DIFUSÃO

O processo de difusão é regido pela primeira e segunda lei de Fick. A primeira lei é somente aplicada em sistemas em que o processo ocorre em estado estacionário, demonstrando que a quantidade de sustância que é difundida por unidade de área e por unidade de tempo ao longo de x (F_x), é proporcional a variação de concentração ($\frac{\partial C}{\partial x}$) (CRANK, 1975):

$$F_x = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1)$$

onde D é o coeficiente de difusão, em que seu valor depende das propriedades da substância e do meio onde o processo se desenvolve. O sinal negativo é em detrimento do fato em que o processo de difusão ocorre no sentido oposto ao aumento da concentração (CRANK, 1975).

A segunda lei de Fick, se refere ao processo difusor em sistema não-estacionário:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2)$$

onde C é a concentração da substância difusora, t é o tempo, D é o coeficiente de difusão e o x é uma das direções em que ocorre o fluxo em um corpo (CRANK, 1975).

3.7 CÁLCULO DA PERMEABILIDADE

O valores da permeabilidade das membranas foram conseguidos de acordo com o modelo que Crank (1975) descreve para o fluxo através de membranas. Dessa forma, a quantidade de substância Q que se difundiu por meio da membrana em um instante de tempo t , é fornecida pela seguinte equação:

$$Q = \frac{Dc_l}{t} \left(t - \frac{l^2}{6D} \right) \quad (3)$$

Entretanto, a quantidade de substância Q também pode ser determinada como:

$$Q = \frac{Vc}{S} \quad (4)$$

Tendo em vista que a concentração do diclofenaco de sódio c foi obtida pelo espectrofotometro, segundo a lei de Lambert-Beer, tem-se que:

$$c = \frac{A}{ab} \quad (5)$$

Relacionando as equações (6) e (5) e substituindo as devidas variáveis, e posteriormente, igualando a equação resultante com a equação (4), e fazendo todo o rearranjo, resulta-se a seguinte equação:

$$A(t) = \frac{Dc_1abS}{Vl} t - \frac{c_1labS}{6V} \quad (6)$$

onde A é a absorbância, D é o coeficiente de difusão da membrana, c_1 é a concentração da solução do fármaco, a é a absortividade, b é o caminho óptico da célula do espectrofotômetro, S é a área da superfície da membrana, V é o volume da célula de difusão, l é a espessura da membrana e t é o tempo.

Segundo Crank (1975), a relação entre D e a constante de permeabilidade do sistema P :

$$P=KD \quad (7)$$

Onde K é o coeficiente de partição, e é obtido pela seguinte equação:

$$K = \frac{(c_2 - c_1)}{(c_2 - c_1)} \quad (8)$$

Fazendo a substituição da equação (8) na equação (7), tem-se que:

$$A(t) = \frac{PC_1abS}{Vl} t - \frac{c_1labS}{6V} \quad (9)$$

Por fim, o valor da permeabilidade P é obtido por meio do coeficiente angular α da curva gerada pelo gráfico A em função do t na região linear:

$$\alpha = \frac{PC_1abS}{Vl} \rightarrow P = \frac{\alpha Vl}{c_1abS} \quad (10)$$

4. METODOLOGIA

4.1 MATERIAIS

Neste trabalho utilizou-se os seguintes materiais: Quitosana com massa molar viscosimétrica média de $2,38 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ - (Polymar Ltda, Brasil), ácido acético (P.A., 99,7%), hidróxido de sódio micro pérolas (P.A. ACS, 99%) - (Vetec Química Fina Ltda., Brasil) e diclofenaco de sódio (P.A) (Farmafórmula Ltda., Mossoró – RN).

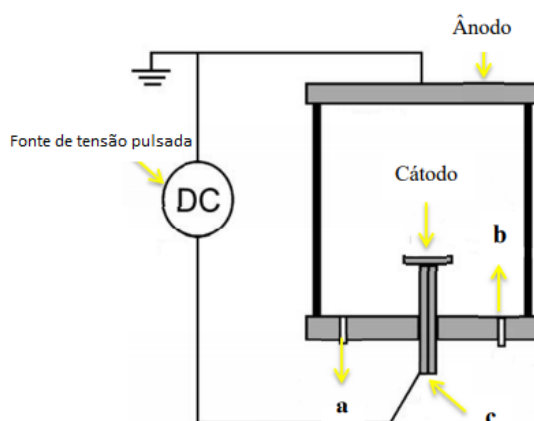
4.2 PREPARO DAS MEMBRANAS

Primeiramente, foi preparada uma solução de quitosana 2% (m/v), dissolvida em uma solução de ácido acético 2% (v/v), com agitação contínua durante um período de 24 horas. Em seguida, foi utilizado o método de filtração a vácuo, fazendo-se o uso de papel filtro cujo o diâmetro dos poros é de $0,45 \mu\text{m}$. Logo após, com o auxílio de uma pipeta graduada distribuiu-se um volume de 25 mL de solução em placas de Petri com diâmetro de 10,8 cm, depois as placas foram colocadas na estufa bacteriológica LUCADAMA em uma temperatura de 50°C durante 24 horas, para que ocorresse a evaporação do solvente. Em seguida, retirou-se as membranas da estufa e foi feito uso de uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 5%, durante 2 horas para neutraliza-las. Após o processo de esticagem da membrana e secagem durante 24 horas em temperatura ambiente, obteve-se membranas de espessura $30 \pm 2 \mu\text{m}$, medida com o auxílio de um micrômetro - MITUTOYO, 0-25 mm.

4.3 TRATAMENTO DA MEMBRANA PELO PLASMA

O tratamento da membrana realizado pelo plasma, foi feito em um reator fechado de aço inox ligado a uma bomba a vácuo, as membranas foram colocadas na porta amostra dentro do reator que foi submetido a uma corrente (Ampere): 0,14; com uma fonte pulsada: on: 50 microssegundos; off: 150 microssegundos; em uma tensão (Volts): 470, durante um período de 60 minutos. O gás utilizado no processo foi o oxigênio.

Figura 03: Reator utilizado no tratamento do plasma.



Fonte: (Adaptado de ALVES JUNIOR et. al.2006)

Em virtude da pesquisa, as membranas com plasma, como as sem plasma, vão ser caracterizadas de acordo a análise de molhabilidade. As medidas de ângulo de contato, baseadas na técnica de gota gota, foram analisadas em um aparato desenvolvido no Laboratório de processamento de materiais por plasma (Labplasma - UFERSA), formado pela junção de uma base móvel, uma câmera (VP 540 s, Intelbras) e uma pipeta. Nas as análises, foram colocadas três gotas de água destilada sobre as superfícies (5 segundos para todas as gotas de 0.05 mL), nas quais estavam sobre o porta-amostra. O software usado para obter o ângulo de contato foi o SURFTENS 4.5.

Também foi feito o ensaio de difração de raios X – DRX, que nos permitirá conhecer o tipo de estrutura cristalina (MACÊDO, 2012). As análises GIXRD (Difração por Raio X de Incidência de Pastoreio) foram obtidas no Laboratório de raio-X (CITED – UFERSA). As medidas de difração foram realizadas com o auxilio de um difratômetro Shimadzu XRD, modelo XRD-6000, no qual foram utilizados os ângulos de incidência a 0.5° , radiação Cu Ka em uma varredura de 2θ de 5.0 a 35.0, com etapa de 0.02° e tempo de contagem de 0,6 segundos.

4.4 ESPECTRO DE ABSORÇÃO

O espectro de absorção do diclofenaco de sódio foi obtido na faixa espectral de 190 a 350 nm, usando a concentração de 0,1 g/L, a partir desta leitura pode-se determinar o comprimento de onda no qual seria observado os valores da absorbância no decorrer do ensaio de permeabilidade.

4.5 CURVA ANALÍTICA

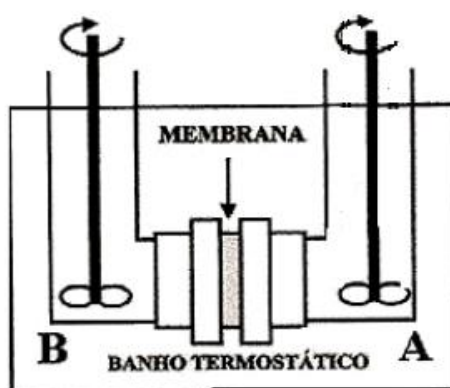
A curva analítica de absorvância em função da concentração das soluções de diclofenaco de sódio, foi obtida e analisada no comprimento de onda determinado no espectro de absorção. O a (coeficiente de absorvidade) foi obtido a partir da linearidade da curva. O coeficiente a se associa com a absorvância A , a concentração C e o caminho óptico da célula do espectro b , segundo a lei de Lambert-Beer:

$$A = Cab \quad (11)$$

4.6 ENSAIO DE PERMEABILIDADE

Os ensaios de permeabilidade foram realizados em um aparato de lados simétricos, que se separam pela membrana de quitosana (Figura 04). A concentração da solução de diclofenaco de sódio foi de 1 g/L em todos os ensaios. Na repartição A foi colocado 230 mL de uma solução de diclofenaco de sódio, na repartição B colocou-se 230 mL de um solvente puro (água destilada). As repartições ficaram em constante agitação com o intuito de homogenizar os meios. Todo o sistema ficou imerso em banho termostático, na temperatura de 37 °C.

Figura 04: Esquema do Aparato de permeação



Fonte: (Adaptado de MACÊDO et al., 2012).

Os ensaios foram executados de duas maneiras, primeiramente foi utilizado uma membrana de quitosana não modificada, e observou-se o comportamento do fármaco em contato com a mesma. No outro ensaio, utilizou-se a membrana modificada pelo plasma, no

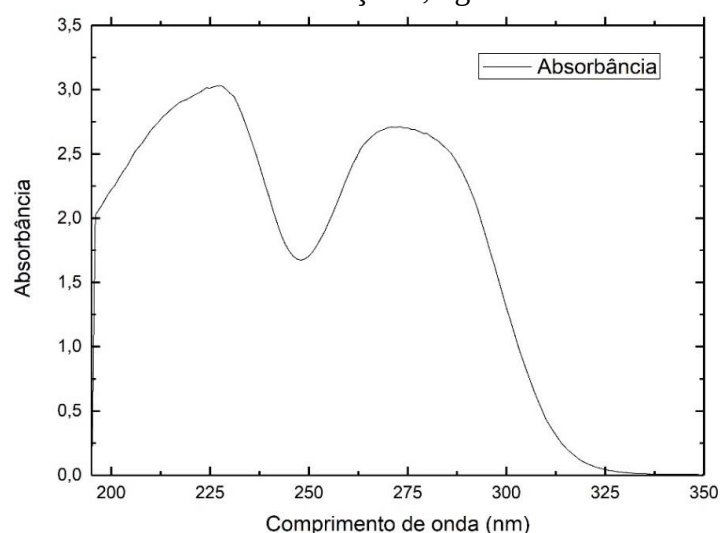
qual o gás escolhido foi o oxigênio, ao longo dos experimentos analisou-se a interação do diclofenaco com a membrana. As amostras foram retiradas da repartição B e após ser analisada eram devolvidas ao mesmo compartimento, a primeira amostra foi analisada exatamente no tempo de 1 minuto, as demais amostras foram coletadas e analisadas após 5 minutos até 180 minutos de experimento. As amostras foram analisadas utilizando-se uma cubeta de quartzo, onde a mesma foi colocada no espectrofotometro GEHAKA modelo UV – 340G, para obtermos os valores das respectivas absorbâncias.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESPECTRO DE ABSORÇÃO

O espectro de absorção do diclofenaco de sódio apresentou dois picos máximos (Gráfico 01), o comprimento de onda escolhido foi o de 275 nm, usado para obter a curva de calibração e os valores de absorbância durante os ensaios de permeabilidade. Segundo Barbosa (2017) a escolha do segundo pico de absorbância se deu porque o primeiro se encontra mais próximo do limite inferior, que é uma região bastante energética e que pode ocorrer erros nas medições.

Gráfico 01: Espectro de absorção do diclofenaco de sódio
Solução 0,1 g/L

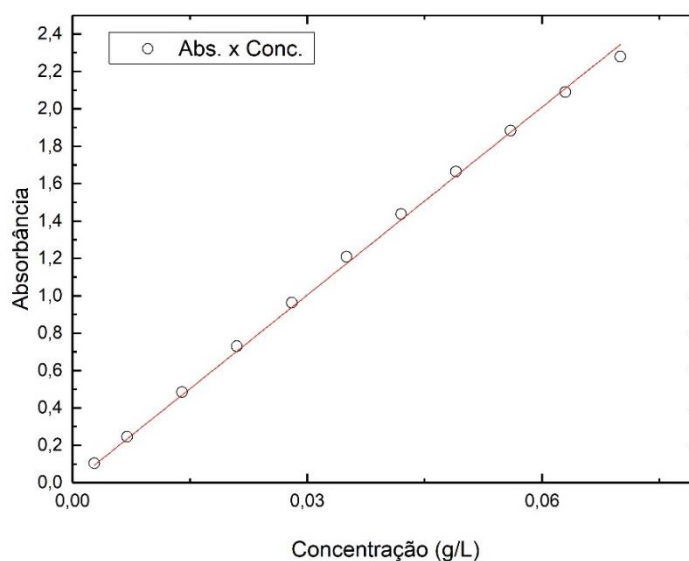


Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 CURVA DE CALIBRAÇÃO

A curva padrão de análise da absorbância em função da concentração (Gráfico 02) foi determinada com o coeficiente de correlação de 0,999, a concentração inicial foi de 0,07 g/L. Posto que o caminho óptico a célula do espectrofotômetro é igual a 1 cm, de acordo com a equação 11, tem-se que $a=34,55 \text{ L g}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Gráfico 02: Curva analítica do diclofenaco de sódio



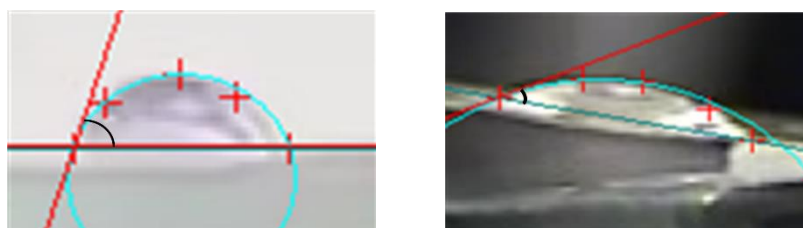
Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DAS MEMBRANAS

5.3.1 MOLHABILIDADE

No gráfico 03 é apresentado os resultados de molhabilidade da membrana não modificada e da membrana modificada pelo plasma de oxigênio, onde pode-se observar uma diminuição no ângulo de contato da membrana modificada (Figura 05).

Figura 05: Ângulo de contato

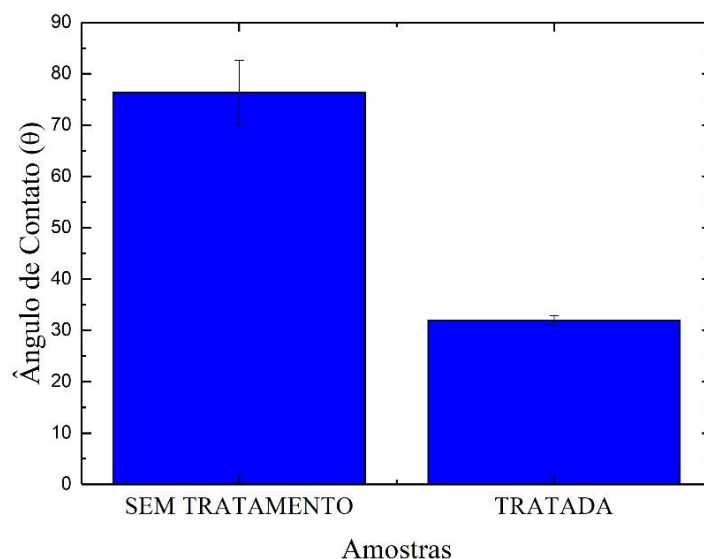


Sem tratamento

Com tratamento

Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 03: Molhabilidade



Fonte: Dados da pesquisa.

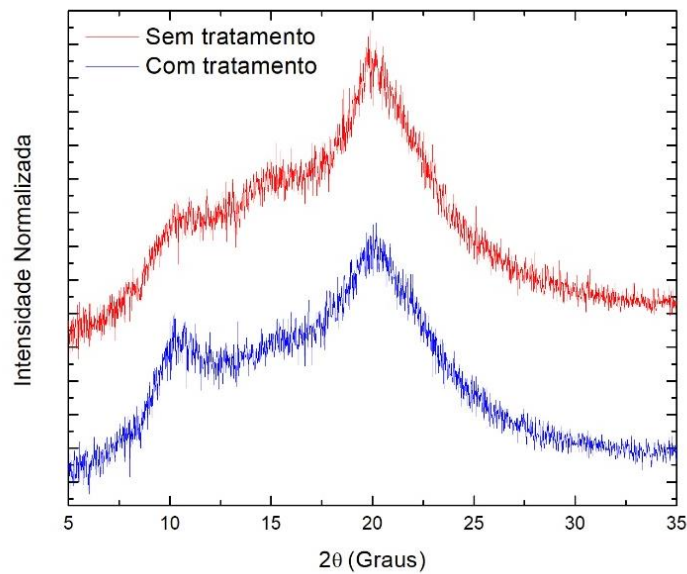
Segundo Macêdo (2009), essas modificações são em detrimento das substâncias que estão presentes no plasma durante todo o tratamento, onde as mesmas favorecem o surgimento de grupos funcionais hidrofílicos na superfície da membrana, aumentando assim a sua molhabilidade.

5.3.2 DIFRAÇÃO DE RAIOS X – DRX

As análises foram realizadas na membrana com e sem plasma, os picos cristalinos variam nas regiões em $2\theta = 11,4^\circ$ e $2\theta = 21,4^\circ$ como apresentado no gráfico 04, pode-se também

observar que não houve modificações na estrutura cristalina da membrana após o tratamento referente ao plasma.

Gráfico 04: Difração de raios X - DRX

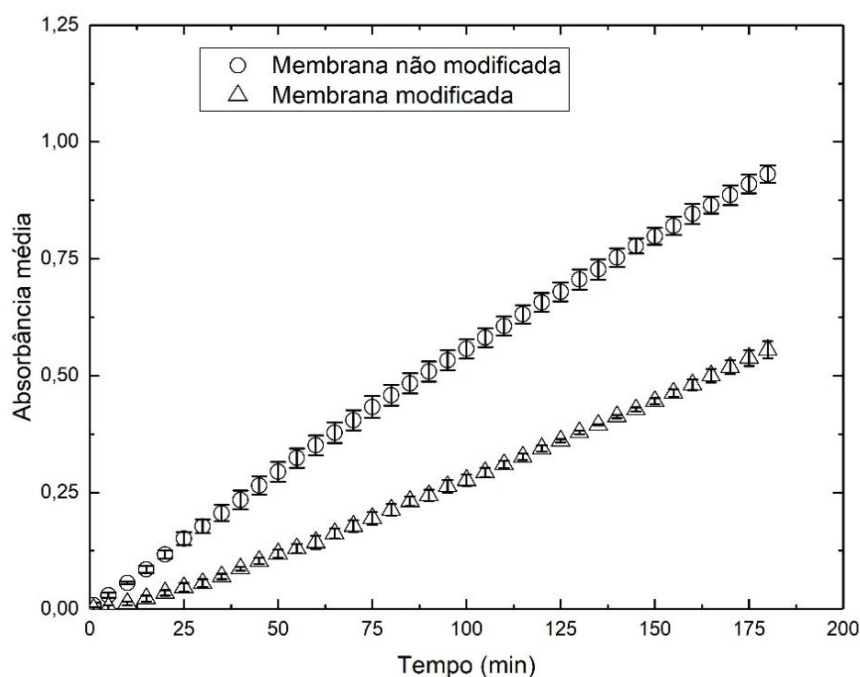


Fonte: Dados da pesquisa

5.4 ENSAIOS DE PERMEABILIDADE

Com base no gráfico 05, pode-se perceber uma redução da permeabilidade no ensaio feito com a membrana modificada pelo plasma em relação à membrana não modificada os dados foram analisados em duplicatas. A caracterização de molhabilidade da membrana tratada com o plasma apresenta uma diminuição no ângulo de contato, por esse fato esperava-se que a permeabilidade do ensaio realizado com esta membrana se tornasse maior em comparação com a membrana não modificada, entretanto isso não ocorreu.

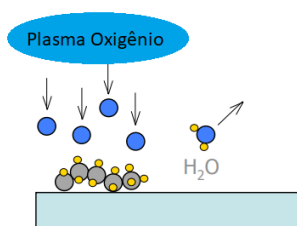
Gráfico 05: Ensaio membrana não modificada em função da membrana modificada
Solução do fármaco 1 g/L.



Fonte: Dados da pesquisa.

No gráfico 05, observa-se uma redução na permeabilidade na membrana tratada pelo plasma de oxigênio, e detrimento da diminuição do coeficiente angular da reta. Com o tratamento as membranas tiveram sua massa reduzida em torno de 9%, um possível motivo para esse decréscimo foi a perda de água na membrana tratada, que pode ter ocorrido quando houve a aplicação do plasma, já que uma consequência da ionização do gás é uma vasta quantidade de elétrons e radicais livres no ar presente no interior o reator, fazendo com a temperatura se eleve, acarretando, assim, na passagem da água presente na membrana para o estado vapor, como ilustrado na Figura 06.

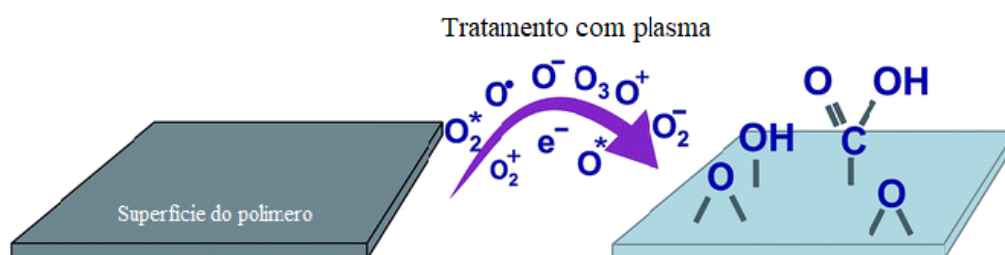
Figura 06: Vaporização de água durante a aplicação do plasma



Fonte: (Adaptado de CHRYSOSTOMOU, 2009)

Segundo Wang (2009) após a membrana passar pelo tratamento do plasma, houve a formação de grupos polares em sua superfície, agindo de forma que gere uma redução na interação polímero-solvente. O que significa que houve uma diminuição na interação dos grupos polares com as moléculas de água. A Figura 07 ilustra a inserção de grupos funcionais na membrana após o tratamento com o plasma.

Figura 07: Formação de grupos polares após o tratamento com o plasma



Fonte: (Adaptado de GOÍDA-CEPA et al., 2014).

A Tabela 01 mostra, respectivamente, os valores de permeabilidade da membrana tratada e não tratada com plasma.

Tabela 01: Valor de permeabilidade. Solução do fármaco 1 g/L.

Membrana	$P \times 10^{-5} \text{ (cm}^2\text{/min)}$
Não tratada	$12,72 \pm 0,448$
Tratada	$6,24 \pm 0,130$

Fonte: Autoria própria

A redução da massa, possivelmente ocasionada pela evaporação e/ou eletrólise da água como vapor, e a presença de grupos polares na superfície da membrana fez com que as macromoléculas apresentassem uma maior estabilidade estrutural polimérica, reduzindo a expansão de suas cadeias. Este impedimento pode ser o fator responsável pela redução da permeabilidade, uma vez que o fluxo de fármaco através da membrana se torna dificultado.

6. CONCLUSÃO

A cinética de liberação da solução de diclofenaco de sódio foi observada tanto na membrana não tratada, como também na modificada pelo plasma. Foi observado que a membrana tratada com o plasma apresentou uma diminuição do seu ângulo de contato em 41,55%, resultando em um aumento do caráter hidrofílico, provavelmente devido à inserção de grupos funcionais na mesma. Observou também um decréscimo na permeabilidade de aproximadamente 49,05%, possivelmente em função do aumento da estabilidade polimérica devido à diminuição das interações polímero-solvente, tendo como efeito uma maior retenção do fármaco, diminuindo seu fluxo através da membrana. Esse resultado se mostra promissor, pois foi possível observar que o plasma pode provocar grandes modificações na membrana e, por sua vez, na cinética de liberação do diclofenaco. Tais modificações potencializam as aplicações das membranas de quitosana, uma vez que é possível causar modificações na membrana de forma a melhor se adaptar a um determinado tipo de fármaco, podendo apresentar um maior controle na sua liberação controlada.

7. REFERÊNCIAS

- ALVES JR, C. et al. **Nitriding of titanium disks and industrial dental implants using hollow cathode discharge**. Surface and Coatings Technology, v. 2, n. 11, p.3657-3663, 3/15/2006. ISSN 0257-8972. dIS
- ASSIS, O. B. G. A.; SILVA, V. L. D. Caracterização estrutural e a capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 13, n. 4, p. 7, 2003. ISSN 0104-1428.
- ASSIS, O. B. G. Alteração do caráter hidrofílico de filmes de quitosana por tratamento de plasma de HMDS. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.603-606, 2010. FapUNIFESP (SciELO).
- BACKER, R. W. **Membrane Technoloy and Applications**. Third Edition. Chichester: Wiley, 2012. p. 590.
- BARBOSA, F. N. da S. **Estudo da cinética de liberação do Diclofenaco de Sódio a partir de membranas de quitosana**. 2017. 9 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2017.
- CHEN, X.; ZHENG, L.; WANG, Z. **Molecular Affinity and Permeability of Different Molecular Weight Chitosan Membranes**. 2002. 50 f. Tese (Doutorado) - Curso de Science And Technology, Cornell University, New York, 2002.
- CHRYSTOSTOMOU, D. **Plasma surface modification for the biomedical industry**. Corona: Pva Tepla, 2009. 62 slides, color.
- CRANK, J. **The Mathematics of Diffusion**. Second Edition. Brunel University Uxbridge, London: Oxford University Press, 1975. 421 p.
- DOS SANTOS, Z. M. et al. Determination of deacetylation degree of chitosan: a comparison between conductometric titration and CHN elemental analysis. **Carbohydrate Research**, v. 344, n. 18, p. 2591-2595, 2009.
- GOŁDA-CEPA, M. et al. **LDI-MS examination of oxygen plasma modified polymer for designing tailored implant biointerfaces**. Rsc Adv., [s.l.], v. 4, n. 50, p.26240-26243, 2014. Royal Society of Chemistry (RSC). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra02656j>. Acesso em: 23 de abril de 2018, às 15:00 horas.
- GONSALVES, A. D. A. et al. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, v. 34, p. 1215-1223, 2011. ISSN 0100-4042

LUCAS, E. F.; SOARES, B. G.; MONTEIRO, E. E. C. **Caracterização de Polímeros: Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica**. Rio de Janeiro: E-papers, 2001. 365 p

MACÊDO, M. O. C. **Modificação de membranas de quitosana por plasma para uso biológico**. 2009. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - Rn, 2009.

MACÊDO, M. O. C. et al. Estudo comparativo da modificação superficial de membranas de quitosana tratadas por plasma de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande - Pb, v. 7, n. 2, p.95-103, ago. 2012.

MÉLO, G. F. Brito; P. Agrawal; E. M. Araújo; T. J. A. et al. Biopolímeros, Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande - PB, v. 6, n. 2, p.127-139, 31 set. 2011.

PEREIRA, L. P. S. et al. **Estudo do aumento da hidrofiliidade de membranas de quitosana modificadas por plasma DBD**. In: XXI CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA, 21., 2016, Fortaleza/ce. Anais.... [s.l.]: Congresso Brasileiro de Engenharia Química, 2016. p. 1 - 7.

PREVITAL, J. S. **Desenvolvimento de procedimentos analíticos para determinação de clotrimazol e diclofenaco utilizando espectrofotometria na região ultravioleta**. 2014. 55 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS, 2014.

SANTOS, J. E., SOARES, J. P., DOCKAL, E. R. et al., Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens, **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2003, v. 13, n. 4, p. 242-249.

SILVEIRA, M. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para uso em osmose direta**. 2013. 49 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013.

SPIN-NETO, R. et al. Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura. **Revista de Odontologia da Unesp**, São Paulo - SP, v. 37, n. 2, p.155-161, abr. 2008.

WANG, Y. et al. Surface characterization of the chitosan membrane after oxygen plasma treatment and its aging effect. **Biomedical Materials**, [s.l.], v. 4, n. 3, 29 abr. 2009. IOP Publishing. Disponivel em: <http://dx.doi.org/10.1088/1748-6041/4/3/035003>. Acesso em: 16 de abril 2018, as 14:30 horas.

.