



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA E
ENGENHARIA DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
QUÍMICA**

**ESTUDO DA VELOCIDADE DE DIFUSÃO DA ALOÍNA
EM MEIO AQUOSO E EM MEMBRANA DE
CELULOSE BACTERIANA**

JOSÉ VICENTE TEIXEIRA PINTO

FLORIANÓPOLIS

2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA E
ENGENHARIA DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
QUÍMICA**

José Vicente Teixeira Pinto

**ESTUDO DA VELOCIDADE DE DIFUSÃO DA ALOÍNA
EM MEIO AQUOSO E EM MEMBRANA DE
CELULOSE BACTERIANA**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto

Co-orientadora: Prof. Dr^a Selma Faria Zawadzki Baggio

Florianópolis

2012

PINTO, José Vicente Teixeira.

Estudo da velocidade de difusão da aloína em meio aquoso e em membrana de celulose bacteriana.

Tese- Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós – Graduação em Engenharia Química.

1-Aloe barbadensis, 2- aloína, 3- difusão, 4- dispersão de fármacos, 5- membranas biológicas.

José Vicente Teixeira Pinto

**ESTUDO DA VELOCIDADE DE DIFUSÃO DA ALOÍNA
EM MEIO AQUOSO E EM MEMBRANA DE
CELULOSE BACTERIANA**

Esta Tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Química e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química do Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 2012

Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto
Orientador

Prof. Dr.^a Selma Faria Zawadzki Baggio
Co-orientadora

Prof. Dr.^a Selma Faria Zawadzki Baggio
Co-Orientadora

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ariovaldo Bolzan

Dr.^a Janaína Karine Andreazza

Prof. Dr. Juarez Souza de Oliveira

Prof. Dr. Obdúlio Gomes Miguel

Prof. Dr.^a Vânia Aparecida Vicente

Este trabalho foi desenvolvido nos Laboratórios de Carboidratos do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular e nos Laboratório de Controle de Qualidade e Analítica do Departamento de Farmácia, ambos pertencentes à Universidade Federal do Paraná.

*“NENHUMA MENTE QUE SE ABRE
PARA UMA NOVA IDÉIA VOLTARÁ A
TER O TAMANHO ORIGINAL”.*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Desejo inicialmente agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Leonel Teixeira Pinto pela oportunidade, confiança e apoio na elaboração desta pesquisa.

Agradeço à Prf^a. Dra. Selma F. Z. Baggio por ceder espaço no Laboratório de Carboidrato do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular para o início dos experimentos deste trabalho.

À Coordenação da Pós-Graduação em Engenharia Química da UFSC pela oportunidade.

Aos Professores Doutores Obdúlio Gomes Miguel, Marilis Dalarmi Miguel e os demais funcionários, pelo apoio na realização de todos os ensaios que geraram esta pesquisa.

Ao Professor Doutor Roberto Pontarolo, demais colegas e funcionários do seu laboratório, meus agradecimentos.

À Dra. Derce O. S. Recouvreux por ceder às membranas de celulose bacteriana utilizadas nesse estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro PICDT durante a execução desta tese, sem este apoio não seria possível sua realização.

Agradeço aos demais colegas e Professores do Departamento de Patologia Básica da UFPR pelo apoio ao me substituírem nas aulas da graduação.

Agradecimentos Especiais:

Ao colega e amigo Professor Walter Kugler pela grande contribuição neste trabalho com seu vasto conhecimento na área de Engenharia Química, dando suporte técnico, incentivo e mostrando que seria possível sua realização.

À amiga e colega Professora Dra. Vânia A. Vicente pelo estímulo e apoio trabalho.

In memoriam, agradeço ao querido Dr. Professor Ennio Luz por ter me incentivado no meu processo de aprendizado e formação como docente.

Ao amigo e companheiro Luciano Campestrini que me acompanhou em todos os passos na elaboração deste assunto, demonstrando sua grande capacidade e conhecimento, sendo um pesquisador por excelência.

Ao Leandro, meu futuro genro, por suas horas de trabalho e discussões para que esta tese tomasse corpo e forma.

À Duda, pelo amor incondicional me doado.

E principalmente à minha esposa e filhas pelo carinho e paciência infinitos que me foram concedidos durante a realização deste trabalho.

A todos que contribuíram de forma material e humana na realização desta tese.

Meu obrigado.

RESUMO

A planta *Aloe barbadensis* Miller, também conhecida como *Aloe vera* L., se destaca das diversas plantas com fins curativos, por possuir propriedades medicinais como antiinflamatória, imunoestimulante, pró-angiogênica, pró-vasculogênica e antitumoral. Constitui-se em modelo para síntese de um grande número de fármacos devido à presença da substância aloína no parênquima clorofiliano. Este trabalho foi realizado a partir do fenômeno da difusão livre ou transporte passivo da aloína, sua adsorção e liberação, sendo utilizada a água como veículo devido a sua importância como solvente através de membranas. A difusão através de membranas biológicas é um passo essencial para a absorção ou eliminação de fármacos do organismo. O estudo e a determinação do coeficiente de difusão de substâncias como a aloína, através das células e tecidos, representam importantes processos para a compreensão dos fenômenos que regem a transferência de massa em sistemas biológicos, como é o caso de filmes de revestimentos e estruturas poliméricas, que compõem a classe dos atuais sistemas de liberação controlada e prolongada de fármacos. As propriedades físico-químicas da aloína foram estudadas a fim de estabelecer um perfil do comportamento desta substância nos fenômenos da difusão, incorporação e liberação da molécula em membranas. As equações empíricas e de modelagem utilizadas vieram no auxílio, compreensão e interpretação dos resultados obtidos experimentalmente, para contribuir com um melhor planejamento no desenvolvimento de novos produtos biomédicos.

Palavras chaves: *Aloe barbadensis*, aloína, difusão, liberação de fármacos, propriedades físico-químicas, modelagem matemática.

ABSTRACT

The plant *Aloe barbadensis* Miller, also known as *Aloe vera* L., becomes prominent to the diverse plants for healing purposes. It has medicinal properties as anti-inflammatory, immunostimulant, pro-angiogenic, pro- and anti-tumor vasculogenic. It constitutes a model for the synthesis of a large number of drugs due to the presence of the substance aloin in chlorophyll parenchyma. This work was carried out from the phenomenon of free diffusion or passive transport of aloin, the adsorption and release. The water was used as a vehicle due, to its importance as a solvent through membranes. The diffusion through biological membranes is an essential step for the absorption or elimination of drugs from the body. The study and determination of the diffusion coefficient of substances such as aloin, through cells and tissues, are important processes to understand the phenomena which governing the mass transfer in biological systems, such as film coatings and polymeric structures that comprise the class of current systems of controlled and prolonged release of drugs. The physicochemical properties of aloin were studied in order to establish a profile of the behavior of this substance in the diffusion phenomena, incorporation and release of molecules in membranes. The empirical and modeling equations used came in assistance, understanding and interpreting the results obtained experimentally to contribute to better planning in the development of new biomedical products.

Key words: *Aloe barbadensis*, aloin, diffusion, drug release, physico-chemical properties, mathematical modeling.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Corte transversal da babosa. Em destaque, os parênquimas clorofiliano e o de reserva. Fonte: Disponível em: <http://www.freedom.inf.br/artigos_tecnicos/03/07/2006,2/aloe_vera.asp> Acesso em: 03 de mar. 2006. 34
- Figura 2** – Corte transversal no qual é possível verificar o exudato amarelo: a aloína. Fonte: Disponível em: <<http://www.aloin.net/docs/booklet1acesso/>>. Acesso em 16 de maio. 2008..... 35
- Figura 3** – *Aloe barbadensis* em destaque o estágio de floração, flor de aspecto tubular em cachos. Foto cedida por Campestrini. Dissertação 2007. 35
- Figura 4** – Estrutura química da aloína. Em destaque unidade glicosídica no carbono 10..... 37
- Figura 5** – Vias metabólicas secundárias que originam antraquinonas, adaptado de (Wijnsma1986) e (Dewick 1997)..... 39
- Figura 6** – Esquema demonstrando a passagem de matéria fluxo (J) em um determinado espaço (x). Fonte: Disponível em: <<http://www.fisica.ufs.br/CorpoDocente/egsantana/transporte/difusion/difusion.htm>>. Acesso em 18 mar. 2009..... 45
- Figura 7** – Formação de estruturas de octâmeros bicíclicos, dadas por associações entre moléculas de água. CHAPLIN, M. Water structure and behavior. Disponível em: <<http://www.isbu.ac.uk/water>>. Acesso em: 21 de maio de 2011. 55
- Figura 8 – Densidade da água em função da temperatura. CHAPLIN, M. Water structure and behavior. Disponível em: <<http://www.isbu.ac.uk/water>>. Acesso em: 21 de maio de 2011. 55
- Figura 9** – Comportamento de difusão da água em relação a um líquido normal. Fonte: Dissertação (SZORTIKA, 2006). 56
- Figura 10** – Aparelho utilizado para determinar o ponto de fusão da aloína (UFPr, 2008). 58
- Figura 11** – Viscosímetro de Ostwald, utilizado para determinar a viscosidade da (UFPr, 2008). 59

Figura 12 – Cuba acrílica utilizada para a determinação do coeficiente de difusão da aloína (aparato 1). Em (A), vista superior da cuba adaptada para agitação magnética. Em (B), cuba acrílica adaptada para agitação mecânica. Em (C) sistema de agitação mecânica e em (D) barreira acrílica dos vasos com 256 furos com área somando um total de 0,5 cm ²	60
Figura 13 – Desenho esquemático da cuba (aparato 1) vista em plano superior, mostrando o funcionamento das pás em sentido anti-horário, os pontos de coleta para leitura e suas respectivas dimensões.....	61
Figura 14 – Desenho esquemático, vista lateral, da cuba (aparato 1) adaptada para agitação mecânica e suas respectivas dimensões.....	61
Figura 15 – Cuba acrílica (Aparato 2) sem adaptação para agitação: (A) vista superior da cuba acrílica mostrando os vasos a e b; (B) barreira acrílica de 1mm de espessura mostrando os com 14 perfurações(crivos).	62
Figura 16 – Desenho esquemático da cuba acrílica sem adaptação para a agitação (aparato 2), mostrando os pontos de coleta, com suas respectivas dimensões.	63
Figura 17 – Membranas de celulose bacteriana hidratadas contendo em média 0,14mm de espessura.....	66
Figura 18 – Membranas de celulose bacteriana (CB), cada uma totalizando uma área de 4cm ² incorporadas com aloína, prontas para sua utilização no dissolutor.	71
Figura 19 – Dissolutor Metrolab com capacidade para oito cubas de 400 mL cada, utilizada para a liberação da aloína a temperatura de 37 °C.....	72
Figura 20 – Cuba de dissolução, em destaque cesto metálico, onde é colocado o material para a dispersão.	72
Figura 21 – Curva de tensão superficial da aloína padrão.	75
Figura 22 – Perfil espectrofotométrico de aloína com concentração de 0,10 mg/mL em soluções-tampão de diferentes pHs. A leitura foi executada 3 horas após o preparo das soluções, como pode ser observado o perfil das curvas se assemelham.	78

Figura 23 – Curva padrão da aloína, limite utilizado absorvância x concentração em pH 7,4 concentração de 0,058 mg/mL.....	79
Figura 24 – Curva de calibração da cafeína (absorvância x concentração).	80
Figura 25 – Grafico representando as curvas ascendente e descendente da difusão da cafeína sem agitação, tanto na ascendente como descendente entre o intervalo de 0 a 100000 (s) com tendência ao equilíbrio da transferência de massa entre os 2 vasos do aparato 2.	81
Figura 26 – Gráfico representando a curva de erro da cafeína sem agitação. A curva na forma de parábola revela o valor da difusão para o experimento da cafeína.	86
Figura 27 – Gráfico comparativo das curvas ascendente e descendente da difusão da cafeína (concentração x tempo) sem agitação. As curvas ascendente e descendente se equivaliam e demonstravam a veracidade do experimento.	87
Figura 28 – Perfil de concentração da aloína em uma solução de água. Vasos separados por uma barreira acrílica de 5mm, volume de 500mL (aparato1), durante 2.000 segundos de leitura sob agitação magnetica.	88
Figura 29 – Curva assintótica formada na difusão da aloína em uma solução de água, com barreira acrílica de 5mm, volume de 500mL (aparato1), após 2.000 segundos de leitura, sob agitação mecânica.....	89
Figura 30 – Curvas assintóticas da difusão da aloína em solução de água através da barreira acrílica de 1 mm escariada das cubas de volume de 50mL (aparato2), após 100000 segundos de leitura, sob ausência de agitação.	91
Figura 31 – Gráfico representando a curva de erro da aloína sem membrana e sem agitação concentração x difusão. A curva na forma de parábola revela o valor ideal da difusão para o experimento da Aloína.	92
Figura 32 – Gráfico comparativo das curvas assintóticas da difusão da (aloína concentração x tempo) em barreira física sem agitação.	93
Figura 33 – Curvas assintóticas (concentração x tempo) da difusão da aloína em barreira física associada à membrana de celulose para diálise no sistema sem agitação.	95

Figura 34 – Curva de erro da aloína em sistema sem agitação com barreira física associada à membrana de celulose para diálise.....	96
Figura 35 – Curvas assintóticas da difusão da aloína com barreira com membrana de celulose para diálise sem agitação (concentração x tempo).	96
Figura 36 – Representação gráfica do perfil de difusão das curvas ascendente e descendente (concentração x tempo), demonstrando um perfil mais suave com tendência ao equilíbrio.....	98
Figura 37 – Gráfico representando a curva de erro da aloína com barreira com orifícios e membrana de celulose bacteriana sem agitação (concentração x difusão). A curva na forma de parábola revela o valor ideal da difusão para o experimento da aloína.	98
Figura 38 – Gráfico comparativo das curvas assintóticas da difusão da aloína em barreira com orifícios e membrana de celulose bacteriana sem agitação (concentração x tempo).	99
Figura 39 – Estrutura química da molécula de aloína. Adaptado de (Zonta <i>et al</i> 1995).....	101
Figura 40 – A - Celulose bacteriana hidratada derivada da (<i>Acetobacter xylinum</i>). B - Celulose bacteriana desidratada (MEV) X 8000 com setas indicando áreas escuras decorrentes da incorporação da molécula de aloína á membrana. Fonte: o autor.	103
Figura 41 – Perfil experimental da liberação de aloína, incorporada em membrana de celulose de 4 cm ² de área, sem barreira física, em solução tampão fosfato com pH 7,4 a 37 °C.	106
Figura 42 – Representação experimental da liberação da aloína (absorbância x tempo) em membrana de celulose bacteriana com barreira física.	108

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Resumo dos compostos presentes em plantas do gênero <i>Aloe</i> , baseado em Choi e Chung, 2003.....	36
Quadro 2 – Compostos presentes no extrato da <i>Aloe barbadensis</i> Miller e suas atividades farmacológicas. Adaptado de Choi e Chung, 2003.....	40
Quadro 3 – Valores, estrutura química e propriedades da Aloína de acordo com O'brien, 2005.....	43
Tabela 1 – Dados de tensão superficial em função da concentração....	75
Tabela 2 – Dados resultantes da avaliação da difusão da cafeína (concentração x tempo), a partir das leituras realizadas no intervalo entre 0 a 90.000 segundos, utilizando o modelo acrílico (aparato 2) sem agitação.	81
Tabela 3 – Dados obtidos no experimento da difusão da aloína (absorbância x tempo), no intervalo de leituras de 0 à 90.000 segundos.....	91
Tabela 4 – Dados obtidos no experimento da difusão da aloína (absorbância x tempo), no intervalo de leitura de 0 a 345.600 segundos.....	94
Tabela 5 – Resultados da difusão da aloína (concentração x tempo), no intervalo de leituras de 0 à 90.000 segundos.....	97
Tabela 6 – Comparativo dos valores de difusão para os diversos experimentos com aloína. Experimento 1: Barreira acrílica com crivos; experimento 2: Barreira acrílica com crivos membrana celulose para diálise; experimento 3: Barreira acrílica com crivos membrana celulose bacteriana.....	100
Tabela 7 – Comparação dos valores de massa em miligrama das membranas secas em relação às associadas com solução de aloína. ...	104
Tabela 8 – Demonstrativo da leitura da liberação da aloína (absorbância x tempo) na solução tampão fosfato, sem a presença da barreira física.....	106

Tabela 9 – Dados obtidos no experimento da liberação da aloína (absorbância x tempo) em membrana de celulose bacteriana com barreira física 107

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ϕ_w .	constante de associação da água
€.	absortividade molar
°C	graus Celsius
λ	lâmbida
A.	absorbância
AC.	antes de Cristo.
CAM.	membrana corio-alantóide
CB	celulose bacteriana
CFD.	Fluidodinâmica Computacional
CLAE.	cromatografia líquida de alta eficiência
CNTP	condições normais de temperatura e pressão
Co.	concentração
COX	ciclo oxigenase
cP.	centiPoise
D.	coeficiente de difusão
d₁.	densidade da aloína
d₂.	densidade da água
EPC	extrato do parênquima clorofiliano
EPR.	extrato do parênquima de reserva
HIV.	vírus da imunodeficiência
J.	fluxo
K.	graus Kelvin
MAO	monoamina oxidase
mg-	miligramas
mm.	milímetro
MMPS	matriz granulocítica metaloproteinase.
mL.	mililitros
M_w.	peso molecular da água
η_1	viscosidade da aloína
η_2.	viscosidade da água

nm	nanômetro
OMS.	Organização Mundial de Saúde
pH-	potencial hidrogênio iônico
PHAS.	polihidroxicarboxilato
PLA.	polilactato
PGA.	poliglicolatos
S.	área
SLFs.	sistemas de liberação de fármacos
T.	temperatura K
t₁.	tempo de escoamento da solução de aloína
t₂.	tempo de escoamento da água
Ufc	unidade formadora de colônia
UFPR	Universidade Federal do Paraná
V_B.	volume molar

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	29
Objetivos.....	31
CAPÍTULO 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	33
1.1 Histórico da <i>Aloe barbadensis</i> Miller	33
1.2 Descrição da planta <i>Aloe barbadensis</i> Miller	33
1.3 Componentes químicos do gênero <i>Aloe</i>	36
1.4 Biossíntese dos compostos antraquinônicos	38
1.5 Propriedades farmacológicas dos compostos antraquinônicos da <i>Aloe barbadensis</i> Miller.....	39
1.6 Propriedades físico-químicas da Aloína.....	42
1.7 Difusão.....	44
1.7.1 Conceito De Difusão.....	44
1.7.2 Leis de Difusão de Fick	44
1.7.3 Difusão Capilar e em Membrana	46
1.8 Liberação da aloína através de membranas de celulose bacteriana derivadas do metabolismo da <i>Acetobacter xylinum</i> .	49
1.8.1 Biopolímero bacteriano	51
1.8.2 Propriedades dos biopolímeros bacterianos.....	52
1.9 A molécula de água como solvente.....	54
CAPÍTULO 2 - MATERIAL E MÉTODOS.....	57
2.1 Determinações complementares para o estudo da difusão.....	57
2.1.1 Tensão superficial.....	57
2.1.2 Ponto de fusão	57
2.1.3 Densidade da aloína em solução aquosa.....	58
2.1.4 Viscosidade da solução de aloína	58
2.1.5 Determinação do pH e construção da curva-padrão da solução de aloína.	59

2.2	Aparatos para os experimentos de difusão	59
2.3	Calibrações para determinar o coeficiente de difusão	63
2.4	Estudo da difusão da aloína	64
2.4.1	Difusão da aloína a partir de barreiras físicas: utilizando o aparato 1 adaptado para agitação magnética.	65
2.4.2	Difusão da aloína em cuba com barreira acrílica aparato 1 adaptada para a agitação mecânica.	65
2.4.3	Difusão da aloína a partir do aparato 2 em cuba sem agitação e com barreira acrílica perfurada.	65
2.4.4	Difusão da aloína através de membrana de celulose bacteriana.	66
2.4.5	Equações empíricas utilizadas na previsão dos coeficientes de difusão	67
2.4.6	Método de Linder	69
2.5	Estudo cinético da liberação da aloína.....	70
2.5.1	Perfil de liberação da aloína em membrana incorporada utilizando o aparelho dissolutor metrolab (modelo TDT08)	71

CAPÍTULO 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 75

3.1	Determinações complementares para o estudo da difusão.	75
3.1.1	Tensão superficial e Ponto de fusão.	75
3.1.2	Densidade e Viscosidade da aloína em solução aquosa.	76
3.1.3	Perfil espectrofotométrico da aloína frente a diferentes pHs e curva-padrão.	77
3.2	Coefficientes de difusão utilizando as equações propostas por (Linder et al.1976) para a cafeína e aloína.	79
3.2.1	Modelo matemático do coeficiente de difusão.	84
3.2.2	Estudo da difusão da substância aloína com barreira acrílica com crivos.	87
3.2.3	Difusão da aloína com barreiras acrílicas com crivos associada às membranas.	93
3.3	Interferência da água na difusão da aloína.....	100
3.4	Liberação da aloína em membrana de celulose bacteriana.	103

3.4.1 Liberação da aloina impregnada em membranas de
celulose bacteriana mantidas em solução tampão fosfato
de pH 7,4 sem e com a utilização de barreira física. 105

CONCLUSÃO 111

REFERÊNCIAS 113

ANEXO 131

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com efeitos medicinais objetivando promover a cura de doenças é uma das principais idéias desde o início da humanidade, pois dessa forma busca-se a harmonia da natureza e o equilíbrio com a saúde. As plantas são uma fonte importante de produtos naturais biologicamente ativos, sendo que muitas das quais se constituem em modelos para síntese de um grande número de fármacos (Nodari e Guerra, 2000). Como exemplo, a *Aloe barbadensis*, popularmente conhecida no Brasil como babosa, é a grande aliada no tratamento de diversas enfermidades como no caso do fibrosarcoma em animais. (Atherton, 1998).

Devido a gama de aplicações na área da saúde humana, bem como animal, os produtos derivados da babosa, vêm apresentando forte expansão nos mercados nacional e internacional, movimentando anualmente mais de 100 milhões de dólares. (Habeeb, *et al.*, 2007). Por consequência de sua grande importância, foram identificados mais de 75 componentes ativos, em estudos realizados com a *Aloe barbadensis*, incluindo vitaminas, enzimas, sais minerais, lignina, saponinas, esteróis, aminoácidos, ácido salicílico, e polissacarídeos como a acemanana. Adicionalmente os compostos antraquinônicos, metabólitos secundários identificados principalmente no extrato do parênquima clorofiliano (EPC), tem como componente majoritário a aloína. (Reynolds e Dweck, 1997; Choi e Chung, 2003; Beppu *et al.*, 2004; Chow.,*et al.*, 2005; Habeeb, *et al.*, 2007).

A estes compostos têm sido atribuídas uma ampla gama de propriedades biológicas e farmacológicas, tais como: antimicrobiana, antitumoral, laxativa, antiinflamatória, antioxidante, angiogênica, imuno-estimulante, e ação redutora no tratamento de dermatite por indução radioativa (Rojas *et al.*,1995; Saleem *et al.*, 2001; Okiar *et al.*, 2001; Choi *et al.*, 2002; Moghaddasi, 2010; Pannerselvam, 2010). A aloína desperta um maior interesse, pois possui atividade antiinflamatória, imunoestimulante e cicatrizante. Os resultados divulgados pela literatura reforçam tal interesse, demonstrando que a aloína e o extrato do parênquima clorofiliano (EPC), apresentaram efeito citotóxico específico frente às células tumorais e promoveram atividade pró-vasculogênica e pró-angiogênica, sugerindo que essa espécie vegetal contenha potentes moduladores angiogênicos (Berti, 2008).

Os efeitos da aloína alavancam o interesse em novas pesquisas, envolvendo a planta *Aloe barbadensis* babosa, em estudos que se relacionam diretamente com o comportamento dos produtos biomédicos e dessa forma motiva países emergentes a utilizá-los em terapêutica e melhoria da qualidade de vida.

Os exemplos de fenômenos de transporte de massa aplicados à tecnologia farmacêutica são: dissolução de fármacos em tabletes, pós-grânulos, liofilização, ultra-filtração, liberação de fármacos de unguentos e de bases de supositórios, aditivos ou fármacos através dos filmes de revestimentos, cápsulas e paredes de embalagens, bem como a própria absorção passiva de fármacos pelo organismo ou a distribuição de substâncias nos diferentes compartimentos fisiológicos do corpo humano (Sinko, 2008).

O presente estudo foi realizado a partir do fenômeno da difusão livre ou transporte passivo da aloína, sua adsorção e liberação, utilizando a água como veículo devido a sua aplicabilidade como solvente através de membranas.

A difusão é um processo de considerável importância no desenvolvimento de tecnologias voltadas à obtenção de formas farmacêuticas mais eficazes na liberação de fármacos.

A difusão através de membranas biológicas é um passo essencial para a absorção ou eliminação de fármacos do organismo. É de importância fundamental para que ocorra de forma eficiente a distribuição do fármaco nos tecidos, como um papel importante no transporte de fármacos nas membranas do cérebro, dos intestinos, dos rins e fígado (Sinko, 2008).

Neste contexto, o estudo e a determinação do coeficiente de difusão de substâncias como a aloína através das células e tecidos representam importantes processos para a compreensão dos fenômenos que regem a transferência de massa em sistemas biológicos, como é o caso de filmes de revestimentos e estruturas poliméricas, que compõem a classe dos atuais sistemas de liberação controlada e prolongada de fármacos.

Ressalta-se que as equações empíricas e de modelagem utilizadas vieram no auxílio, compreensão e interpretação dos resultados obtidos experimentalmente para contribuir com um melhor planejamento de experimentos e otimização de recursos. Frente a todas as evidências, faz-se necessário e essencial a exploração desse tema, a fim de utilizar os resultados obtidos como meta principal para o desenvolvimento de novos produtos biomédicos.

OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos gerais o desenvolvimento de sistemas de vasos comunicantes, para determinar o coeficiente de difusão, bem como estudar o comportamento na dessorção, ou seja, a liberação da aloína em biopolímero de celulose bacteriana. Para isso, foram adotados os seguintes objetivos específicos:

- Difusão em meio aquoso de diferentes materiais com barreiras sob presença e ausência de sistemas de agitação, visando aferir a padronização de um modelo de estudo baseado em sistemas anteriormente propostos.
- Determinar o coeficiente de difusão da aloína a partir do sistema desenvolvido e aferido.
- Obter o perfil e o comportamento da aloína incorporada (adsorvida) às membranas de celulose bacteriana, visando o estudo da liberação da molécula.
- Estabelecer determinações complementares das propriedades físico-químicas da aloína.

1.1 HISTÓRICO DA *Aloe barbadensis* MILLER

Devido à importância dos fitoterápicos, fatos interessantes ocorreram na história principalmente tratando-se da *Aloe barbadensis*, popularmente denominada de babosa. No papiro de Ébers, datado do século XVI a.C, encontram-se cerca de oitocentas receitas e referências a mais de setecentas plantas, incluindo a babosa, absinto, hortelã, mirra, mandrágora, entre outras (Almeida, 1993).

Dentre às civilizações antigas como a egípcia, romana e hebraica, a babosa se destacou entre as diversas plantas utilizadas para fins curativos. Devido as suas propriedades medicinais, os Hebreus e os Mesopotâmicos, utilizavam-na em preparações dermatológicas e como laxantes. (Alonso, 2007; Moghaddasi, 2010).

Objetivando a cura dos soldados feridos em batalhas, Aristóteles induziu Alexandre Magno a conquistar a ilha de Socrota, pois esta ilha era a principal fonte da planta na época (Alonso, 2007). Dioscórides, em sua obra *De materia medica*, a principal fonte de informação sobre fármacos medicinais desde o século I até ao século XVIII, recomendava a babosa tanto para uso interno como externo para vários males (Alonso, 2007).

Por influência do povo árabe, a *A. barbadensis*, quando introduzida na Europa por volta do século XV, foi muito cultivada na região da Andaluzia (Der Marderosian *et al.*, 2002 ; Alonso, 2007).

Em 1590, a babosa foi trazida juntamente com os escravos africanos para a América mais especificadamente na região de Barbados e foi amplamente difundida em vários países como Venezuela, México e Estados Unidos (Bruneton, 1999). Demonstrando sua suma importância, em 1973, em Washington, a *A. barbadensis* foi declarada espécie protegida (Alonso, 2007).

1.2 DESCRIÇÃO DA PLANTA *Aloe barbadensis* Miller

Aloe vera L, nome científico dado por Carl Von Linne, em 1720, sendo, posteriormente, também referida como *Aloe barbadensis* Miller,

sinônimo este frequentemente utilizado. Conhecida popularmente como Aloés, Zanzibar, Socotrine, Cape, Curaçau e, no Brasil como Babosa (Wichtl, 2004). Newton em (2001) apresentou a descrição da planta, baseado em Grindlay e Reynolds (1986), como uma planta arbustiva que possui de 15 a 30 folhas por planta, disposta em forma de roseta, com 30 a 60 cm de comprimento e 7 a 8 cm largura. Estes arbustos são ensiformes, estreitando-se da base para o ápice e possuem folhas verdes túrgidas, manchadas quando jovens, com rebordos espinhosos. Suas folhas apresentam na face superior, superfície côncava e em sua face inferior convexa, composta de duas partes, uma camada externa de casca verde denominada de parênquima clorofiliano (EPC) e uma interna, a polpa ou parênquima de reserva (EPR). (Figura1).

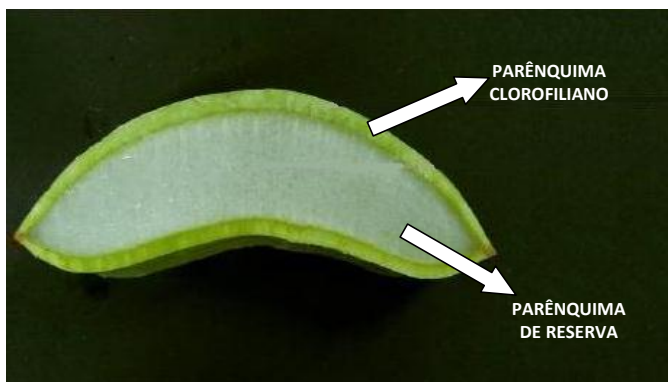


Figura 1 – Corte transversal da babosa. Em destaque, os parênquimas clorofiliano e o de reserva. Fonte: Disponível em: <http://www.freedom.inf.br/artigos_tecnicos/03/07/2006,2/aloe_vera.as p.> Acesso em: 03 de mar. 2006.

A camada externa ou parênquima clorofiliano (EPC) é constituído de células epidérmicas elásticas, com característica impermeáveis que revestem uma segunda camada, o mesófilo. Este contém canais condutores do extrato do parênquima clorofiliano os quais secretam a aloína uma substância, de consistência leitosa, coloração amarelo-ocre, aroma desagradável e rançoso, de sabor amargo, produzido pelas células excretoras do mesófilo, localizado logo abaixo da epiderme conhecida como exudato ou suco, apresentado na Figura 2. (Leng, 1977; Cutler, 1982; Beaumont e Reynolds, 1984, Chow *et al.*, 2005).

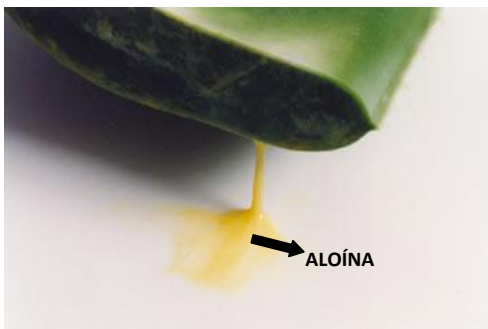


Figura 2 – Corte transversal no qual é possível verificar o exudato amarelo: a aloína. Fonte: Disponível em: <<http://www.aloin.net/docs/booklet1acesso/>>. Acesso em 16 de maio. 2008.

Internamente à folha encontra-se o parênquima tissular ou parênquima de reserva (EPR) de aparência translúcida com consistência mucilagínosa, responsável pelo volume da folha, e também relacionado à condição xerófita da planta, mantendo-a por longo tempo hidratada (Ni *et al.*, 2004) .

As flores são amarelo-esverdeadas, tubuladas, fruto ovóide oblongo, que contém sementes aladas (Reynolds e Dweck., 1999; Femenia *et al.*, 1999; Okiar *et al.*, 2001). De acordo com (Silva Júnior, 2003) o florescimento ocorre nos meses de agosto a setembro, sendo que a fecundação é cruzada, e provém através de insetos e pássaros (Figura 3).

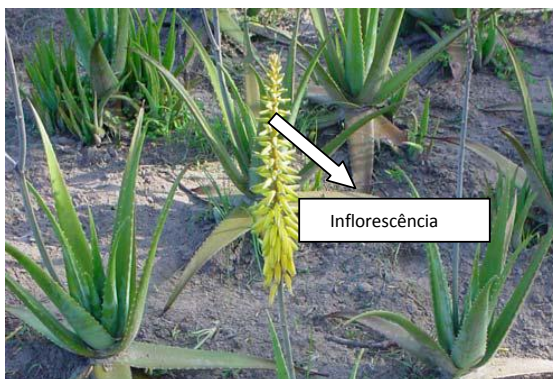


Figura 3 – *Aloe barbadensis* em destaque o estágio de floração, flor de aspecto tubular em cachos. Foto cedida por Campestrini. Dissertação 2007.

1.3 COMPONENTES QUÍMICOS DO GÊNERO *Aloe*

De acordo com a literatura, a composição química do gênero *Aloe* depende da espécie analisada (Mac Analley, 1993; Femenia *et al.*, 1999; Choi e Chung, 2003; Beppu *et al.*, 2004). No Quadro 1 foram apresentados, de forma resumida, os compostos ativos presentes em plantas do gênero *Aloe*.

SACARÍDEOS	ANTRAQUINONAS	VITAMINAS	SUBSTÂNCIA DE BAIXO PESO MOLECULAR	ENZIMAS
CELULOSE	ALOE-EMODINA	B1	COLESTEROL	AMILASE
GLUCOSE	ÁCIDO ALOÉTICO	B2	GIBERILINA	CARBOXIPEPTIDASE
MANOSE	ALOÍNA	B6	LIGNINAS	CATALASE
ALDOPENTOSE	ANTRANOL	C	SUBST. SIMILAR A LECTINA	CICLOOXIDASE
GLUCOMANANA	BARBALOINA	β -CAROTENO	ÁC. SALICÍLICO	LIPASE
GLUCOMANANA ACETILADA (ACEMANANA)	ISOBARBALOINA	ÁC. FÓLICO	β - SITOSTEROL	OXIDASE
GLUCOGALACTOMANANA	EMODINA	α -TOCOFEROL	ESTERÓIDES	
	ÉSTER DO ÁC. CINÂMICO		TRIGLICERÍDES	

Quadro 1 – Resumo dos compostos presentes em plantas do gênero *Aloe*, baseado em Choi e Chung, 2003.

De maneira geral, a planta *A. barbadensis* pode atingir de 700 a 1000 gramas sendo considerada “madura” e com quantidade suficiente de fito-nutrientes, contendo cerca de 75 compostos ativos, bem como os polissacarídeos encontrados no extrato do parênquima de reserva (EPR) (Atherton, 1998; Kumar *et al.*, 2010). Dentre os componentes do (EPC) estão a aloesina, aloeresina, barbaloína, aloe-emodina, homonataloína, nataloe-emodina e aloinosídeos, tetranitroaloe, B-sitosterol, giberilinas, polissacarídeos, aloeferon, alguns alcanos entre outros compostos (Saleem *et al.*, 2001; Chow *et al.*, 2005; Habeeb *et al.*, 2007). Sendo o componente majoritário, a aloína (Reynolds e Dweck, 1999; Choi e

Chung, 2003; Beppu *et al.*, 2004; Chow *et al.*, 2005; Habeeb *et al.*, 2007).

O (EPC) apresenta elevada concentração de substâncias ativas de 10% a 30%, sendo uma delas a aloína e é responsável pela defesa da planta contra ataques de doenças, danos ambientais e herbivoria (Guterman *et al.*, 2000; Chang *et al.*, 2006).

Os compostos antraquinônicos foram isolados pela primeira vez a partir do (EPC), historicamente chamado de exudato de Barbados, do qual deriva sua sinonímia barbaloína (Alonso, 2004). Dos cerca de 80 constituintes isolados por cromatografia, os mais conhecidos são a aloína A e B, designadas antigamente como barbaloína e isobarbaloína (Chang *et al.*, 2006).

As principais antraquinonas, presentes nos tecidos da *Aloe*, são barbaloína ou aloína A (10-glucopiranosil-1,8-dihidroxi-3-(hidroximetil)-9(10H)-antraquinona) e emodina (1,8-dihidroxi-3-hidroximetil-9,10-antraquinona), o qual difere da aloína apenas pela ausência da unidade glicosídica (Groom e Reynolds, 1986; Arosio, 2000; Shuyun, 2005).

A aloína é uma antrona glicolisada, solúvel em água, sensível a luz e a altas temperaturas, resultado de uma mistura de dois isômeros a aloína A (configuração C10, C1: S, S) e aloína B (configuração C10, C1: R, S) (Palanikumar e Panneerselvam, 2010). A sua composição varia de acordo com a espécie analisada, de 13 a 27 % para Cabo ou 25 a 40 % para Curaçau. (Birch e Donovan, 1955; Beaumont e Reynolds, 1984; Simões e Shenkel, 1996). A fórmula estrutural pode ser visualizada na Figura 4.

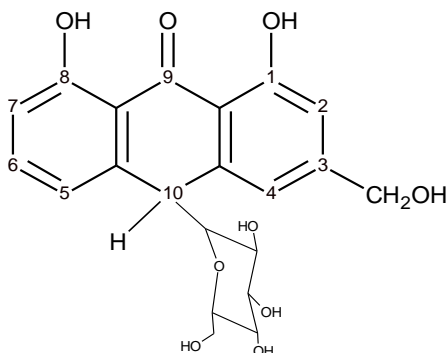


Figura 4 – Estrutura química da aloína. Em destaque unidade glicosídica no carbono 10.

(Fonte: Koch, 1996; Reynolds, 2004).

Esta antraquinona é encontrada em pelo menos 68 espécies, em uma concentração que varia de 0,1 até 6,6% do seu peso seco (Groom e Reynolds, 1986; Odes e Madar, 1991; Falkenberg *et al.*, 2004; Chang *et al.*, 2006).

O trabalho realizado por (Campestrini, 2007) em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para avaliação qualitativa de aloína, demonstrou que o (EPC) sofre alterações no teor de concentração de aloína A. De acordo com o autor, a aloína A possui variação sazonal em relação à sua concentração, pois durante o período analisado observou-se que esta apresentou menor concentração nos meses de novembro a março em comparação a julho, onde ocorreu elevação do metabólito secundário. Salienta-se que o estudo supracitado foi realizado em clima subtropical no Município de Paulo Lopez no Estado de Santa Catarina.

1.4 BIOSSÍNTESE DOS COMPOSTOS ANTRAQUINÔNICOS

Os constituintes químicos encontrados no reino vegetal são sintetizados e degradados por inúmeras reações anabólicas e catabólicas, que compõem o metabolismo das plantas. A síntese de compostos essenciais para a sobrevivência das espécies vegetais tais como, açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, nucleotídeos e seus polímeros derivados, faz parte do metabolismo primário das plantas (Santos, 2000). Por outro lado, os compostos sintetizados por outras vias e que aparentam não ter grande utilidade na sobrevivência das espécies fazem parte do metabolismo secundário e, portanto, são denominados compostos secundários (Santos, 2000).

As quinonas são derivadas da oxidação de compostos fenólicos, encontrados na natureza como: benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas (Harborne, 1997). As antraquinonas estão presentes em vários tecidos vegetais e vêm sendo largamente estudadas e utilizadas devido às suas propriedades farmacológicas (Alves *et al.*, 2004). São conhecidos mais de 200 compostos antraquinônicos, substâncias policíclicas com mais de 20 carbonos, geralmente com dois grupos cetônicos nas posições C9 e C10, geralmente de aspecto amarelado ou castanho e que podem ser encontradas em bactérias, fungos, líquens e em alguns vegetais superiores, como nas famílias Liliaceae, Polygonaceae, Rhamnaceae e Rubiaceae (Yen *et al.*, 2000).

Segundo alguns autores como (Wijnsma, 1986; Dewick, 1997), os compostos antraquinônicos podem se originar por diferentes vias metabólicas, assim como consta na Figura 5.

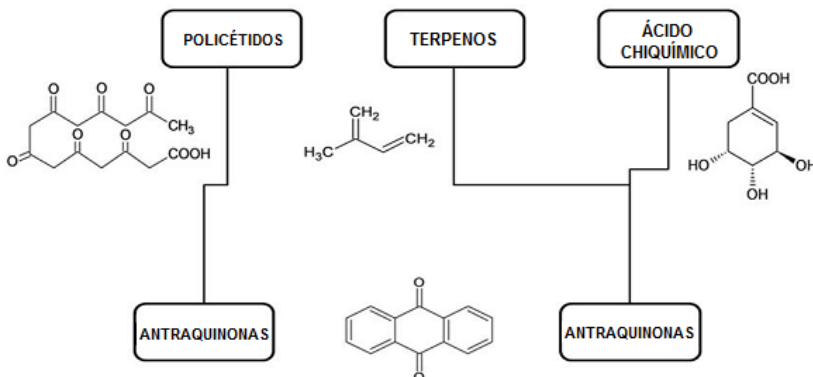


Figura 5 – Vias metabólicas secundárias que originam antraquinonas, adaptado de (Wijnsma1986) e (Dewick 1997).

1.5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS COMPOSTOS ANTRAQUINÔNICOS DA *Aloe barbadensis* Miller

Embora o gênero *Aloe* apresente mais de 400 espécies conhecidas, apenas quatro contêm propriedades medicinais: *Aloe barbadensis* Miller, *Aloe perryi* Baker, *Aloe ferox* e *Aloe arborescens*. Dentre essas espécies, a *Aloe barbadensis* Miller, é a mais utilizada, devido as suas propriedades curativas (Araujo *et al.*, 2000; Moghaddasi,2010). A revisão da literatura e as evidências científicas demonstram que os compostos da *A. barbadensis* produzidos tanto no (EPR) como no (EPC), apresentaram grande valor farmacológico e efeitos fisiológicos.

No Quadro 2, são apresentados os componentes e suas respectivas atividades farmacológicas presentes no extrato da *A. barbadensis*.

Componentes	Atividades Farmacológicas
Aloína Barbaloína	Laxativa Antiinflamatória
Aloe-emodina, emodina	Laxativa Proliferação celular Anti-tumoral Bactericida Anti-oxidante
Aloesina	Proliferação celular Inibição da síntese de melanina

Quadro 2 – Compostos presentes no extrato da *Aloe barbadensis* Miller e suas atividades farmacológicas. Adaptado de Choi e Chung, 2003.

Estudos fitoquímicos têm demonstrado a presença de uma série de metabólitos primários e secundários extraídos do gênero *Aloe* com interesse farmacológico. (Habeeb *et al.*, 2007). A estes compostos têm sido atribuídas diversas atividades biológicas e farmacológicas, tais como: anti-séptica, antitumoral, laxativa, antiprotozoária, antiinflamatória, antioxidante, angiogênica, imuno-estimulante, de ação hipotensiva, hipoglicêmica, detoxificante, anti-viral, anti-microbiana, nematicida, contraceptivo vaginal, hepatoprotetora, e ação redutora no tratamento de dermatite por indução radioativa. (Rowe *et al.*, 1941; Fulton, 1990; Sydskis *et al.*, 1991; Mc Caley *et al.*, 1993; Rojas *et al.*, 1995; Saleem *et al.*, 2001; Okiar *et al.*, 2001; Choi *et al.*, 2002; Moghaddasi, 2010; Pannerselvam, 2010). Além das propriedades anteriormente citadas, estudos científicos ainda atribuem à planta a aceleração do processo de cicatrização, ação anti artrítica e o tratamento de fibrosarcoma em animais. (Yagi *et al.*, 2002; Alves, 2004; Ni, 2004; Mahmood *et al.*, 2004; Esumeh *et al.*, 2007; Tahraoui *et al.*, 2007; Mendonça *et al.*, 2009).

Por consequência das evidências científicas, Maze (1997) realizou estudos que sugerem ação protetora nas membranas mucosas bucais pelo gel da babosa e aloínas, pois são igualmente efetivos estimulantes na matriz granulocítica metaloproteinase (MMPs) na superfície das células do tecido conjuntivo.

Barrantes e Guinea (2003) extraíram da *A. barbadensis* uma fração rica em compostos antraquinônicos que apresentou atividade enzimática inibitória em ensaios realizados com colagenase microbiana de *Clostridium histolyticum* e metaloproteinases humanas.

A propriedade antiinflamatória da aloína tem sido a mais estudada por diversos autores (Coats e Ahola,1979; Grindlay e Reynolds, 1986; Shelton, 1991; Davis *et al.*, 1994; Visuthikosol *et al.*, 1995; Kuo *et al.*, 2001; Chow *et al.*, 2005). Foi demonstrado que as antraquinonas diminuem a produção da citocina pró-inflamatórias em células T humanas e por conseqüência, reduzem o processo inflamatório. Em especial, a aloína inibiu a produção de prostaglandinas isoladas do intestino de ratos (Capasso *et al.*,1983; Nakagomi *et al.*, 1985).

Estudos realizados por Vázquez *et al.*, (1996), demonstraram que o extrato contendo triterpenóides, esteróis e antraquinonas apresentaram atividade antiinflamatória sugerindo atuação no ácido araquidônico nos edemas através da enzima ciclo oxigenase (COX).

Heggors e Robson (1983) sugeriram que produtos da *A. barbadensis* contêm antraquinonas e compostos relacionados com a aloína em quantidade suficiente para bloquear a síntese dos prostanoídes

Yen *et al.*, (2000) utilizaram diferentes sistemas de avaliação frente às propriedades antioxidantes das antraquinonas e antronas sobre a inibição da peroxidação do ácido linoléico e foram encontrados, na ordem, antronas (95%), aloe-emodina (78%), emodina (36%). Os resultados sugeriram que o mecanismo antioxidante destes compostos mostrou forte atividade de redução. Além disso, Kong *et al.*,(2004), observaram que alguns derivados antraquinônicos como emodina, aloe emodina e aloína, caracterizam-se potentes inibidores da monoamina oxidase (MAO) A e B.

Visuthikosol *et al.*, (1995) demonstraram que a *A. barbadensis* estimula o crescimento e organização epitelial, sete dias mais rápido corrigindo e organizando o tecido fibrovascular e colágeno em humanos, comparado com o tratamento utilizando gaze com vaselina.

A aloe-emodina extraída da *A. barbadensis* apresentou atividade hipotensora, reduzindo significativamente a pressão arterial em ratos e também atua na inibição do crescimento da bactéria *Helicobacter pylori*, possível agente causal do câncer de estômago (Huang *et al.*, 1991; Wang *et al.*, 1998; Camacho Kirby, 2000; Saleem *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2002).

As substâncias utilizadas e estudadas como os derivados antraquinônicos aloína e aloe-emodina podem ser aplicados topicamente ou via sistêmica. Em contra partida, as antraquinonas, apesar de apresentarem inúmeras atividades biológicas favoráveis, mostraram efeitos nocivos como genotóxico, mutagênico e tumorais (Silveira *et al.*, 2008).

1.6 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA ALOÍNA

O propósito do estudo das propriedades físico-químicas da aloína é o de estabelecer um perfil de comportamento da mesma, e desta forma conhecer melhor as suas características quando esta for utilizada na geração de novas tecnologias e produtos.

As propriedades físico-químicas de um composto são qualidades inerentes e mensuráveis que descrevem qualquer característica quantitativa da matéria. Cada composto possui diversas propriedades, sendo que as de maior relevância para este trabalho encontram-se definidas em seguida.

Estas propriedades auxiliarão, por exemplo, nos estudos de difusão do material em sistemas biológicos, nos quais o comportamento dessas moléculas influencia o ambiente biológico a que estão sujeitas.

A tensão superficial é um efeito que ocorre na camada superficial de um líquido que leva a sua superfície a se comportar como uma membrana elástica, devido à atração entre as moléculas do material (Ferreira, 2005). Enquanto que a temperatura, que ocorre a mudança do estado sólido para o estado líquido, é denominado de ponto de fusão. Para se determinar o ponto de fusão de algumas substâncias, utiliza-se a técnica do tubo capilar. As substâncias puras fundem-se a uma temperatura constante e as impuras ou misturas não apresentam um único ponto de fusão definido, mas sim, uma faixa de fusão, que será tanto maior quanto mais impureza possuir a substância. Dependendo do aparelho, o aquecimento pode ser feito eletricamente ou através de banho. Há vários líquidos que podem ser utilizados como banho de aquecimento e, neste caso, o líquido escolhido depende do sólido a ser fundido (Okuno *et al.*,1982).

Viscosidade é a resistência que um fluido oferece ao escoamento. Os valores dados são de viscosidade absoluta ou dinâmica a 25 °C e encontram-se, portanto, em centiPoise (cP). Quanto maior o valor da viscosidade, menor é a fluidez do produto sob uma pressão constante. A viscosidade dos líquidos diminui rapidamente com o aumento da temperatura (Okuno *et al.*,1982, Martim,1993).

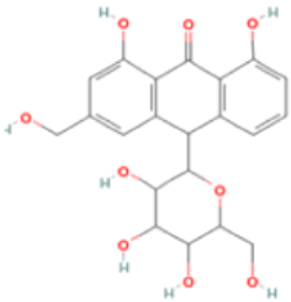
A densidade relativa do líquido ou sólido é entendido pela razão do peso do líquido ou do sólido, para o peso de um mesmo volume de água a 20 °C ou a alguma outra temperatura especificada (Netz e Ortega,2002).

A quantidade do produto químico que se dissolverá em 100 partes de água pura representa a solubilidade em água. O termo "miscível" significa que o produto químico se mistura com a água em todas as

proporções. O termo "reage" significa que a substância em questão reage quimicamente com a água e, portanto sua solubilidade não tem valor real. O termo "insolúvel" normalmente significa que uma quantidade de produto químico não se dissolve inteiramente em 100 partes de água. A solubilidade, geralmente, aumenta com o acréscimo da temperatura (Netz e Ortega, 2002).

O pH (Potencial hidrogeniônico) reconhecido como o logaritmo negativo da concentração hidrogeniônica, ou seja $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ é utilizado para medir a acidez ou alcalinidade de uma solução utilizando uma escala denominada escala de pH a qual possui valores compreendidos entre 0 (zero) e 14 (quatorze). Soluções ácidas apresentam valores menores do que 7 (sete), enquanto que as soluções alcalinas apresentam valores superiores a 7 (sete). O valor de pH 7 (sete) indica um meio neutro. (Netz e Ortega, 2002).

No Quadro 3 foram apresentadas as propriedades físico-químicas, valores e estrutura química da substância aloína.

Propriedades	Valores e estrutura química
Peso Molecular (g/mol)	418,3994
Formula Molecular	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$
Nome na IUPAC	1,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-10-[3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-10H-anthracen-9-one
Massa exata	418,126
Carga	0
pH (ótimo)	4,5
Ação farmacológica	Agente antiinflamatório e laxativo
Fórmula estrutural	

Quadro 3 – Valores, estrutura química e propriedades da Aloína de acordo com O'brien, 2005.

1.7 DIFUSÃO

1.7.1 Conceito De Difusão

O fenômeno da difusão é de relevante aplicação em várias esferas das ciências exatas e biológicas, tanto no controle das reações ácido-base, como projetos de equipamentos de separação, no estudo da corrosão superficial de metais e nos processos de absorção de medicamentos em organismos vivos (Ferreira e Oliveira, 1999). É válido ressaltar que este é definido como o transporte de massas de moléculas, constituído por uma barreira ou distância percorrida pelo soluto e que ocorre segundo um processo aleatório, que depende do gradiente de concentração (Okuno *et al.*, 1982), ou seja, é a dispersão de uma substância dissolvida de uma região de alta concentração para uma região de baixa concentração.

Difusão é um processo espontâneo, baseado em aspectos relacionados com soluto e solvente, temperatura, pressão, potencial químico e provocado pela energia de movimentação térmica das moléculas e que implica na diminuição da energia livre do sistema (Tarcha, 1991) citado por (Agnes e Gonçalves, 2003).

1.7.2 Leis de Difusão de Fick

Renomado médico fisiologista e reconhecido como um gênio matemático e físico, Adolf Eugen Fick, nascido em 1829, introduziu a lei que rege o fenômeno de difusão dos líquidos, no ano de 1855.

Utilizando as equações matemáticas desenvolvidas por Fourier em 1822, para explicar o fenômeno de condução de calor, Fick verificou que as mesmas poderiam ser aplicadas no fenômeno de transferência de massa (Sinko, 2008).

De acordo com Linder *et al.*, (1976), Fick enunciou sua primeira lei que define: “A velocidade de difusão é diretamente proporcional ao gradiente de concentração”, conforme a quantidade **J** de material que passa através de uma secção de área unitária **S**, de um plano perpendicular a direção **x** (dc/dx) é o gradiente de concentração da substância difusante depois de um tempo **t** de difusão; **D** é o coeficiente de difusão da substância difusante no meio em questão na equação (1):

$$J = -D \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)_t, \text{ cujas unidades são } \text{g.cm}^{-2}.\text{s}^{-1} \quad (1)$$

O sinal negativo da equação significa que a difusão ocorre na direção de diminuição da concentração do difusante (Figura 6).

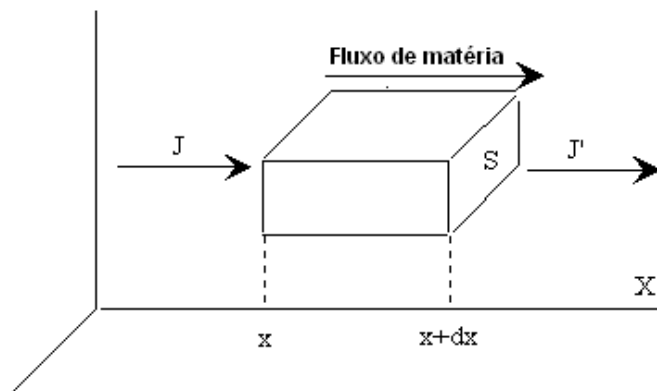


Figura 6 – Esquema demonstrando a passagem de matéria fluxo (J) em um determinado espaço (x). Fonte: Disponível em: <<http://www.fisica.ufs.br/CorpoDocente/egsantana/transporte/difusion/difusion.htm>>. Acesso em 18 mar. 2009.

A primeira lei de Fick relaciona o fluxo de material com o gradiente de concentração e descreve o processo de difusão sob condições de estado estacionário, ou seja, o gradiente de concentração, dc/dx , não varia com o tempo. No entanto, na maioria dos métodos experimentais utilizados para estudar a difusão, há interesse na variação da concentração com o tempo e a distância. Neste caso, a 1ª lei pode ser convertida em uma equação diferencial parcial de 2ª ordem, a 2ª lei de Fick, equação (2):

$$\left(\frac{dc}{dt}\right)_x = D \left(\frac{d^2c}{dx^2}\right)_t \quad (2)$$

A segunda Lei de Fick (equação 2) representa a velocidade de alteração da concentração de soluto em função do tempo e o deslocamento, ou seja, dois fatores importantes na determinação do coeficiente de difusão de qualquer soluto em diferentes sistemas.

1.7.3 Difusão Capilar e em Membrana

A difusão através de membranas biológicas é um passo essencial para a absorção ou eliminação de fármacos do organismo. É de importância fundamental para que ocorra de forma eficiente a distribuição do fármaco nos tecidos, bem como um papel importante no transporte de fármacos nas membranas do cérebro, dos intestinos, dos rins e fígado (Sinko, 2008).

A difusão livre ou transporte passivo de uma substância através de um líquido, sólido ou membranas é um processo de considerável importância na ciência farmacêutica, uma vez que as propriedades difusionais de um fármaco têm relevância em sistemas farmacêuticos quando se considera processos como a dissolução de uma droga e seu transporte através de membranas artificiais ou biológicas (Florence *et al.*, 2003; Sinko, 2008; Thao *et al.*, 2010).

Como exemplos da aplicação deste fenômeno têm-se os implantes de contraceptivos de ação prolongada, a permeação através da derme capilar, onde há transferência do fármaco para a circulação, a mistura de um fármaco em solução, com o conteúdo intestinal antes de sua absorção (Sinko, 2008). Também como a dissolução de fármacos em tabletes, pós-grânulos, liberação de fármacos de unguentos e de bases de supositórios. Outros exemplos incluem a passagem de vapor de água, gases, aditivos ou fármacos através dos filmes de revestimentos, cápsulas e paredes de embalagens, e a própria absorção passiva de fármacos pelo organismo e a distribuição de substâncias nos diferentes compartimentos fisiológicos do corpo humano (Florence *et al.*, 2003; Wuster *et al.*, 2008, citado por Sinko, (2008).

Nas ciências biológicas existem fenômenos como escoamento de fluidos, viscosidade, tensão superficial, osmose e difusão que desempenham papel importante na fisiologia do organismo (Okuno *et al.*, 1982). Além disto, a difusão é o principal meio de liberação de fármacos através de estruturas poliméricas tais como filmes e micro esferas. Tais estruturas também compõem a classe dos atuais sistemas de liberação prolongada de fármacos, onde a difusão acontece gradativamente impedindo a ocorrência de elevados picos na concentração plasmática, sendo estes os principais responsáveis pelos efeitos adversos relacionados a muitos fármacos, conduzindo a um melhor controle objetivando os tecidos alvos obtendo-se desta forma uma ação mais segura do fármaco. (Emico *et al.*, 1982; Thao *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2010).

Os aparatos experimentais para o estudo de fenômenos difusivos em geral constam de câmaras, como as desenvolvidas por Karth e Higushi (1979) que eram de construção simples e de fácil manutenção, pois utilizavam material transparente, como acrílico e vidro, os quais facilitavam a leitura e permitiam a instalação de agitadores mecânicos ou magnéticos, sistema de coleta e termo reguladores. Desta forma, permitiam também um melhor controle das amostras, visto que o experimento podia ser executado e mensurado em horas ou dias. As câmaras de difusão consistiam de um compartimento doador e outro receptor, de onde podiam ser as amostras coletadas. Depois de retiradas, eram as mesmas analisadas mediante uma série de métodos analíticos: cintilografia líquida ou CLAE, ultravioleta, fluorescência ou espectrometria de massas, Karth *et al.*, (1985).

Sokolnicki *et al.*, (2006) utilizaram metodologia similar à descrita acima para os estudos da permeabilidade de membranas de celulose bacteriana.

Outro exemplo de ação do uso do método de difusão foi desenvolvido por Biber e Rhodes (1976), que constituía de uma caixa de acrílico com três compartimentos, sendo que cada um podia ser utilizado tanto com membranas sintéticas como biológicas e assim obtinha uma área maior de exposição das membranas, o que melhorava a sensibilidade analítica.

Lebrun e Junter (1994) utilizaram para a difusão várias membranas sintéticas com diferentes porosidades e marcas (Biopore, Millipore, Anotec).

Sheuplein (1965), empregando pele animal e humana, descreveu uma célula para o experimento de permeação feita em Pirex; Esta célula consistia de duas câmaras, uma receptora e outra doadora, as quais se valiam de pele apoiada em uma placa acrílica perfurada. A agitação era obtida por uma barra magnética revestida com teflon. Em temperatura constante, as amostras foram coletadas em certos intervalos de tempo para serem analisadas.

Addicks *et al.*, (1987), desenvolveram um aparato de fluxo contínuo construídos para o estudo da difusão e administração transdermal para validação *in vitro* mais compatível com as condições clínicas. Baseando-se na célula de Franz, que consiste de uma câmara doadora na parte superior separada por um receptáculo onde fixa a membrana de dimetilpolisiloxane, na qual fica depositado o material difusante, o qual é separado do compartimento receptor que contém agitação magnética e mais um compartimento de coleta para a leitura.

Tanto o modelo proposto por Addicks *et al.*, (1987), como no convencional de Franz, a temperatura era controlada por camisa térmica a 25°C. A modificação proposta rendeu resultados comparáveis aqueles obtidos com o método convencional de Franz, considerando as vantagens oferecidas em termos de tempo e trabalho. Segundo Grass; Sweetana (1988), o modelo proposto por Addicks *et al.*, (1987), é preferível ao modelo de Franz pois enquanto no primeiro a análise das amostras era realizada em fluxo de passagem, o segundo utilizava como meio somente uma via de acesso.

Karth *et al.*, (1985), propuseram um sistema para o estudo do transporte de massa do colesterol, através de uma membrana de borracha de silicone (polydimethylsiloxane) da marca Silastic 372. O método se mostrou simples e preciso, chegando ao equilíbrio após 12 horas. O equipamento consistia de duas câmaras com agitadores, uma doadora e uma receptora, tendo como suporte um quadro de teflon, no qual se fixou a membrana. Este sistema proposto é muito semelhante ao utilizado neste trabalho.

Grass e Sweetana (1988) estudaram a difusão de células, em caixas acrílicas, com uma barreira composta de tecido.

Hidalgo *et al.*, (1992), validaram uma câmara de difusão para o estudo da permeação através de cultura celular em monocamadas, esta câmara continha a vantagem de utilizar condições de fluxo laminar através da superfície do tecido ou célula, por este motivo, permitia o acesso para a coleta do material para análise quantitativa.

Ferreira e Oliveira (1999) determinaram, através de experimento teórico- prático, o coeficiente de difusão em misturas líquidas binárias diluídas, para um sistema metanol-água. Utilizaram como barreira, uma membrana de acetato de celulose.

A evolução e a relação de com o tempo pode então ser usada para análise de dados assumindo um modelo de difusão Fickiana para determinar um coeficiente de difusão (Karbowski *et al.*, 2011). Algumas outras limitações encontram-se na hipóteses subjacentes a modelagem com base na lei de Fick aplicada a estado transitório, no caso de uma transferência unidirecional através de um material de placa e, principalmente, na hipótese de um volume constante e difusividade uma constante durante a transferência de massa.

Karbowski sugere que em um trabalho futuro, a variação da espessura do filme com o tempo poderia ser experimentalmente avaliados a fim de adicioná-lo como um parâmetro variável no modelo.

No entanto, este oferece interessantes desenvolvimentos futuros na investigação de mudanças estruturais durante o fenômeno de difusão ou de transferências de massa, em especial para estudar a influência da difusão em água sobre a difusão de outras moléculas pequenas como aromas e conservantes, ou moléculas maiores (Karbowiak *et al.*,2011).

Assim, ficou demonstrado que o estudo da permeação em tecidos e membranas, bem como a difusão de substâncias, íons e moléculas, ao longo do tempo, têm a sua importância tanto na farmacologia como na clínica.

1.8 LIBERAÇÃO DA ALOÍNA ATRAVÉS DE MEMBRANAS DE CELULOSE BACTERIANA DERIVADAS DO METABOLISMO DA *Acetobacter xylinum*

A incorporação de compostos bioativos provenientes de plantas medicinais, tais como a aloína, extraída da babosa *A. Barbadosis*, é de grande interesse para o estudo da liberação controlada de drogas por diferentes tipos de suportes poliméricos (Berti *et al.*, 2006).

A liberação controlada de fármacos ganhou muita atenção nos últimos anos, tornando-se assim de importância estratégica nos tratamentos terapêuticos, pois permitem que o efeito farmacológico da droga se mantenha por um tempo mais prolongado e em um local alvo determinado, limitando a exposição sistêmica e os efeitos colaterais, melhorando a adesão do paciente à terapia (Lee *et al.*,2010; Thao *et al.*, 2010).

O desenvolvimento e a formulação apropriados da forma farmacêutica necessitam do conhecimento das características físicas, químicas e biológicas do fármaco e de todas as matérias primas usadas na elaboração do produto, assim como a anatomia e fisiologia do local de administração e absorção (Cavalcante, 2002).

A fusão da ciência de polímeros com as ciências farmacêuticas conduziu a um avanço em termos de inovação e desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (SLFs). (Oliveira e Lima, 2006).

A administração de um fármaco a partir de um sistema de liberação envolve aspectos tanto da dissolução quanto da difusão. Os fundamentos da difusão e as teorias da dissolução possuem muitas semelhanças (Sinko, 2008).

A liberação de fármacos é um processo importante no qual estão incluídas várias etapas como desagregação, desintegração, difusão e dissolução (Sinko, 2008).

Devido as suas diversas aplicações e funcionalidades, especialmente em terapias de liberação controlada por fármacos, os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados em tecnologia farmacêutica (Florence e Attwood, 2003).

A escolha de um polímero para um sistema de liberação de fármacos depende de vários fatores que correlacionam às propriedades do princípio ativo dos polímeros aos demais excipientes que irão fazer parte da formulação, além disso, o mecanismo pretendido de liberação do fármaco também interfere nessa escolha (Cavalcanti, 2002).

Para se chegar ao mecanismo desejado de liberação do fármaco, os polímeros podem ter suas propriedades moldadas ou é possível trabalhar com uma mistura de polímeros que apresentam propriedades diversas e, com a modificação da proporção destes na formulação, é possível chegar ao sistema de liberação que satisfaça às necessidades do formulador (Piemolini, 2004).

Em alguns casos, filmes de Polihidroxido alcanoatos (PHAs), puros ou combinados com celulose também de origem bacteriana, podem gerar patches (adesivos) ideais para a aplicação desses componentes, tendo em vista as propriedades de biodegradabilidade e biocompatibilidade dos produtos biopoliméricos (Williams *et al.*, 1999).

O importante é que esses biopolímeros podem ser produzidos "sob medida", uma vez que sua síntese pode ser controlada pelas condições de cultivo como fonte de nutrientes, agitação e de variáveis genômicas, tais como mutação sítio-dirigida das respectivas sintaxes, sendo estas enzimas responsáveis pela síntese *in vivo* (Piemolini, 2004).

Wanichapichart *et al.*, (2002), caracterizaram a membrana de celulose produzida pela *A. xylinum*, e demonstraram em seus resultados, que uma vez alterada a fonte de nutrição da bactéria foi possível modificar a densidade da membrana de celulose, de 1×10^8 para 2×10^8 ufc/mL⁻¹. Utilizou-se para tal experimento sacarose complementada com água de coco.

Em consequência foram modificadas sua porosidade, densidade, e certa uniformidade com uma pequena variação entre o tamanho dos poros.

Uma vez transformadas as características da membrana foi possível aumentar ou diminuir o fluxo de permeação, e desta forma acelerar ou retardar a difusão de um fármaco, sendo este fato de suma

importância na aplicação em patches (adesivos) transdérmicos (Wanichapichart *et al.*, 2002).

Avanços futuros na ciência dos polímeros deverão ser baseados em modificações de suas propriedades químicas e físicas, além de novas combinações de copolímeros com objetivos e componentes capazes de liberar uma ampla variedade de agentes bioativos de forma programada e controlada (Oliveira e Lima, 2006).

1.8.1 Biopolímero bacteriano

A aplicação farmacológica dos polímeros naturais se justifica principalmente devido às suas propriedades físico-químicas que encontram um vasto emprego na formação de géis, filmes, membranas e matrizes (Florence e Attwood, 2003).

Atualmente existe considerável interesse em polissacarídeos, obtidos pela ação de microrganismos, como exemplos: os polihidroxicanoatos (PHAs) e a Celulose Bacteriana (CB) para a liberação de fármacos (Oliveira e Lima, 2006).

A (CB) é um polissacarídeo composto de monômeros de β -glucose que são utilizados na natureza para suprir a estrutura das células (Jonas e Farah, 1998).

Mormino *et al.*,(2002), Jonas e Farah (1998), citaram importantes aplicações tanto na área industrial de papel e têxtil, bem como na área médica em diafragmas, bandagens, pele artificial, agente de ligação, reparação de documentos, estabilizantes e emulsivantes em cosméticos e alimentos, em terapias gengivais e implantes dentais.

Devido às inúmeras aplicações da (CB) nas diferentes áreas, entre os anos de 1990 e 1996, resultaram em mais de 50 patentes e aproximadamente em 110 citações (Jonas e Farah, 1998).

A bactéria *Acetobacter xylinum* gram negativa e aeróbica, descrita por Brown, em 1886, é conhecida por apresentar grande habilidade em produzir (CB). Esta bactéria tem uma grande capacidade de converter moléculas de glicose em mais de 108 moléculas de celulose em 1 hora, sendo esta a mais pura celulose até agora conhecida (Keef, 2006).

Em alguns casos, filmes de celulose bacteriana, puros ou combinados com (PHAs), também de origem bacteriana, podem gerar patches (adesivos) ideais para a utilização desses componentes, tendo em vista as propriedades de biodegradabilidade e biocompatibilidade dos produtos biopoliméricos (Oliveira e Lima, 2006).

1.8.2 Propriedades dos biopolímeros bacterianos

Segundo (Rios, 2005) em relação às propriedades dos biopolímeros, dois critérios devem ser seguidos; as características químicas dos biopolímeros não devem alterar e nem comprometer a ação dos ingredientes ativos e, as propriedades físicas dos biopolímeros devem ser consistentes e reproduzir lote a lote suas características.

Dentre as propriedades químicas e físicas estão as chamadas propriedades de dissolução do polímero que afetam muito a liberação de princípios ativos, e podem ser aceleradas ou retardadas dependendo da solubilidade ou permeabilidade do veículo (Zhu,2002).

Já as propriedades de superfície, determinam a capacidade de desorção de água de polímeros, que sofrem degradação hidrolítica e intumescimento hidrogéis. Essas propriedades podem ser melhoradas por meios químicos, físicos e biológicos para aumentar sua biocompatibilidade. (Mano e Mendes, 1999).

Segundo (Jacobs e Mason, 1993; Angelova e Hunkeler,1999) dentre as propriedades de superfície, na elaboração de um sistema de liberação de fármacos são de suma importância: a permeabilidade, hidrofobicidade, lubrificação, lisura, energia de superfície e adesão; sendo que estas determinam a biocompatibilidade com tecidos e sangue, além das propriedades físicas com durabilidade, permeabilidade e degradabilidade (Angelova, Hunkeler,1999; Vázquez *et al.*,2011).

1.8.2.1 Biocompatibilidade

Para que haja a biocompatibilidade é necessário que o material preencha alguns critérios como a não alteração quando em contato com líquidos tissulares, deve ser quimicamente inerte, não ser alergênico, carcinogênico, não causar reações de corpo estranho, capacidade de resistência às trações mecânicas e ser esterilizável (Cumberland,1953).

1.8.2.2 Biodegradabilidade

A biodegradação é um processo natural pelo qual produtos químicos orgânicos no ambiente são convertidos em componentes simples, mineralizados e redistribuídos por meio dos ciclos elementares como o do carbono, nitrogênio e enxofre (Azevedo, 2002).

Com respeito aos polímeros biodegradáveis, é essencial reconhecer que a degradação é um processo químico e a erosão é um

fenômeno físico dependente dos processos de difusão e dissolução (Azevedo, 2002; Cunha *et al.*, 2003).

Essas vias de degradação podem ocorrer separadamente ou de forma simultânea e são muitas vezes influenciadas pelos seguintes fatores: estrutura química e composição do polímero, fatores físico-químicos (carga iônica, força iônica e pH), fatores físicos (forma, tamanho, defeitos na cadeia), morfologia (amorfo, semi-cristalino, cristalino, microestrutura, stress residual) (Azevedo, 2002; Cunha *et al.*, 2003).

1.8.2.3 Bioadesividade

Em 1988, o termo bioadesão foi utilizado pela primeira vez para definir a ligação de macromoléculas naturais ou sintéticas a um substrato biológico (Gu, Robinson, 1988).

Hoje, a bioadesividade é dependente da natureza química dos monômeros, do processo e da técnica de preparação do polímero, do peso molecular, que depende das condições de polimerização para cada monômero, e da estrutura macromolecular (Mano e Mendes, 1999).

A interação de fármacos com interfaces de agregados de compostos poliméricos representa um aspecto importante na tecnologia farmacêutica, pois se apresentam como estruturas especiais com característica de reabsorção que demonstram propriedade única em sistemas de liberação controlada, interferindo no perfil de biodisponibilidade da droga (Oliveira e Lima, 2006).

1.8.2.4 Adsorção e dessorção em celulose bacteriana

Adsorção é um fenômeno de transferência de massa de uma fase gasosa ou líquida para um sólido poroso. A adsorção física consiste na ação de forças coesivas, ligações eletrostáticas, ligações de hidrogênio ou as forças de Van der Waals, no interior dos poros do material adsorvente, sendo usualmente reversível, enquanto na adsorção química, o adsorvido é ligado ao adsorvente por ligações primárias, incluindo troca iônica, protonação e complexação, sendo esse processo irreversível (Jenquin e McGinity, 1994; Oliveira e Lima, 2006).

Outro conceito dado à adsorção é a adesão de moléculas de um fluido (o adsorvido) a uma superfície sólida (o adsorvente); o grau de adsorção depende da temperatura, da pressão e da área da superfície (www.uma.pt/igc/iGC.html).

A quantidade de substância adsorvida na superfície decresce com o aumento da temperatura, já que todos os processos de adsorção são exotérmicos. A uma temperatura constante a quantidade adsorvida aumenta com a concentração do adsorvato (em solução ou fase gasosa) e a relação entre a quantidade adsorvida e a concentração é conhecida como a isoterma de adsorção (Cavalcanti, 1998). A adsorção é um exemplo da interação fármaco e excipiente.

Quanto à dessorção, sabe-se que é um processo inverso à adsorção.

1.9 A MOLÉCULA DE ÁGUA COMO SOLVENTE.

A molécula de água possui propriedades particulares que não são encontradas em outras substâncias e que são necessárias para vivificantes processos. Estas propriedades são provocadas pelo ambiente formado pelas ligações de hidrogênio, particularmente evidente na água líquida. Cada molécula de água líquida está envolvida em cerca de quatro pontes de hidrogênio com forças consideravelmente menores que as ligações covalentes, mas, consideravelmente maior que a energia térmica natural (Chaplin, 2010).

A água líquida é um material altamente versátil. Apesar de ser formada de moléculas menores, ela pode se moldar e controlar biomoléculas.

As propriedades de ligação de hidrogênio da água são cruciais para esta versatilidade, pois elas permitem que a água execute um “ballet” tridimensional, trocando parceiros e mantendo a ordem complexa (Chaplin, 2006).

No caso das moléculas de água, que, apesar de apresentarem apenas três átomos em sua estrutura ($2 \text{ H} + 1 \text{ O}$) e possuem o peso molecular de 18 se encontram nas CNTP como um líquido e tem ponto de ebulição de 100°C e ainda, mostram facilidade de cristalização perto de 0°C . Em comparação, uma molécula com o mesmo número de átomos, como o H_2S (sulfeto de hidrogênio), com peso molecular de 34,08, é um gás, mesmo tendo peso molecular muito maior que o da água. (Chaplin, M. Water structure and behavior. Disponível em: <<http://www.isbu.ac.uk/water>>. Acesso em: 21 de maio de 2011). Além disso, devido às associações entre as moléculas de água, podem se formar duas configurações mais complexas, os chamados “octâmeros bicíclicos”, conforme figura 7, a estrutura A com maior entropia orientacional e a estrutura B, menos densa e mais organizada estruturalmente. (Szortyka, 2006).

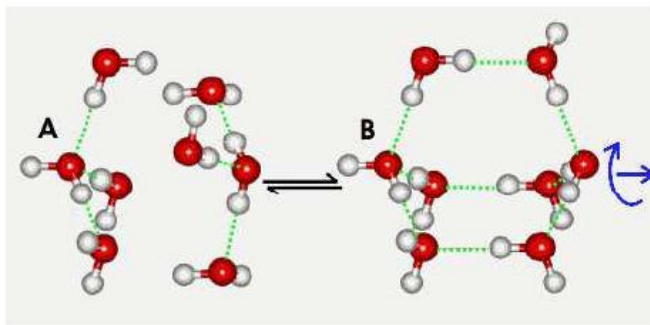


Figura 7 – Formação de estruturas de octâmeros bicíclicos, dadas por associações entre moléculas de água. CHAPLIN, M. Water structure and behavior. Disponível em: <<http://www.isbu.ac.uk/water>>. Acesso em: 21 de maio de 2011.

Estas associações causam na molécula de água uma série de anomalias de comportamento, sendo as mais importantes:

Densidade - A anomalia da água em relação à densidade é mais facilmente percebida, pois com o abaixamento da temperatura, há uma contração molecular, até o limite de 4°C; a partir desta temperatura começa a haver uma expansão, o que não acontece com os outros líquidos. Assim como demonstrado na (Figura 8).

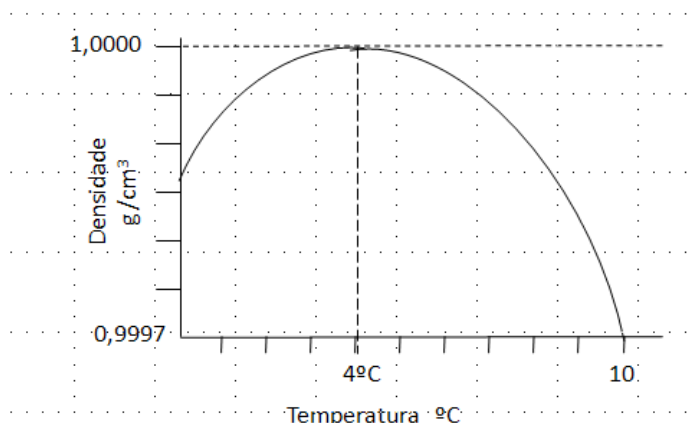


Figura 8 – Densidade da água em função da temperatura. CHAPLIN, M. Water structure and behavior. Disponível em: <<http://www.isbu.ac.uk/water>>. Acesso em: 21 de maio de 2011.

Compressibilidade - Quando a temperatura diminui, a compressibilidade isotérmica também diminui, sendo que na água, a partir de 46°C, há um aumento quando a temperatura diminui. A explicação dada é devido à fricção dos “aglomerados” de moléculas de água quando no decréscimo da temperatura. As moléculas deste aglomerado assumem um novo rearranjo; de modo a formar as 4 pontes de hidrogênio com as moléculas vizinhas, resultando em um volume maior que a média da rede normal. Quanto maior for a temperatura, tanto menor será o tamanho e o número de aglomerados presentes na água.

Calor específico - Em um fluido normal, não associado, o calor específico é diretamente proporcional à temperatura, enquanto que na água o calor específico aumenta a partir de 36°C com a diminuição da temperatura. Essa proporcionalidade inversa também é explicada pelo fenômeno da fricção dos aglomerados entre as moléculas de água.

No meio líquido, existem dois tipos de movimentos: o translacional e o rotacional. Em um fluido considerado “normal”, o coeficiente de difusão aumenta à medida que a densidade diminui, pois quanto mais denso for o meio, tanto mais difícil será para as moléculas se deslocarem, o que caracteriza o movimento translacional ou girarem em torno do seu próprio eixo, o chamado movimento rotacional. Na figura 9, a linha pontilhada representa o comportamento de um líquido considerado normal, no qual a densidade desce em relação ao coeficiente de difusão e a linha sólida correspondia ao comportamento da difusão da água, no qual há uma perceptível anomalia significativa (Szortika,2006).

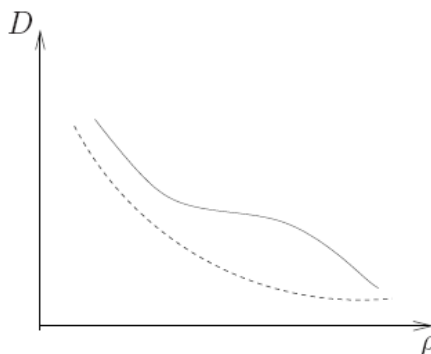


Figura 9 – Comportamento de difusão da água em relação a um líquido normal. Fonte: Dissertação (SZORTIKA, 2006).

OBTENÇÃO DA ALOÍNA

A aloína utilizada para a realização dos ensaios foi a de marca (Fluka - 06088; Riedel-de-Haën; Seelze; Germany) com 99% de pureza.

2.1 DETERMINAÇÕES COMPLEMENTARES PARA O ESTUDO DA DIFUSÃO

2.1.1 Tensão superficial

As medidas de tensão superficial foram realizadas em balança de torção de anel e placa (método de Du Nouy), através do tensiometro de Du Nouy do Departamento de Química da UFSC e em triplicata para todas as concentrações da substância estudada em solução aquosa.

2.1.2 Ponto de fusão

A determinação do ponto de fusão da aloína tem como importância a confirmação do seu grau de pureza, e para isso foi utilizado o método capilar, realizado no Departamento de Farmácia no Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Em um aparelho modelo Buchi SMP-20 Mettler (Figura 10), foi introduzido uma massa aproximada de 3 mg, em um tubo capilar e este conjunto foi aquecido no aparelho até iniciar a fusão do material. Assim, foram determinados os pontos iniciais e finais da fusão total da aloína.



Figura 10 – Aparelho utilizado para determinar o ponto de fusão da aloína (UFPr, 2008).

2.1.3 Densidade da aloína em solução aquosa

A solução de 0,058 mg/mL de aloína foi empregada para determinação da densidade dessa substância para possível utilização nas equações empíricas. Foi empregado picnômetro, de 25mL, da marca (Avel), método descrito em Farmacopéia Brasileira 3^a ed,2008. Após ser determinada a massa, o picnômetro foi completamente preenchido com a solução de aloína e novamente determinada a massa do conjunto.

A diferença entre a massa do conjunto solução mais picnômetro e a massa do picnômetro vazio representava a massa do líquido. Pela fórmula do cálculo de densidade, determinou-se a densidade da solução.

2.1.4 Viscosidade da solução de aloína

A viscosidade da solução de aloína em água foi determinada para a possível utilização nas equações deste estudo. Para a sua determinação foi utilizado o viscosímetro de Ostwald (Figura 11), num total de três repetições, seguindo o princípio da lei de Hagen – Poiseuille, a qual relaciona o tempo de escoamento de corpo líquido através de um orifício capilar. (Netz e Ortega, 2002). A concentração da solução utilizada foi de 0,058 mg/mL.

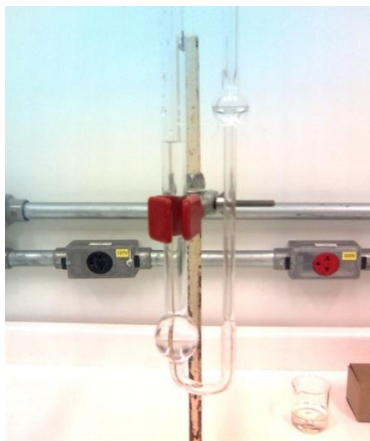


Figura 11 – Viscosímetro de Ostwald, utilizado para determinar a viscosidade da (UFPr, 2008).

2.1.5 Determinação do pH e construção da curva-padrão da solução de aloína.

Em solução tampão fosfato nos pH 4,4; 6,4; 7,4 foram pesados 0,10 mg de aloína e dissolvidos em volumes para 10 mL de água, perfazendo um total de três horas. A cada hora era realizada a leitura das soluções supracitadas no espectrofotômetro UV-Visível (Shimadzu1203) na faixa de 200 a 400 nm. Após determinado o pH ideal de estabilidade pode-se construir uma curva-padrão, com as seguintes concentrações 0,008; 0,017; 0,025; 0,033; 0,041 e 0,058 mg/mL.

2.2 APARATOS PARA OS EXPERIMENTOS DE DIFUSÃO

Para os experimentos de difusão foram desenvolvidos dois aparatos: o aparato 1 (Figura 12), o qual consiste de uma única caixa acrílica de cor azul, vedando a entrada da luz devido à sensibilidade da aloína, com um volume total de 1400 mL (Figura 12A). A caixa era separada em compartimentos denominados de vasos A e B, divididos através de um encaixe tipo gaveta bem vedado, por uma barreira física de mesmo material com 3 mm de espessura, com 256 furos de $1,95 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$, totalizando uma área de $0,5 \text{ cm}^2$ (figura 12D). As figuras 13 e 14 mostram desenhos esquemáticos do aparato 1 acima descrito.

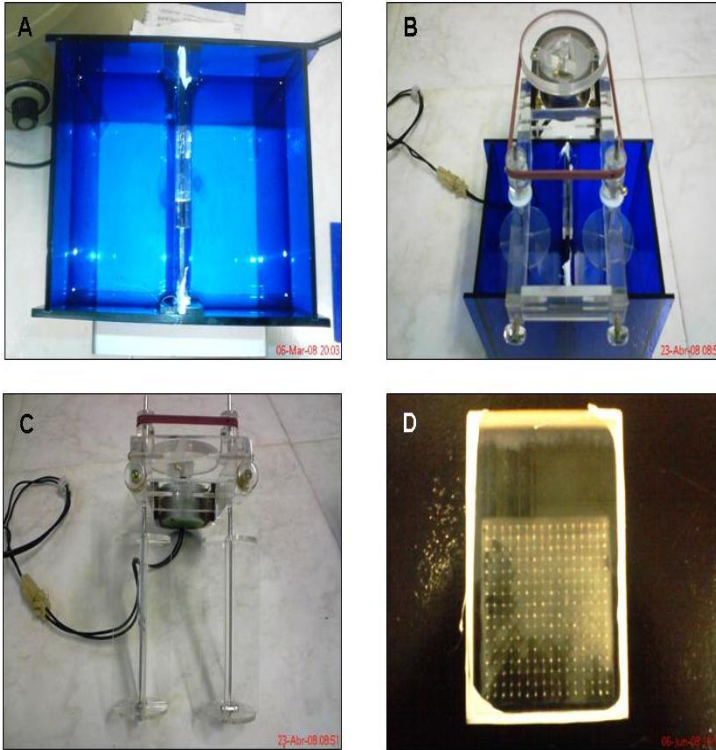


Figura 12 – Cuba acrílica utilizada para a determinação do coeficiente de difusão da aloína (aparato1). Em (A), vista superior da cuba adaptada para agitação magnética. Em (B), cuba acrílica adaptada para agitação mecânica. Em (C) sistema de agitação mecânica e em (D) barreira acrílica dos vasos com 256 furos com área somando um total de 0,5 cm².

Cuba de difusão com agitação laminar.

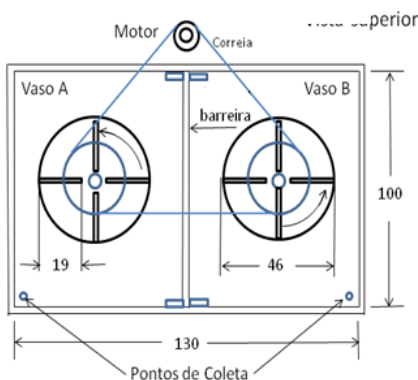
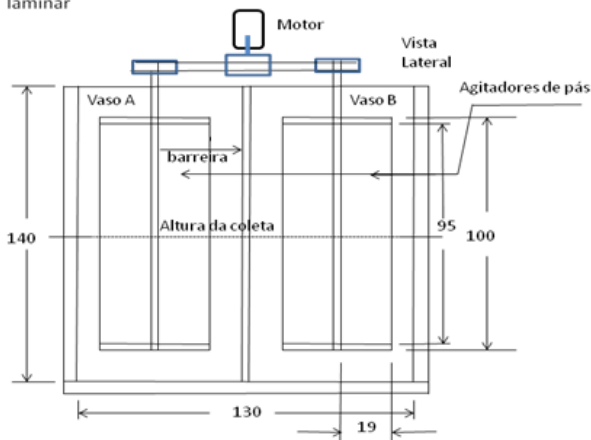


Figura 13 – Desenho esquemático da cuba (aparelho 1) vista em plano superior, mostrando o funcionamento das pás em sentido anti-horário, os pontos de coleta para leitura e suas respectivas dimensões.

Cuba de difusão com agitação laminar



Dimensões internas

Dimensões em mm

Rotação dos agitadores : 15 rpm.

Material: Acrílico 3 mm

Área total das pás
de agitação : 7220 mm²
por rotor

Figura 14 – Desenho esquemático, vista lateral, da cuba (aparelho 1) adaptada para agitação mecânica e suas respectivas dimensões.

O aparato 2 consiste de uma cuba acrílica sem agitação com volume total de 100 mL (Figura 15A), com separação entre elas, por uma placa do mesmo material com 1mm de espessura e com 14 perfurações perfazendo um total de 0,5 cm² de área. Portanto, cada cuba do aparato 2 apresentava 50mL de volume (Figura 15B). A Figura 16 apresenta o desenho esquemático do aparato 2.

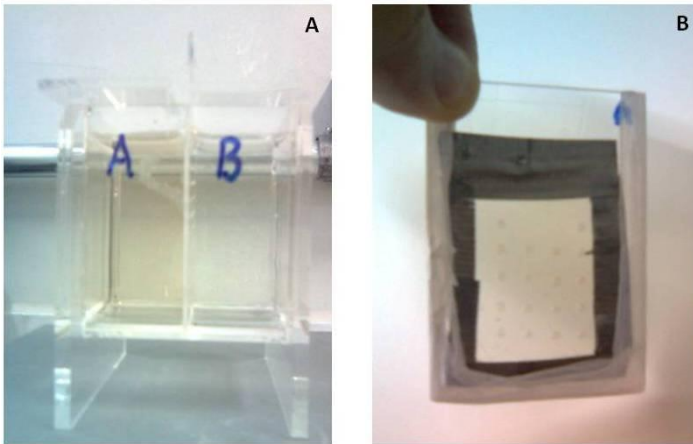


Figura 15 – Cuba acrílica (Aparato 2) sem adaptação para agitação: (A) vista superior da cuba acrílica mostrando os vasos a e b; (B) barreira acrílica de 1mm de espessura mostrando os com 14 perfurações(crivos).

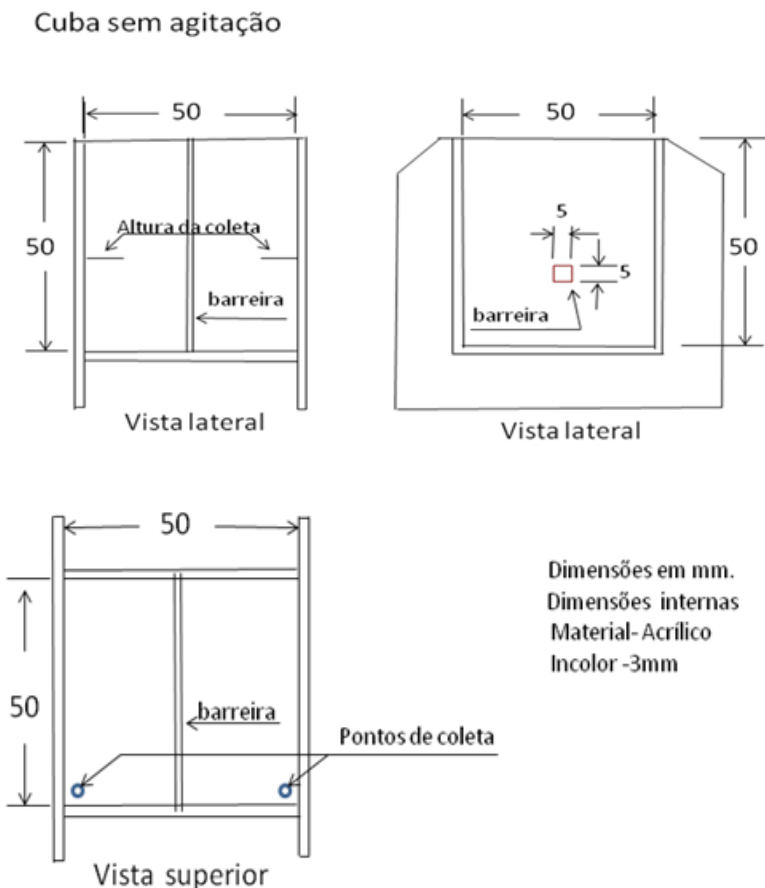


Figura 16 – Desenho esquemático da cuba acrílica sem adaptação para a agitação (aparato 2), mostrando os pontos de coleta, com suas respectivas dimensões.

2.3 CALIBRAÇÕES PARA DETERMINAR O COEFICIENTE DE DIFUSÃO

Os experimentos foram executados nos Laboratórios do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular e Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) em ambiente climatizado, com temperatura entre 20 a 21 °C e baixa luminosidade,

com a intenção de minimizar interferências. Todos os experimentos foram realizados em triplicata e inicialmente padronizados para o aparato1.

Para realizar a calibração do aparato1 (item 2.2) foram utilizados 500 mL da solução de cafeína anidra BP93 (Lote: NR.990701, de marca Hemifarma) em água destilada na concentração de 0,0678 mg/mL. A seguir foi adicionada ao vaso A da cuba acrílica (Figura 12). Na barreira de acrílico foram utilizados 224 orifícios (figura 12D). A diminuição do número de furos deu-se em razão do volume da solução de cafeína utilizado.

Ao vaso B do aparato1 (12A), foi adicionado o mesmo volume de água destilada e a placa acrílica perfurada foi inicialmente obstruída para a carga da solução e o conjunto foi colocado em um sistema de agitação magnética suave (Micro química 301), sendo em seguida retirada a obstrução para dar início ao experimento.

Na sequência, foram coletados 2 mL de cada um dos vasos (A e B) do aparato1, a cada 10 min, em pontos de coleta determinados. Após a terceira leitura, a coleta passou a ser efetuada em intervalos de 20 minutos, sendo a absorbância lida em espectrofotômetro UV (Shimatzu 1601), no comprimento de onda de 273 nm.

O experimento de calibração foi executado para cada uma das adaptações deste aparato considerando: (a) agitação magnética e mecânica, (b) agitação mecânica com barreira acrílica, (c) sem agitação mecânica com barreira acrílica e (d) sem agitação mecânica com membranas de celulose.

Os experimentos executados nos aparatos de difusão não mantiveram a condição “sink”, ou seja, a reposição no vaso A do solvente para a leitura objetivando simular a difusão no sistema circulatório.

As condições de calibração para os experimentos utilizando o aparato 2 seguiram aquelas previamente testadas para o aparato1, diferindo apenas o volume total da cuba, 100mL e ausência de agitação.

2.4 ESTUDO DA DIFUSÃO DA ALOÍNA

Para o estudo da difusão da aloína foram utilizados diferentes modelos de avaliação incluindo barreiras físicas e biológicas.

2.4.1 Difusão da aloína a partir de barreiras físicas: utilizando o aparato 1 adaptado para agitação magnética.

Para o estudo da difusão da aloína foi utilizado o modelo estabelecido a partir do experimento de calibração com cafeína utilizando o aparato (1), onde foi elaborado um experimento para o estudo da difusão. Para tal procedimento foi utilizado aloína da marca Fluka (06088; Riedel-de-Haën; Seelze; Germany) com 99% de pureza.

No vaso A, foram colocados 500 mL de solução de aloína na concentração de 0,058 mg/mL e o mesmo volume de água destilada no vaso B, mantendo as mesmas características da placa acrílica perfurada do sistema do aparato1. Volumes de 2 mL foram coletados em intervalos de tempo definido da solução de cada câmara, sendo que o volume coletado para as leituras, não atingiu 4% do volume total das cubas, e desta forma não interferiu no sistema.

A leitura em espectrofotômetro UV (Shimatzu 1601) procedeu-se no comprimento de onda de 296 nm, valor de pico máximo de absorbância da solução de aloína utilizada. De acordo com a literatura, o comprimento de onda a ser usado para a leitura no espectrofotômetro, através do UV, situa-se na faixa de 250 a 300 nm (Clarke's 1986).

2.4.2 Difusão da aloína em cuba com barreira acrílica aparato 1 adaptada para a agitação mecânica.

Neste experimento utilizou-se o aparato (1) sob agitação mecânica (Figura 12) onde se observou o mesmo turbilhonamento realizado com a agitação magnética, porém com uma intensidade bem menor. As agitações tanto magnéticas como mecânicas foram promovidas nestes experimentos com o objetivo de impedir o gradiente de concentração.

2.4.3 Difusão da aloína a partir do aparato 2 em cuba sem agitação e com barreira acrílica perfurada.

A placa divisora foi selada e em uma das câmaras foi colocada a solução de aloína, com volume de 50 mL na concentração de 0,058 mg/mL e em outra, água destilada, com mesmo volume, tomando-se o cuidado para cobrir as cubas com a finalidade de proteger contra a luz.

Volumes de 2 mL foram coletados em intervalos de tempo definido da solução de cada câmara, sendo que o volume coletado para as leituras, não atingiu 4% do volume total das cubas, e desta forma não

interferiu no sistema, onde foram realizadas medidas espectrofotométricas em UV, com comprimento de onda de 296 nm, a cada 300 segundos durante um tempo total de 1500 segundos.

2.4.4 Difusão da aloína através de membrana de celulose bacteriana.

Para o estudo da difusão da aloína através de um sistema de membranas biológicas, inicialmente foi realizado o preparo das membranas de celulose. Tais membranas foram gentilmente cedidas pelo Laboratório de Tecnologias Integradas (Intelab), as quais eram produzidas a partir da cultura estática da bactéria *Acetobacter xylinum*.

Primeiramente, o preparo das membranas de celulose consistia da imersão destas em uma solução composta de 20% de álcool etílico com 80% de água destilada, com o intuito de protegê-las contra a ação microbiana. Após a retirada das membranas conservadas nesta solução foi realizada uma seleção daquelas com espessura mais uniforme, em torno de 0,14mm após hidratação. Em seguida foram realizadas sucessivas lavagens e as mesmas, foram deixadas em imersão em água destilada por 10 minutos, com o objetivo de retirar o excesso do álcool. Completado o tempo, removeu-se o excesso de água através de leve pressão em papel absorvente, conforme a Figura17.

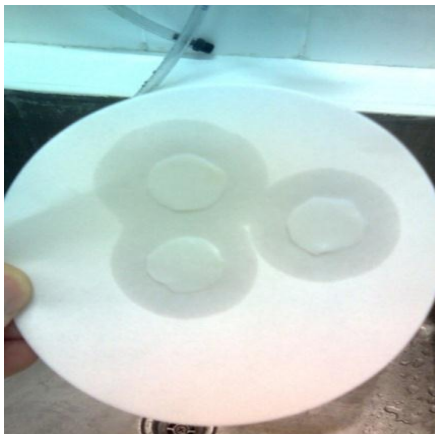


Figura 17 – Membranas de celulose bacteriana hidratadas contendo em média 0,14mm de espessura.

Após as sucessivas lavagens as membranas foram desidratadas para posterior utilização. Para isso foram colocadas em estufa da marca QUIMIS, para secar a uma temperatura de 40°C por 24 horas e sobre circulação.

O ensaio utilizado para avaliar a difusão da aloína através do sistema de membranas biológicas foi o mesmo adotado para as barreiras físicas utilizando o aparato 2, descrito no (item 2.2), com apenas uma modificação onde a membrana utilizada foi a membrana de celulose de origem bacteriana.

Para este estudo foram selecionadas membranas que após a desidratação apresentaram em torno de 0,1 a 0,01mm de espessuras e superfícies regulares quando examinadas em uma lupa.

O experimento efetuado para mensurar o coeficiente de difusão foi executado em cuba acrílica sem agitação, como supracitado (Aparato 2, Figura 15).

Antes da realização do experimento uma membrana de celulose regenerada para diálise, da marca Cellu-Sep T3, foi utilizada para a padronização do ensaio. Para este ensaio a membrana estava apoiada sobre a barreira acrílica (um anteparo construído para dividir a cuba formando os vasos A do B) e continha área total de 0,186 cm² e características de membranas para a diálise marca Cellu-Sep MWCO – cutt of 12000 -14000 Dalton.

Na sequência as membranas de celulose de origem bacteriana, apoiadas em barreira acrílica com crivos, foram empregadas seguindo as mesmas condições experimentais.

2.4.5 Equações empíricas utilizadas na previsão dos coeficientes de difusão

Diversos autores previram valores aproximados para as grandezas que definem a difusão, através de equações empíricas.

Com base em métodos citados por (Lyman *et al.*, 1990), equações empíricas de previsão foram avaliadas e empregadas neste trabalho.

Dentre os métodos puramente propositivos foram selecionados três, em virtude dos parâmetros das equações com seus respectivos autores: Método de Scheibel (1954), Método de Wilke e Chang (1955) e Método de Hayduk e Laudie (1974). Estas equações foram selecionadas por envolverem parâmetros que podem ser medidos em experimentos, através delas, foram obtidos os valores específicos do coeficiente de difusão da aloína e caféina neste trabalho.

Para a previsão do coeficiente de difusão de uma substância genérica, primeiro determina-se o volume molar pelo método de Le Bass, conforme (Tabela 17-5 do anexo 1) (Lyman *et al.*,1990).

O método foi determinado para a cafeína, sendo o valor de $V_{BC} = 195,3 \text{ cm}^3/\text{mol}$. Para a aloína o valor calculado e usado foi de $V_{BA} = 383,0 \text{ cm}^3/\text{mol}$.

Método de Wilke – Chang (1955):

A relação de Stokes-Einsten modificada, desenvolvida por Wilke e Chang (1955), é descrita como um modo bem conhecido de correlacionar coeficientes de difusão. Esta expressão é puramente empírica e foi desenvolvida ao se determinar os coeficientes de difusão de 25 combinações orgânicas em água e estabelecer uma expressão que se ajustasse bem aqueles dados, equação (3):

$$D_{BW} = \frac{7,4 \times 10^{-8} (\phi_w M_w)^{1/2} T}{\eta_w v_B^{0,6}} \quad (3)$$

Onde ϕ_w é um fator de associação adimensional para o solvente (foram determinados pelos autores os seguintes fatores de associação: 1,0 para solventes não associados, 1,5 para etanol, 1,9 para metanol e 2,6 a constante de associação da água); M_w peso molecular da água 18 g/mol; T para temperatura, K 296,16; η_w para a viscosidade 0,9325 ; V_{BC} é o volume molar, aplicando para valores de 195,3 para a cafeína e para aloína $V_{BA} = 383,0$.

Valores obtidos empregando o método de Wilke e Chang:

- $D_{\text{CAFEÍNA}} = 0,6329 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$
- $D_{\text{ALOÍNA}} = 0,3873 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$

Método de Hayduk e Laudie (1974):

Hayduk e Laudie propuseram uma equação semelhante àquela previamente introduzida por Wilke e Chang (1955) equação (4):

$$D_{BW} = \frac{13,26 \times 10^{-5}}{\eta_w^{1,14} V_B^{0,589}} \quad (4)$$

Onde:

- V_B = volume molar de cafeína ou aloína cm^3/mol
- η_w = viscosidade da água a $23^\circ\text{C} = 0,9325 \text{ cP}$

Aplicando para valores de $V_{BC} = 195,3$ para a cafeína e para aloína $V_{BA} = 383,0$

Foram obtidos os seguintes valores:

- $D_{\text{CAFEÍNA}} = 0,6425 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$
- $D_{\text{ALOÍNA}} = 0,4322 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$

Método de Scheibel

A equação (5) é a equação proposta por Scheibel (1954):

$$D_{BW} = \frac{8,2 \times 10^{-8} T}{\eta_w v^{1/3}} \left[1 + \left(\frac{3V_W}{V_B} \right)^{2/3} \right] \quad (5)$$

Onde:

- V_w = volume molar da água = $14,8 \text{ cm}^3/\text{mol}$

Aplicando para valores de $V_{BC} = 195,3$ para a cafeína e para aloína $V_{BA} = 383,0$.

- $\eta_w = 0,9325$
- $V_w = 14,8 \text{ cm}^3$

Foram obtidos os valores:

- $D_{\text{CAFEÍNA}} = 0,6173 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$
- $D_{\text{ALOÍNA}} = 0,38055 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$

2.4.6 Método de Linder

Linder et al. (1976), desenvolveram uma equação (6) para o cálculo da difusão da sacarose em água. Este método foi escolhido para estabelecer uma comparação do nosso estudo, tendo em vista a semelhança dos parâmetros adotados em ambos.

$$D = \frac{m^2}{c_0^2 S^2} \cdot \frac{\pi}{t} \quad (6)$$

Onde:

- m - massa que efetivamente passa pela barreira ou membrana de difusão;
- c - concentração do soluto difundido que foi medido em mg/mL;
- S - área total da barreira de difusão em cm²;
- t - tempo em segundos.

2.5 ESTUDO CINÉTICO DA LIBERAÇÃO DA ALOÍNA

Para o estudo cinético da liberação da aloína utilizou-se a membrana biológica de origem bacteriana incorporada previamente com aloína.

A incorporação de aloína na membrana de celulose bacteriana era feita de duas maneiras. Na primeira foi colocado sobre as membranas previamente hidratadas um volume determinado de 5 mL de solução aquosa de aloína na concentração de 30 mg/mL.

Na segunda as membranas desidratadas (item 2.4.4.) previamente pesadas, foram submergidas em uma solução aquosa de aloína na concentração de 50mg/mL com volume final de 5mL, por um período de 30h.

As membranas procedentes dos tratamentos acima citados foram deixadas escorrer por um minuto e levemente passadas nas bordas de papel absorvente para retirar o excesso de solução. Em seguida foram pesadas para determinar a quantidade de aloína incorporada em função da massa de solução saturada (Figura 18). Tais membranas foram secadas em temperatura ambiente. Todos os procedimentos foram executados em triplicata.

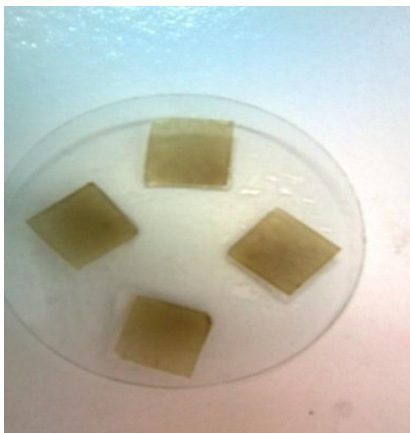


Figura 18 – Membranas de celulose bacteriana (CB), cada uma totalizando uma área de 4cm^2 incorporadas com aloína, prontas para sua utilização no dissolutor.

2.5.1 Perfil de liberação da aloína em membrana incorporada utilizando o aparelho dissolutor metrolab (modelo TDT08)

O estudo cinético da liberação da aloína foi realizado em solução fisiológica tamponada com pH 7,4.

Para tal averiguação as membranas que continham o fármaco, conforme a descrição apresentada no item 2.5 foram analisadas quanto ao perfil de liberação da aloína. Para isso utilizou-se um aparelho de dissolução marca Metrolab, modelo TDT 08, com o aparato de cesta rotativa, como mostrado na (Figura 19).



Figura 19 – Dissolutor Metrolab com capacidade para oito cubas de 400 mL cada, utilizada para a liberação da aloína a temperatura de 37 °C.

As membranas foram fixadas nas cestas e mergulhadas em uma cuba contendo 400 mL de solução tampão fosfato pH 7,4. (Figura. 20)

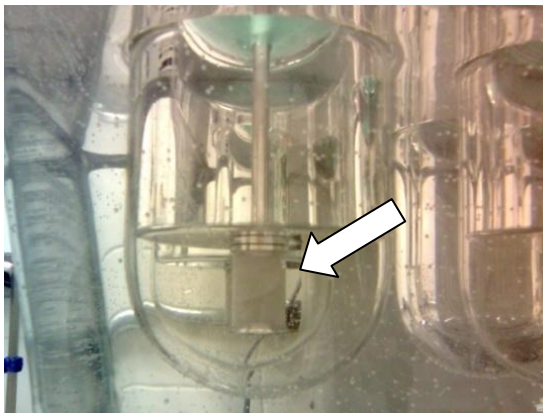


Figura 20 – Cuba de dissolução, em destaque cesto metálico, onde é colocado o material para a dispersão.

Para o preparo da solução foram utilizados comprimidos da marca (Sigma) de concentração 0,01M de tampão fosfato, 0,0027M de potássio e 0,137M de cloreto de sódio.

O sistema foi mantido em agitação a 40 rotações por minuto, à temperatura de 37°C. Em intervalos de tempo pré-estabelecido (1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 minutos) foram retiradas alíquotas de 4 mL, com reposição de meio.

A quantidade de aloína liberada em cada tempo foi determinada pelo método espectrofotométrico, (Agilent 8453), sendo as leituras realizadas a $\lambda = 296\text{nm}$. Como referência foi utilizada uma solução do padrão aloína na concentração de 30 $\mu\text{g/mL}$, em comprimento de onda de 296 nm com absorvância de 0,67796.

2.5.1.1 Estudo da liberação da solução tampão fosfato pH 7,4 da aloína incorporada as membranas de celulose, sem barreira física.

O experimento foi realizado em triplicata, com as membranas de celulose bacteriana incorporadas de aloína. Estas mesmas foram recortadas e padronizadas com diâmetro de 2 cm e em seguida adaptadas no cesto do dissolutor e imersas na solução tampão com volume 400mL, como mostrado na (Figura 18).

2.5.1.2 Estudo da liberação da solução tampão fosfato pH 7,4 da aloína incorporada as membranas de celulose, com barreira física.

Foi utilizado o mesmo protocolo citado no item anterior, havendo modificações quanto ao total de membranas, agora totalizando 9, sendo seis delas não impregnadas com aloína e três incorporadas com a substância.

Em 3 cubas separadas, cada uma das membranas incorporadas foram cobertas nas partes superior e inferior por 2 membranas não impregnadas, formando dessa forma as barreiras físicas empregadas para a realização deste experimento.

3.1 DETERMINAÇÕES COMPLEMENTARES PARA O ESTUDO DA DIFUSÃO.

3.1.1 Tensão superficial e Ponto de fusão.

Curvas características de tensão superficial para a aloína foram estabelecidas de acordo com item 2.1.2 e 2.1.3 (Figura 21).

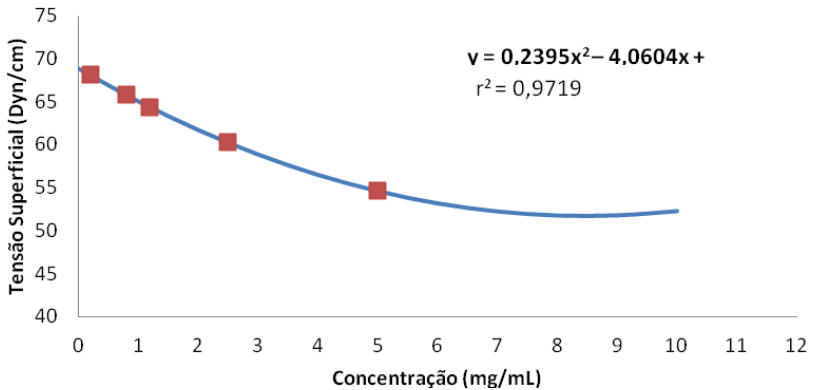


Figura 21 – Curva de tensão superficial da aloína padrão.

Na Tabela 1 estão sumarizados os dados de tensão superficial em relação à concentração da aloína.

Tabela 1 – Dados de tensão superficial em função da concentração.

Concentração (mg/mL)	Tensão Superficial (Dyn/cm)
0,2	68,117
0,8	65,824
1,2	64,391
2,5	60,265
5,0	54,605

Os resultados indicaram a tensão superficial da aloína em diferentes concentrações, o que representa um dado de extensiva aplicação no âmbito das ciências biológicas e farmacêuticas. Os fenômenos como: o escoamento de um fluido, viscosidade, ação capilar, difusão e osmose desempenham um papel importante, muitos deles essenciais à vida, eficácia dos medicamentos e processos tecnológicos (Emico *et al.*,1982; Netz e Ortega 2002).

O ponto de fusão da aloína foi determinado entre 75 °C e 80°C, de acordo com o item 2.1.3 da metodologia, valor este muito próximo ao referenciado pelo The Merck Index (1983) que relatou um valor entre 70 °C a 80°C. Desta forma foi confirmado o grau de pureza da molécula de aloína utilizada para o estudo. A importância se dá na absorvância espectroscópica na detecção e sensibilidade, quando a molécula é exposta à luz ultravioleta UV. (Dwek,1984,citado por Sinko,2008).

3.1.2 Densidade e Viscosidade da aloína em solução aquosa.

A densidade da aloína em solução aquosa e a viscosidade da solução foram determinadas visando à aplicação nas fórmulas de previsão do coeficiente de difusão. Eastal ,em 1989, mostrou a importância da viscosidade correlacionando o solvente aquoso com o solvente viscoso na taxa de difusão.

A diferença entre a massa da solução e a massa do picnômetro vazio representa a massa do líquido (Peruzzo e Canto,2006). Pela fórmula do cálculo de densidade, determinou-se a densidade da solução de aloína, onde o valor obtido foi de 1,0620 g/mL.

A viscosidade da solução de aloína foi determinada usando a relação descrita na equação (7):

$$\frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{d_1 \cdot t_1}{d_2 t_2} \quad (7)$$

Onde:

- η_1 – viscosidade da solução de aloína
- η_2 – viscosidade da água
- d_1 – densidade da solução de aloína
- d_2 – densidade da água
- t_1 – tempo de escoamento da solução de aloína
- t_2 – tempo de escoamento da água

Para o cálculo da viscosidade, deve-se, primeiramente isolar a variável desejada, que neste caso é a η_1 :

$$\eta_1 = \eta_2 \cdot \frac{d_1 \cdot t_1}{d_2 \cdot t_2}$$

Em seguida aplicaram-se os valores já conhecidos e determinaram-se o valor da viscosidade da solução de aloína, valores de d_1 referente à densidade da aloína e d_2 referente à densidade da água. Na concentração avaliada de 0,058 mg/mL, não foi observada mudanças significativas quanto comparada com a viscosidade da água pura.

$$n_1 = 0,957 \times \frac{1,0621 \times 1,23}{1,0621 \times 1,36} \therefore n_1 = 0,8656 \text{ cP}$$

Tais resultados indicaram que os valores da densidade da solução de aloína eram muito próximos à densidade da água, o que representava um potencial a ser explorado no estudo da difusão e liberação do fármaco, utilizando a água como solvente.

3.1.3 Perfil espectrofotométrico da aloína frente a diferentes pHs e curva-padrão.

Inicialmente foi realizado um teste de estabilidade da aloína em função do tempo utilizando uma solução tampão em diferentes pHs, no qual o perfil de absorvância em função dos valores de pHs, após 3 horas de incubação, não foi alterado em relação à leitura inicial, indicando que a estrutura da molécula mantinha um perfil estável (Figura 22).

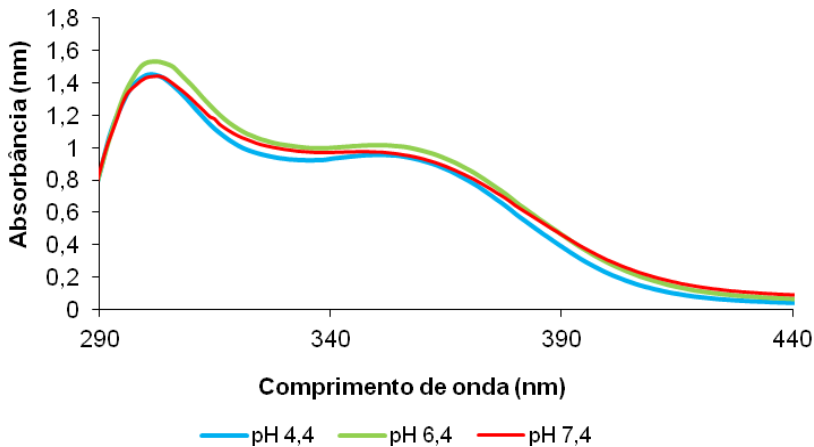


Figura 22 – Perfil espectrofotométrico de aloína com concentração de 0,10 mg/mL em soluções-tampão de diferentes pHs. A leitura foi executada 3 horas após o preparo das soluções, como pode ser observado o perfil das curvas se assemelham.

Observando o gráfico da Figura 22 verificou-se que nos pHs ácidos (4,4 e 6,4), bem como no pH fisiológico (7,4) o padrão das curvas foi semelhante indicando que nestes valores a estrutura aloína não sofreu degradação detectável. Acrescenta-se que esta degradação também não ocorreu no intervalo de 30 dias, justificada através de leitura espectrofotométrica. E sendo assim, pode-se acrescentar que a estrutura química da aloína e suas respectivas propriedades obtidas em um ótimo de pH 4.5, anteriormente relatadas por O'Brien em 2005, se manteve constante em valores de pH mais alcalinos .

Este fator se torna muito importante quando a perspectiva futura é trabalhar com esta substância em sistemas biológicos, visto que as propriedades farmacológicas da aloína não são passíveis de alteração. A partir destes resultados foi construída uma curva padrão para as soluções de aloína em pH 7,4, contendo concentração de 0,058 mg/mL em comprimento de onda de 296 nm (Figura 23).

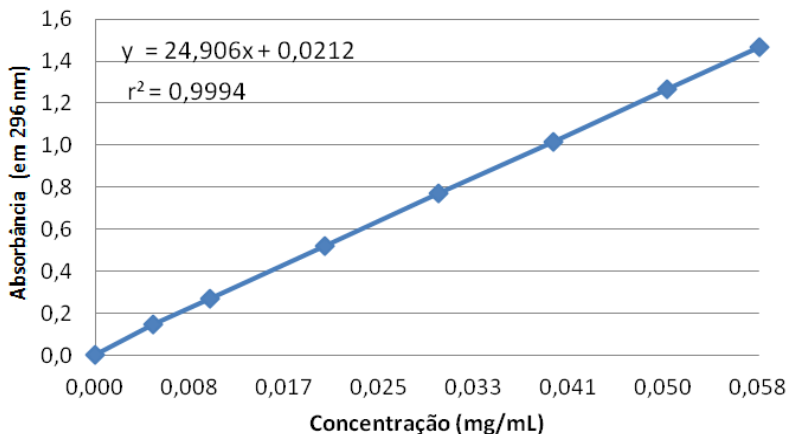


Figura 23 – Curva padrão da aloína, limite utilizado absorbância x concentração em pH 7,4 concentração de 0,058 mg/mL.

A elaboração da curva permitiu estabelecer concentrações adequadas para ensaios de difusão e liberação do fármaco. De modo que a concentração de aloína utilizada nos estudos de difusão foi satisfatoriamente detectada durante os processos de transferência de massa, em função da sua absorvidade molar.

3.2 COEFICIENTES DE DIFUSÃO UTILIZANDO AS EQUAÇÕES PROPOSTAS POR (Linder et al.1976) PARA A CAFEÍNA E ALOÍNA.

Com a finalidade de estabelecer o coeficiente de difusão da aloína, inicialmente para garantir a validação dos resultados, foi preciso aferir o equipamento. Para tal, adotou-se a cafeína como padrão, em razão desta molécula ser quimicamente mais estável, não iônica e de origem orgânica, tendo principalmente a água como solvente.

Para isto foi construída a curva padrão da cafeína baseada na absorbância em relação à concentração (Figura 24).

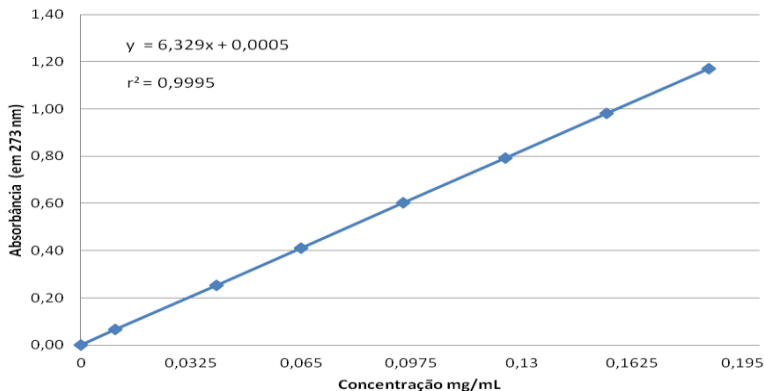


Figura 24 – Curva de calibração da cafeína (absorbância x concentração).

Para o estudo da difusão, a cafeína foi aplicada nos aparato 1 (descrito no item 2.2) adotando um ambiente climatizado com baixa luminosidade e temperatura ambiente controlada entre $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

No experimento realizado no aparato 1 sob agitação mecânica e magnética registrou-se grandes discrepâncias entre os resultados, indicando interferências nestes sistemas. A partir dessas interferências, foi realizada a padronização aparato 2, onde o volume dos vasos eram de 50 mL e os intervalos de tempo de leitura foram os de 0h/10h/15h/20h/25h.

A área de difusão utilizada consistia em 14 furos de $0,01327 \text{ cm}^2$ cada, com área total de $0,186 \text{ cm}^2$. Para proceder à calibração, preparou-se uma solução de cafeína pesando-se 0,065 mg/mL e diluindo para 1L em balão volumétrico. Esta solução foi denominada de solução estoque. Ao se fazer a leitura no espectrofotômetro com comprimento de onda (λ): 273 nm, peso molecular de 194 g e absorvidade molar (ϵ) de 10,561, observou-se que a concentração era excessiva para a escala em uso. Foi então feita a diluição de uma parte de solução em duas partes de água destilada.

A curva padrão foi apresentada na Figura 24 e os resultados encontram-se sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Dados resultantes da avaliação da difusão da cafeína (concentração x tempo), a partir das leituras realizadas no intervalo entre 0 a 90.000 segundos, utilizando o modelo acrílico (aparato 2) sem agitação.

TEMPO (s)	Absorbância (vaso A)	CONC. A ($\times 10^{-4}$ Mol/L)	CONC. A ($\times 10^{-2}$ g/L)	Absorbância (vaso B)	CONC. B ($\times 10^{-6}$ Mol/L)	CONC. B ($\times 10^{-2}$ g/L)
0	1,234	1,170	2,267	0	0	0
18.000	1,200	1,140	2,204	0,033	3,120	0,061
36.000	1,192	1,130	2,189	0,041	3,880	0,075
54.000	1,177	1,110	2,162	0,056	5,300	0,103
72.000	1,157	1,100	2,125	0,040	3,790	0,074
90.000	1,106	1,050	2,032	0,100	9.470	0,184

A partir dos resultados apresentados na Tabela 2, foi construído um gráfico (Figura 25), representando as curvas ascendente e descendente da difusão da cafeína obtidas sob ausência de agitação. De acordo com as curvas, observou-se para intervalo de 0 a 20000 (s) um perfil discreto de transferência de massa, tanto na curva descendente (vaso A) quanto na ascendente (vaso B) com tendência ao equilíbrio de massa entre os vasos.

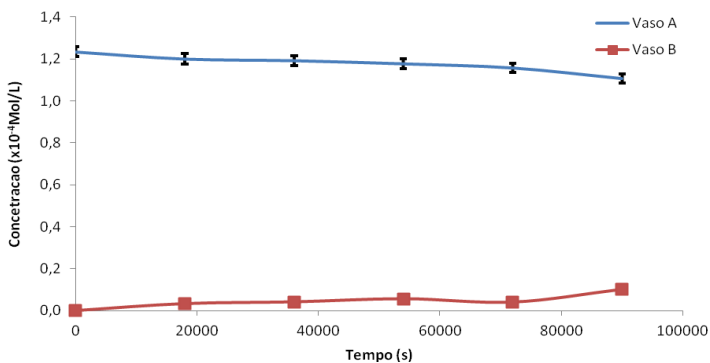


Figura 25 – Gráfico representando as curvas ascendente e descendente da difusão da cafeína sem agitação, tanto na ascendente como descendente entre o intervalo de 0 a 100000 (s) com tendência ao equilíbrio da transferência de massa entre os 2 vasos do aparato 2.

O método de Linder anteriormente apresentado (item 2.4.6 página, 60), foi usado para obter um valor comparativo da difusão, para o cálculo do mesmo, foi necessário obter o valor da concentração da cafeína (aferição), para isto foi utilizado a equação de Lambert-Bier e Bougner (equação 8):

$$A = \epsilon bc \quad (8)$$

Para a aplicação da equação 8 foi necessário obter o valor da absorvidade molar.

De acordo com Rocha e Teixeira em 2004, a absorvidade molar é a capacidade que um mol de uma substância tem em absorver radiação em um dado comprimento de onda ou o quanto fortemente uma substância absorve radiação a um determinado comprimento de onda (λ). O valor da absorvidade molar da cafeína ($\epsilon_c = 10561$), empregado para os cálculos, foi obtido segundo Pelillo *et al.* em 2004.

Sendo assim, abaixo está apresentada a equação gerada a partir do cálculo das concentrações baseada na lei de Lambert-Bier e Bougner
Onde:

- ϵ - absorvidade molar;
- A - absorbância lida no tempo zero, (início do experimento), com a concentração máxima;
- c - concentração no tempo zero (moles/L);
- b - espessura da cubeta (cm);
- Absorbância determinada para a cafeína no tempo zero
- $A = 1,234\text{mg/mL}$

É importante ressaltar que o valor obtido foi baseado no tempo de 5 horas e com absorbância de 1,234nm, utilizando o valor da absorvidade molar ($\epsilon_c=10561$) para cafeína, onde foi aplicando a equação de Lambert-Bier.

$$c = \frac{A}{\epsilon.b} = \frac{1,234}{10561 \times 1} = c = 1,168.10^{-4} \text{ mol/L}$$

Se com 1mol temos uma massa de 194g, para a concentração encontrada teremos 0,02267g/L

- $A = \epsilon bc$
- A= Absorbância lida
- A= 1,2nm
- Tempo – 5h

$$c = \frac{A}{\epsilon \cdot b} = \frac{1,2}{1056 \times 1} = c = 1,136 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$$

Se com 1mol temos uma massa de 194g, para a concentração encontrada em 5h teremos $C_5 = 0,02204\text{g/L}$

Massa que efetivamente passa no período de 5 horas

$$M = 0,02267 - 0,02204 = 0,63 \times 10^{-3} \text{ g/L}$$

Cálculo da difusão da cafeína – Lei de Linder, equação (9):

$$D_5 = \frac{m^2}{C_0^2 \cdot A^2} \cdot \frac{\pi}{t} \qquad D_5 = \frac{0,3969 \times 10^{-6} \cdot \pi}{0,5139 \times 10^{-3} \cdot 0,0571 \cdot 18000} \quad (9)$$

$$D_5 = 0,2362 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$$

Este valor obtido foi referente à primeira leitura, o qual foi descartado por não apresentar a linearidade esperada nesse fenômeno. Analogamente foi feito o cálculo da difusão para o tempo de 25 horas, quando o processo atingiu uma estabilidade maior. O valor encontrado foi:

$$D_{25} = 0,6579 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$$

3.2.1 Modelo matemático do coeficiente de difusão.

Os modelos matemáticos podem auxiliar na compreensão e interpretação dos resultados obtidos experimentalmente e contribuir para um melhor planejamento das condições experimentais, assim como a otimização de recursos.

Com intuito de validar o método usado no experimento e efetivar os valores obtidos, foi definido um modelo matemático para o cálculo da difusão. Para se chegar a uma solução lógica foi preciso partir dos princípios básicos que dizem respeito ao estudo da difusão adotado neste trabalho, bem como a avaliação de todo o histórico e a experiência adquirida.

É válido ressaltar que a concentração das substâncias analisadas variava, pois o componente vai de um vaso a outro pelos orifícios existentes. Sendo assim, foi adotado o volume dos vasos como constante para o modelo matemático, uma vez que a variação da concentração dependia do volume do mesmo e, além disto, da própria concentração contida no recipiente, que por sua vez eram relacionados à área dos orifícios, à dificuldade intrínseca do sistema e ao gradiente de concentração entre os vasos.

$$V_1 \times \frac{dC_A}{dt} = A_1 \times \frac{D}{\tau} \times [C_B - C_A] \quad (10)$$

Ou seja,

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{A_1}{V_1} \chi \frac{D}{\tau} \chi [C_B - C_A] \quad (10a)$$

Onde

D – Difusão (cm²/s)

τ - Espessura da placa (mm)

A₁ – Área do Orifícios (Cm²)

V₁ – Volume do Vaso (mL)

De modo análogo ao vaso B,

$$\frac{dC_B}{dt} = \frac{A_1}{V_2} \chi \frac{D}{\tau} \chi [C_A - C_B] \quad (10b)$$

Pode-se observar que a soma da massa do soluto nos dois tanques é sempre a massa inicial do vaso A.

$$\begin{aligned} V_1 \times C_{Ao} &= V_1 \times C_A + V_2 \times C_B \\ C_{Ao} &= C_A + C_B \end{aligned}$$

Ou para ambos os vasos,

$$C_B = C_{Ao} - C_A$$

$$C_A = C_{Ao} - C_B$$

Substituindo esta relação na equação principal e fazendo analogia para os dois vasos, observou-se que:

$$\frac{dC_A}{dt} = \frac{A_1}{V_1} \times \frac{D}{\tau} \times [C_{Ao} - 2C_A]$$

$$\frac{dC_B}{dt} = \frac{A_1}{V_1} \times \frac{D}{\tau} \times [C_{Ao} - 2C_B]$$

Realizando a integração para ambos os vasos, obteve-se:

$$C_A = \frac{C_{Ao}}{2} \left[1 + e^{-2\frac{A_1}{V_1} \times \frac{D}{\tau} \times t} \right]$$

$$C_B = \frac{C_{Ao}}{2} \left[1 - e^{-2\frac{A_1}{V_1} \times \frac{D}{\tau} \times t} \right]$$

Definiu-se um parâmetro para representar o valor constante da exponencial,

$$G = \frac{2 \times A_1}{V_1 \times \tau}$$

$$C_A = \frac{C_{A0}}{2} [1 + e^{-G \times D \times t}] \quad (11a)$$

$$C_B = \frac{C_{A0}}{2} [1 - e^{-G \times D \times t}] \quad (11b)$$

Com isso, foi possível descrever matematicamente a velocidade do processo de difusão pontualmente. Aplicando o método dos mínimos quadrados obteve-se um único valor o qual representava o coeficiente de difusão da aloína.

$$erro = \sum_{i=1}^n (C_{Ai} - C_{Asexpi})^2 + (C_{Bi} - C_{Bsexpi})^2 \quad (12)$$

Decidiu-se então, aplicar estas relações, primeiramente usando os dados da cafeína com o intuito de validar o modelo, conforme figura 26.

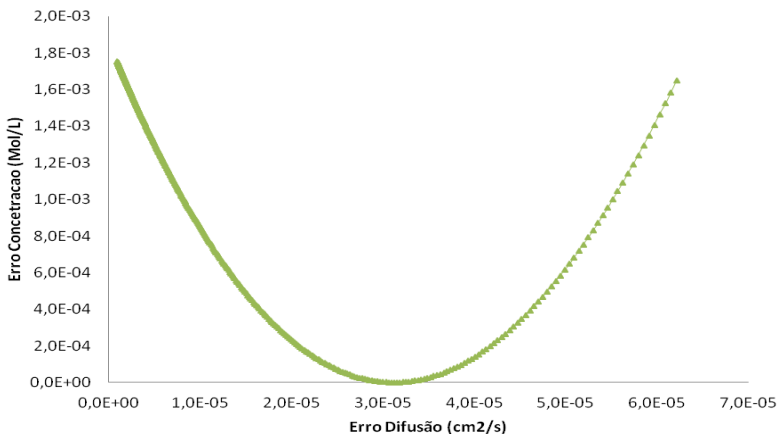


Figura 26 – Gráfico representando a curva de erro da cafeína sem agitação. A curva na forma de parábola revela o valor da difusão para o experimento da cafeína.

Portanto com o valor obtido de $3,034 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ foi possível obter a curva da difusão para o experimento da cafeína. Na figura 27, onde foi apresentado um gráfico comparativo das curvas da difusão da cafeína, observou-se a curva calculada (modelo matemático do processo) em comparação com a curva proveniente dos dados experimentais.

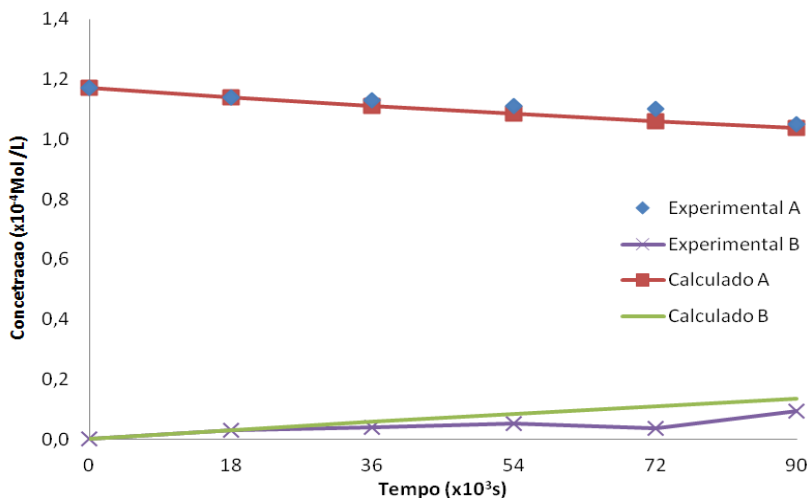


Figura 27 – Gráfico comparativo das curvas ascendente e descendente da difusão da cafeína (concentração x tempo) sem agitação. As curvas ascendente e descendente se equivaliam e demonstravam a veracidade do experimento.

Baseado nas equações e nos resultados dos ensaios realizados verificou-se que o caminho da difusão seguiu um perfil padrão, entretanto foram observadas algumas discrepâncias em determinados valores, o que é aceitável para um experimento desta magnitude.

3.2.2 Estudo da difusão da substância aloína com barreira acrílica com crivos.

Depois de realizada a aferição do equipamento e validado o modelo do estudo experimental, a partir dos resultados obtidos com a substância cafeína, foi realizado o estudo de difusão da aloína.

Os experimentos com aloína foram executados adotando-se o mesmo método (Linder et al. 1976) e as diferentes condições

experimentais (aparatos 1 e 2). Com isso foi possível avaliar se a substância aloína causaria alguma interferência em específico nas condições experimentais que poderia ser destacada no sistema.

Os ensaios para a avaliação da difusão da aloína foram realizados com e sem agitação, baseado nas condições experimentais adotadas para a cafeína, estabelecendo temperatura ambiente controlada entre $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e ambiente climatizado com baixa luminosidade.

3.2.2.1 Difusão da aloína através de barreira acrílica com crivos sob agitação magnética e mecânica.

Na Figura 28 foi apresentado o gráfico da transferência de massa da aloína através de barreira acrílica com crivos sob agitação magnética, construído a partir dos resultados de leitura em espectrofotômetro UV (Shimatzu 1601), em comprimento de onda de 296 nm (**item 2.4.1 da metodologia**).

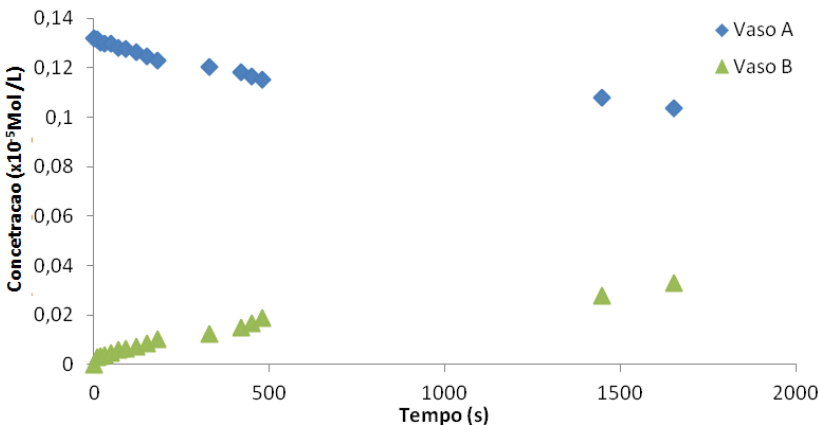


Figura 28 – Perfil de concentração da aloína em uma solução de água. Vasos separados por uma barreira acrílica de 5mm, volume de 500mL (aparato1), durante 2.000 segundos de leitura sob agitação magnética.

Conforme ilustra a Figura 28, nos tempos entre 0 e 2000 segundos foi observada a maior variação da transferência de massa no sistema. Os pontos analisados nestas curvas demonstraram uma variação de concentração inicial muito acentuada, em parte devido ao excesso de agitação do sistema utilizado (agitador magnético).

De acordo com Sinko em 2008, existe uma diversidade de modelos propostos para o estudo do fenômeno difusivo, utilizando câmaras com adaptação tanto para agitadores magnéticos como mecânicos. No entanto nestes estudos não foi abordado questões referentes a interferências nestes sistemas, diferente dos resultados obtidos neste trabalho.

Em virtude da interferência observada criada pela formação de vórtices (agitação turbulenta) constatada no modelo sob agitação magnética, um modelo em acrílico (aparato1) foi adaptado para agitação mecânica, a qual era promovida por pás giratórias movidas por correias e com rotação reduzida, o que propiciou uma agitação laminar. Desta forma foi amenizada a formação de vórtices e interferência no gradiente de concentração.

Na Figura 29 foi apresentado o gráfico de transferência de massa entre os vasos A e B sob agitação mecânica.

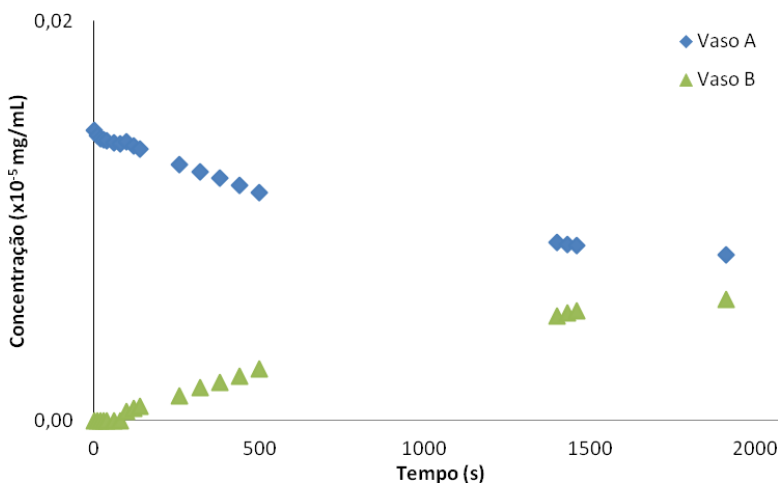


Figura 29 – Curva assintótica formada na difusão da aloína em uma solução de água, com barreira acrílica de 5mm, volume de 500mL (aparato1), após 2.000 segundos de leitura, sob agitação mecânica.

A partir dessa modificação, o gráfico gerado apresentou uma tendência de curva menos acentuada principalmente nos 500 segundos iniciais e ainda demonstrou uma redução da velocidade de difusão, indicando assim que a agitação interfere na velocidade de difusão. Os

resultados sugerem que dependendo da natureza e magnitude da agitação a interferência nos sistema podem ser ainda mais evidentes. Tanto no modelo experimental sob agitação mecânica quanto com agitação magnética, foi observado à presença de fatores adicionais alterando a velocidade de difusão das moléculas, principalmente no caso da agitação magnética devido provavelmente a geração de vórtices, o que resultava em discrepâncias dos resultados, indicando a existência de interferência no sistema de difusão.

Tais observações foram previamente registradas, durante os estudos de padronização com a substância cafeína e confirmadas a partir destes resultados. Sendo assim, foi possível demonstrar que estas interferências estão relacionadas às condições físicas do sistema e não em função da substancia testada.

Por esta razão, foi adotado um modelo contendo modificações estruturais e funcionais, onde o sistema físico (aparato 1) foi adaptado para funcionar sem agitação. Além disso, o volume da cuba foi reduzido (aparato 2), pois através de repetidos modelos experimentais, previamente testados com a substância cafeína, verificou-se que além da agitação o volume, era também uma das possíveis variáveis que supostamente poderia estar interferindo na difusão destas substâncias dentro do modelo de estudo adotado.

3.2.2.2 Difusão da aloína através de barreira acrílica com crivo sem agitação.

Para esta avaliação foi usado o aparato 2, proposto como um modelo de caixa com menor volume (de 50 mL) em relação ao aparato 1 e sem adaptação para a agitação, conforme usado no experimento da cafeína (item 2.2 figura.12)

Além disto, foi realizada uma escariação em cada furo da barreira de 1mm de espessura, para facilitar o escoamento da moléculas através destes orifícios, tomando-se o cuidado de manter a área total constante de 0,5cm², visando minimizar a interferência no sistema.

O intervalo de tempo de leitura era de 0h/5h/10h/15h/20h/25h, onde a área de difusão (barreira crivada) continha 14 furos de 0,01327 cm² cada, totalizando 0,186 cm² de área total. A concentração original adotada foi a de 0,058mg/mL e absortividade molar $\epsilon = 8500$ e o peso molecular de 418,4 g onde a leitura realizada no comprimento de onda (λ) 296 nm.

De acordo com a Figura 30 e a Tabela 3, observou-se em 36000 s, que a concentração no vaso B, alcançou $4,6 \times 10^{-5}$ Mol/L e ao final de 90000 s era de $5,81 \times 10^{-5}$ Mol/L com variação de $1,21 \times 10^{-5}$ Mol/L.

Tabela 3 – Dados obtidos no experimento da difusão da aloína (absorbância x tempo), no intervalo de leituras de 0 à 90.000 segundos.

TEMPO (s)	Absorbância (vaso A)	CONC. A ($\times 10^{-2}$ g/L)	CONC. A ($\times 10^{-4}$ Mol/L)	Absorbância (vasoB)	CONC. B ($\times 10^{-2}$ g/L)	CONC. B ($\times 10^{-5}$ Mol/L)
0	1,154	5,670	1,360	0	0	0
18.000	0,840	4,130	0,988	0,330	1,623	3,882
36.000	0,745	3,660	0,876	0,396	1,947	4,659
54.000	0,660	3,250	0,776	0,420	2,065	4,941
72.000	0,657	3,230	0,773	0,456	2,242	5,365
90.000	0,630	3,100	0,741	0,494	2,439	5,812

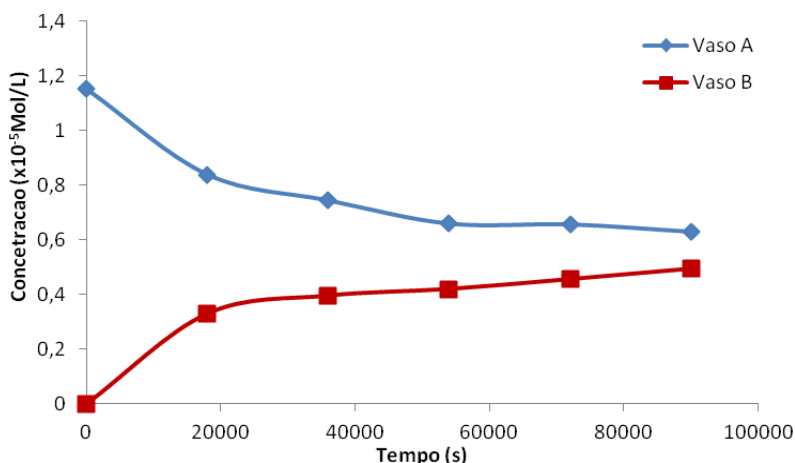


Figura 30 – Curvas assintóticas da difusão da aloína em solução de água através da barreira acrílica de 1 mm escariada das cubas de volume de 50mL (aparato2), após 100000 segundos de leitura, sob ausência de agitação.

Os resultados obtidos em macro escala demonstraram uma proporcionalidade na diminuição da concentração da solução de aloína no vaso A e aumento no vaso B, o que era esperado para um sistema fechado.

Avaliando outros intervalos de tempos, pode se concluir que os valores de concentração da solução do vaso A decrescentes indicam a transferência para o Vaso B, e apresentavam uma proporcionalidade, tendendo ao equilíbrio (Figura 30).

A partir desses valores foi possível estimar, através dos modelos matemáticos, o coeficiente de difusão aproximado da aloína.

A curva de erro demonstrou o valor da difusão para este experimento que foi de $5,537.10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ enquanto que, pelo método de Linder encontrou-se um valor de $0,0422.10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ (figura 31).

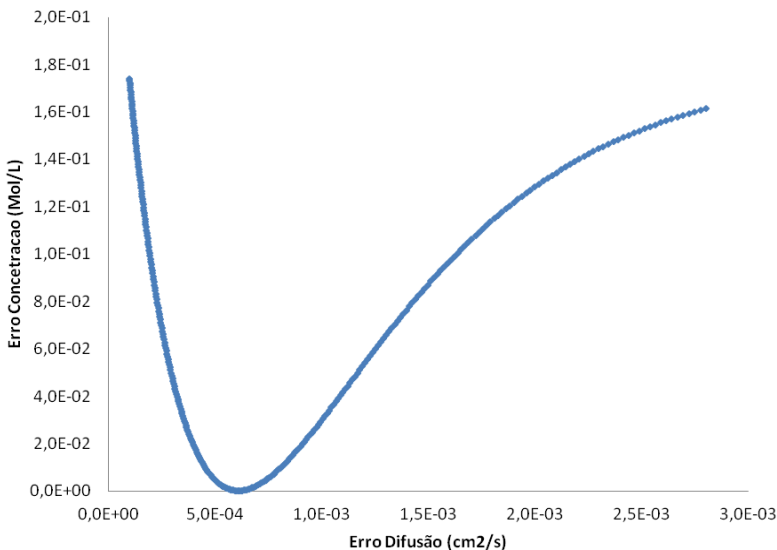


Figura 31 – Gráfico representando a curva de erro da aloína sem membrana e sem agitação concentração x difusão. A curva na forma de parábola revela o valor ideal da difusão para o experimento da Aloína.

Usando o valor da difusão $5,537 \times 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ conseguiu-se obter a curva calculada para o experimento em questão. Onde as curvas assintóticas obtidas através da concentração em relação ao tempo, se equivaliam e demonstraram a veracidade do experimento (Figura 32).

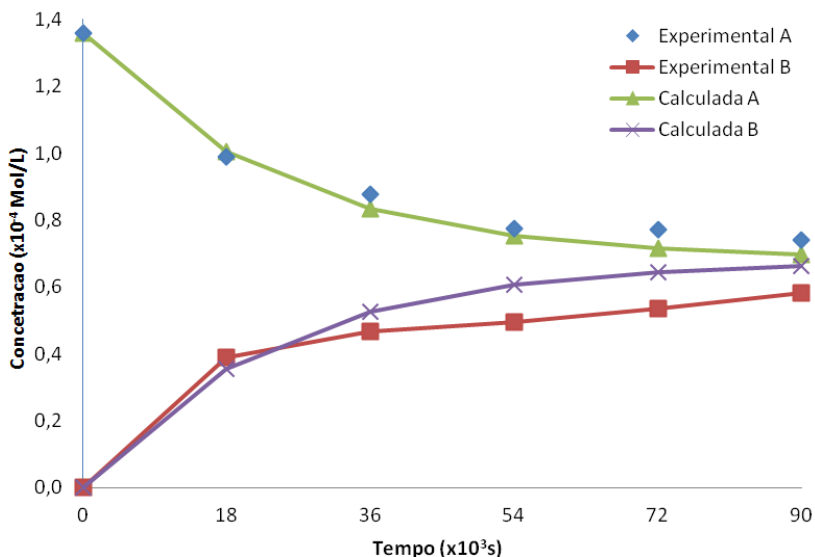


Figura 32 – Gráfico comparativo das curvas assintóticas da difusão da (aloína concentração x tempo) em barreira física sem agitação.

As diferenças encontradas foram mínimas e causadas por condições adversas ao experimento.

3.2.3 Difusão da aloína com barreiras acrílicas com crivos associada às membranas.

Uma vez definido as condições de experimento do sistema (volume e agitação) e, sabendo que mudando a substância, não houve qualquer tipo de variação no mesmo, foi possível adicionar à barreira acrílica, diferentes membranas para verificar o comportamento da difusão da substância aloína.

3.2.3.1 Difusão da aloína com barreira acrílica com crivos e membrana de celulose para diálise no sistema sem agitação (aparato 2).

Nesta condição experimental foi adicionado à barreira com crivos do aparato 2, uma membrana de celulose para diálise da marca Spectrum MWCO CUTT-OFF 12000-14000 (página,53), adotando as mesmas condições experimentais anteriores variando apenas o tempo de leitura (0h/5h/13,3h/24h/96h) devido a velocidade menor da difusão. A área de difusão era de 14 furos de $0,01327 \text{ cm}^2$ cada, totalizando $0,186 \text{ cm}^2$. A concentração original era de $0,058 \text{ mg/mL}$ e a absorvidade molar $\epsilon = 8500$, onde o peso molecular era de $418,4 \text{ g}$ e o comprimento de onda utilizado para leitura foi de (λ) 296 nm . Os dados obtidos no experimento da difusão da aloína em barreiras físicas associados à membrana de diálise são apresentados na Tabela 4 e as curvas assintóticas da concentração em relação ao tempo da difusão da aloína no sistema sem agitação é apresentada na Figura 33.

Tabela 4 – Dados obtidos no experimento da difusão da aloína (absorbância x tempo), no intervalo de leitura de 0 a 345.600 segundos.

TEMPO (s)	Absorbân- cia (vaso A)	CONC. B ($\times 10^{-2}$ g/L)	CONC. A ($\times 10^{-4}$ Mol/L)	Absorbân- cia (vasoB)	CONC. B ($\times 10^{-2}$ g/L)	CONC. B ($\times 10^{-6}$ Mol/L)
0	1,288	6,330	1,520	0	0	0
18.000	1,265	6,220	1,490	0,007	0,034	0,824
46.800	1,240	6100	1,460	0,026	0,128	3,059
133.200	1,196	5,880	1,410	0,065	0,319	7,647
345.600	1,099	5,400	1,290	0,120	0,590	14,118

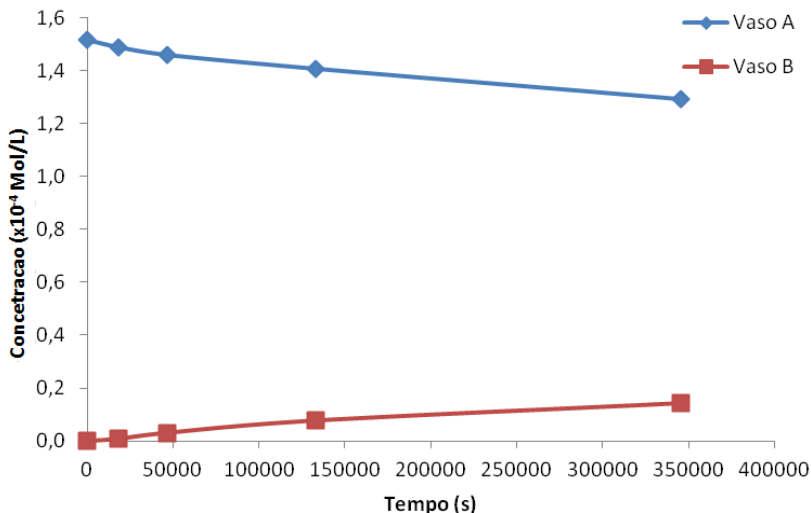


Figura 33 – Curvas assintóticas (concentração x tempo) da difusão da aloína em barreira física associada à membrana de celulose para diálise no sistema sem agitação.

De acordo com os resultados alcançados, assim como o anteriormente observado para a difusão em barreiras físicas, verificou-se um decréscimo constante no coeficiente de difusão em função da proporcionalidade quanto à transferência de massa. Além do mais, é importante destacar que a utilização da membrana de celulose para diálise da marca Cellu-Sep T3 MWCO CUTT-OFF 12000-14000, cumpriu o seu papel como barreira física, diminuindo a velocidade da difusão.

A difusão encontrada através da curva de erro foi de $0,1409 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ (Figura 34) sendo que, pelo método de Linder, obtido anteriormente, foi de $0,0125 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$, apenas como comparativo. A curva na forma de parábola gerada a partir da concentração em relação à difusão revela o valor ideal da difusão para o experimento da aloína.

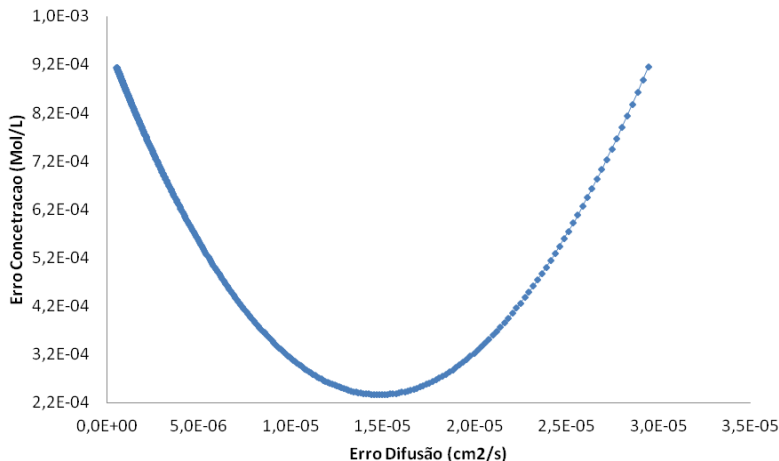


Figura 34 – Curva de erro da aloína em sistema sem agitação com barreira física associada à membrana de celulose para diálise.

A Figura 35 reflete a assertividade do processo, em virtude da comparação realizada entre os dados experimentais e calculado.

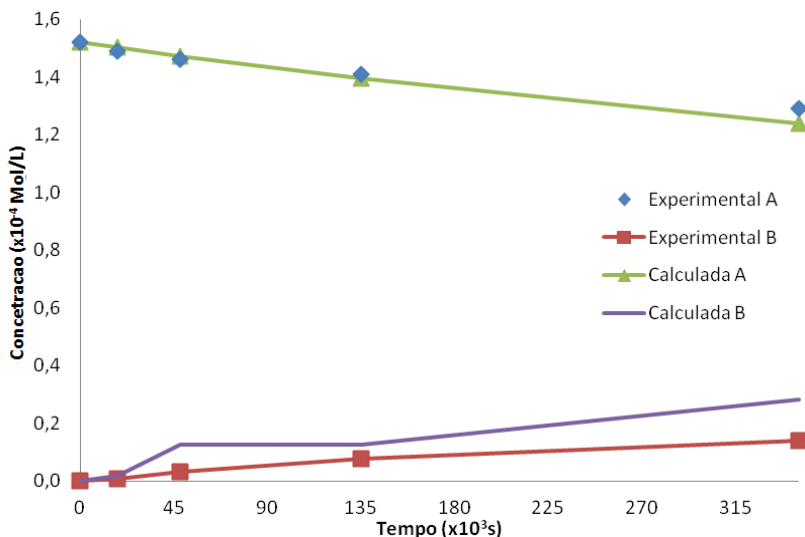


Figura 35 – Curvas assintóticas da difusão da aloína com barreira com membrana de celulose para diálise sem agitação (concentração x tempo).

3.2.3.2 Difusão da aloína com barreira acrílica com crivos e membrana de celulose bacteriana no sistema sem agitação (aparelho 2).

Para a avaliação da difusão da aloína em barreira acrílica associada à membrana de celulose foi adicionada uma membrana de celulose bacteriana à barreira com crivos dentro do sistema (aparelho 2) sob ausência de agitação item (2.2, página, 52).

Os resultados obtidos no experimento são apresentados na Tabela 5 e as curvas ascendente e descendente da concentração em relação ao tempo da difusão da aloína no sistema sem agitação é apresentada na Figura 36.

Tabela 5 – Resultados da difusão da aloína (concentração x tempo), no intervalo de leituras de 0 à 90.000 segundos.

TEMPO (s)	Absorbân- cia (vasoA)	CONC. A ($\times 10^{-2}$ g/L)	CONC. A ($\times 10^{-4}$ Mol/L)	Absorbân- cia (vaso B)	CONC. A ($\times 10^{-2}$ g/L)	CONC. B ($\times 10^{-6}$ Mol/L)
0	1,140	5,600	1,340	0	0	0
18.000	1,129	5,560	1,330	0,015	0,074	1,765
36.000	1,198	5,390	1,290	0,026	0,128	3,059
54.000	1,069	5,220	1,250	0,038	0,187	4,471
72.000	0,999	4,850	1,160	0,049	0,241	5,765
90.000	0,955	4,680	1,120	0,073	0,359	8,588

É válido registrar que a membrana de celulose bacteriana exerceu as suas funções no propósito da obtenção dos coeficientes no fenômeno de difusão. A difusão foi obtida através da curva de erros no valor de $0,1150 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^2/\text{s}$ (Figura 37) e, com o método de Linder, havia sido encontrado $0,0300 \cdot 10^{-4}$

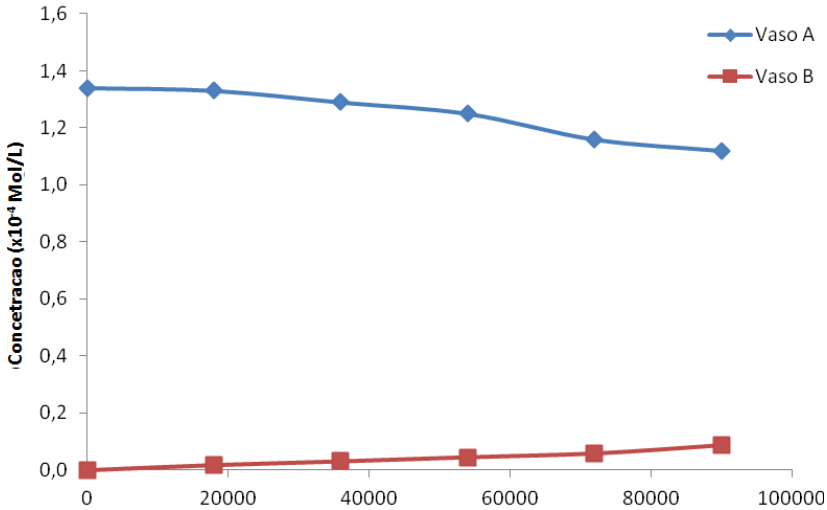


Figura 36 – Representação gráfica do perfil de difusão das curvas ascendente e descendente (concentração x tempo), demonstrando um perfil mais suave com tendência ao equilíbrio.

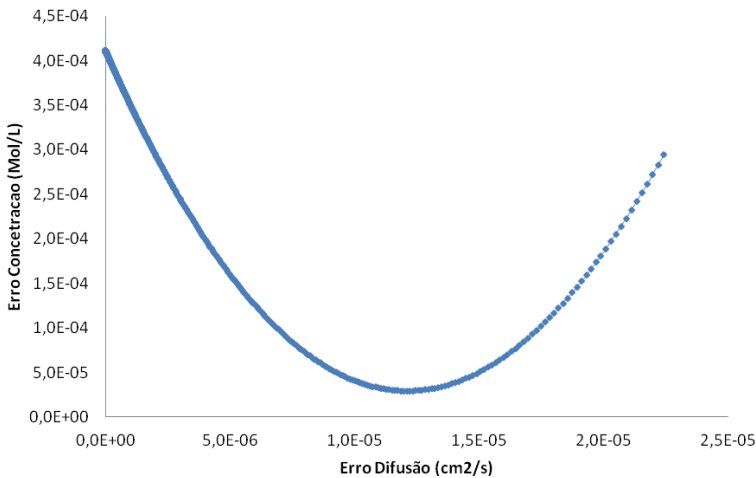


Figura 37 – Gráfico representando a curva de erro da aloína com barreira com orifícios e membrana de celulose bacteriana sem agitação (concentração x difusão). A curva na forma de parábola revela o valor ideal da difusão para o experimento da aloína.

Na Figura 38 foi apresentado o comparativo das curvas assintóticas da difusão da aloína com membrana de celulose bacteriana. As curvas assintóticas se equivaliam e demonstram a veracidade do experimento.

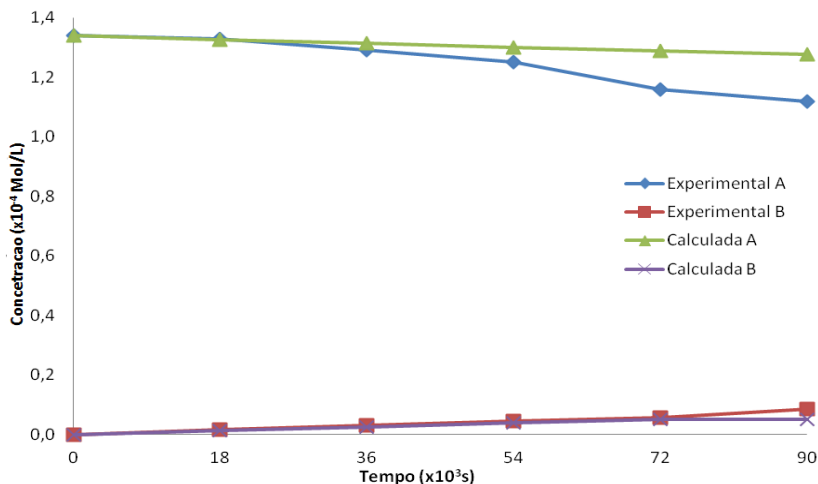


Figura 38 – Gráfico comparativo das curvas assintóticas da difusão da aloína em barreira com orifícios e membrana de celulose bacteriana sem agitação (concentração x tempo).

Analisando os dados apresentados na tabela 6 foi possível concluir que tanto a membrana de celulose para diálise quanto à membrana de celulose bacteriana influenciaram na velocidade do processo de difusão e acarretaram na diminuição do valor do coeficiente de difusão, quando acrescentadas como barreiras.

O maior problema na determinação do coeficiente de difusão de qualquer soluto em líquidos é ter a certeza de que o movimento molecular é somente por difusão e não devido ao movimento de um determinado volume de líquido tendo como exemplo a convecção. (Emico *et al.*, 1982; Netz e Ortega, 2002).

Sendo assim o método de Linder foi adotado neste trabalho, como referência, por se tratar de um modelo matemático semelhante ao utilizado neste estudo. No caso da aloína, se fez necessário a definição de um modelo específico para a avaliação do seu comportamento diante do fenômeno da difusão, justificando assim as diferenças dos valores de difusão calculados nos experimentos em relação àqueles propostos por Linder (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparativo dos valores de difusão para os diversos experimentos com aloína. Experimento 1: Barreira acrílica com crivos; experimento 2: Barreira acrílica com crivos membrana celulose para diálise; experimento 3: Barreira acrílica com crivos membrana celulose bacteriana.

Aloína	Difusão Calculada ($\times 10^{-4}$ cm²/s)	Difusão Linder ($\times 10^{-4}$ cm²/s)
Experimento 01	5,5370	0,0422
Experimento 02	0,1409	0,0125
Experimento 03	0,1150	0,0300

3.3 INTERFERÊNCIA DA ÁGUA NA DIFUSÃO DA ALOÍNA.

Observando os experimentos de difusão da aloína através do sistema de membranas analisados e comparando os valores obtidos experimentalmente e pela modelagem matemática, verificaram-se discrepâncias entre os valores estimado e obtido para a difusão da aloína. Tais resultados indicavam a existência de fatores de interferência no sistema. O fenômeno da difusão de uma substância é dependente de características particulares da mesma. Sendo assim as substâncias se comportaram de maneira distinta, e principalmente dependente do solvente em questão. Nos modelos experimentais a aloína era dissolvida em água, uma substância que teoricamente não deveria interferir no sistema de difusão.

Embora a água seja o líquido mais comum na natureza, suas características ainda não estão bem explicadas. Recentemente descobriu-se que a água apresenta, além de anomalias nas suas funções termodinâmicas, anomalias dinâmicas e também anomalias na autodifusão com movimentos translacionais e rotacionais de suas moléculas, quando comparada com outros líquidos (Szortika,2006).

Tais funções podem, entretanto justificar as interferências indicadas na comparação do modelo teórico e experimental. Cada substância apresenta um comportamento diferente em relação às suas propriedades físicas e químicas, devido às forças que interagem entre seus átomos e suas moléculas, particularmente quanto ao tipo de ligações químicas que as une, formando estruturas das mais variadas (Chaplin, 2010).

A característica mais importante da água é seu índice de polaridade de 9,0 o que a faz produzir associações intensas, tanto com outras moléculas de água como com outras moléculas polares. As associações por pontes de hidrogênio, que no caso da água, formam diversos conjuntos de moléculas, são devidas à presença dos elétrons não ligantes (elétrons n) do oxigênio (Chaplin, 2010).

De acordo com Szortika em 2006, considerando as características da molécula da água, existe uma acomodação entre os movimentos de rotação e de translação das moléculas do meio. O que pode justificar as diferenças encontradas durante este estudo de difusão da aloína comparando a difusão sob agitação laminar e na ausência de agitação.

Há ainda outras anomalias nos sistemas aquosos que se faz necessário ressaltar, por exemplo, a molécula de água tende a formação de “aglomerados”, implicando na alteração da densidade da molécula, o que conseqüentemente, pode representar um fator de interferência na difusão de uma substancia dissolvida em água. Partindo do comportamento anômalo natural da molécula de água, questiona-se, o que poderia ocorrer quando se coloca em solução aquosa um soluto bastante polar, ou seja, carregado de grupos OH, como no caso da aloína (figura 39), capazes de formar pontes de hidrogênio com a água, o que pode gerar moléculas de estruturas químicas de comportamento diferentes no que se refere à difusão.

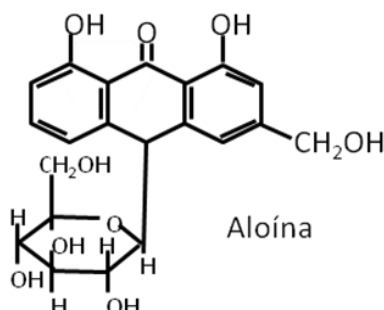


Figura 39 – Estrutura química da molécula de aloína. Adaptado de (Zonta *et al* 1995)

Sabe-se que para um soluto apresentar solubilidade em um determinado solvente, as forças de ligações originais do solvente devem ser rompidas e então formadas novas associações entre o soluto e

solvente. Tais observações podem ser aplicadas para o soluto aloína ao se dissolver em água. Isto pode ser explicado pela estrutura química da aloína, anteriormente citada com sete grupos hidroxila (OH), além de um oxigênio em ligação éter e uma carbonila (C=O), apresentado na Figura 39.

É de se supor então que, se o mínimo de grupos OH da aloína forem capazes de se associar com a água, haverá grupamentos com variação de peso molecular entre 418 até 544, quando todos os sete grupos OH estão associados com uma molécula de água. Sendo a Aloína uma molécula de alta polaridade e baixa densidade, quando se associa com a água, existe uma tendência de rompimento das associações entre as moléculas (água-água), diminuindo desta forma, a quantidade de grupos octâmeros ou equivalentes, tornando o meio menos denso. Sendo assim, a diminuição da densidade acontece em virtude da presença das novas associações, dos grupos aromáticos e cíclicos provenientes da aloína.

Como supracitado, a diminuição da densidade do meio aumenta a mobilidade dos grupos agora formados e conseqüentemente a velocidade de difusão da aloína. Além disso, é importante ressaltar que apenas a molécula de aloína era detectada no sistema usado para medir a velocidade de difusão, tendo como consequência um comportamento não esperado e disforme com as equações do modelo matemático proposto, demonstrando que as massas que migraram durante a difusão não correspondiam às consideradas nas fórmulas. Tais observações ainda permitiram inferir que os valores de discrepância encontrados provavelmente não estavam correlacionados com o fator temperatura, a qual poderia afetar diretamente a formação de associações (tanto da molécula de água como a aloína), pois os experimentos de difusão foram conduzidos sob um controle rígido de temperatura.

Portanto, a geometria da molécula de aloína, seu elevado peso molecular e grande número de grupos hidroxilas, capazes de gerar associação via pontes de hidrogênio com a água, podem justificar o comportamento deste soluto e conseqüentemente as medidas de difusão encontradas nos modelos experimentais. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de associação entre moléculas de aloína, o que também poderia causar alterações no comportamento da difusão deste soluto. Contudo, pode-se afirmar que para cada tipo de molécula se tem um comportamento particular em relação à difusão, não sendo possível “generalizar” a aplicação de fórmulas.

3.4 LIBERAÇÃO DA ALOÍNA EM MEMBRANA DE CELULOSE BACTERIANA.

Para o estudo da liberação da aloína previamente impregnadas em membranas biológicas foi utilizado como modelo às membranas de celulose que foram gentilmente cedidas pelo Laboratório de Tecnologias Integradas (Intelab), as quais eram produzidas a partir da cultura estática da bactéria *Acetobacter xylinum* (item 2.4.4).

A membrana de celulose utilizada era composta de longas fibras de celulose inserida em uma matriz densa e homogênea (Figura 40). Esta matriz era formada por uma fina rede de micro fibrilas entrelaçada com diâmetros variáveis Figura 40.

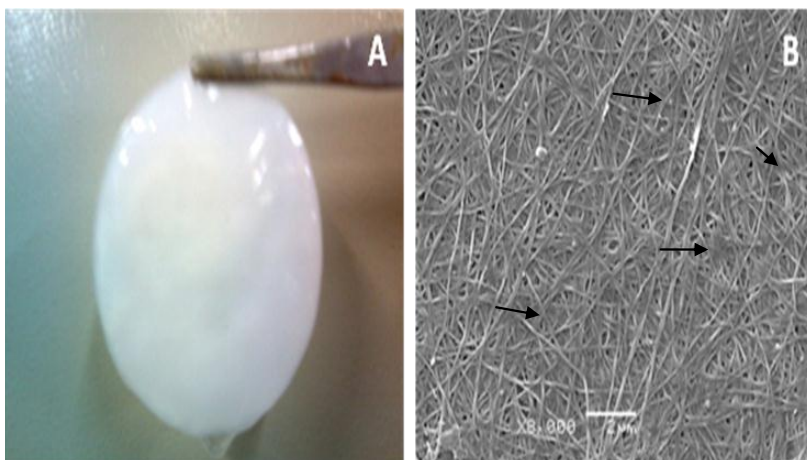


Figura 40 – A - Celulose bacteriana hidratada derivada da (*Acetobacter xylinum*). B - Celulose bacteriana desidratada (MEV) X 8000 com setas indicando areas escuras decorrentes da incorporação da molécula de aloína á membrana. Fonte: o autor.

Segundo Marins *et al.*, (2011), a obtenção de membrana de celulose bacteriana, gera nanofibras, uma celulose de alta pureza, livre de lignina e hemiceluloses apresentando um auto grau de polimerização, de alta cristalinidade, alto teor de água e alta resistência mecânica e estabilidade. Keef (2006) e Sokolnicki *et al.*,(2006) citaram em seu trabalho algumas propriedades da (CB) como resistência tensional, devido à alta cristalinidade da estrutura e reduzido diâmetro das fibras, e

grande capacidade de absorção e permeação que fazem da mesma, objeto de estudos de inovação de novos produtos na área farmacêutica com a finalidade de liberação controlada de fármacos.

Na Figura 40A pode se visualizar a superfície da membrana demonstrando ausências de impurezas após o tratamento utilizado para purificação da celulose e na Figura 40B as setas indicaram regiões mais escuras decorrente da incorporação da aloína na superfície da membrana desidratada.

A estrutura da celulose bacteriana produzida em bioreator estático pela bactéria *A. xylinum* era formada em camadas tornando-se mais espessa no centro o que causava variação de massa e de espessura nas membranas secas. Sendo assim, as membranas eram pesadas, com a finalidade de verificar se as mesmas apresentavam variações em função da retenção das moléculas de aloína.

As membranas de celulose bacteriana na concentração de 50mg/mL foram descartadas em função da alta concentração da aloína incorporada.

Das 30 mg pesadas de aloína apenas 12,66 mg ficaram retidas nas oito membranas; O restante 17,34 mg foram perdidas na solução ou ficaram depositadas nas paredes do frasco utilizado para o experimento. Os resultados estimativos são apresentados na Tabela 7. A retenção parcial da aloína pode ser explicada segundo Lacham *et al* em 2001, onde os autores afirmaram que a quantidade perdida de um fármaco pode ocorrer em função da porosidade e da tortuosidade dos poros, das propriedades físico-químicas da matriz e das características da dispersão do fármaco na matriz.

Tabela 7 – Comparação dos valores de massa em miligrama das membranas secas em relação às associadas com solução de aloína.

MEMBRANAS SECAS (mg)	MEMBRANAS SECAS COM SOLUÇÃO DE ALOÍNA (mg)
12,50	13,97
12,30	13,59
11,40	13,52
11,30	13,11
11,30	12,84
11,30	12,76
11,10	12,72
10,80	12,15

De acordo com os dados apresentados na tabela 7, verificou-se diferenças de peso em miligrama entre membranas desidratadas após a incorporação da aloína comparado com as membranas antes do tratamento, o que demonstrou que a membrana de celulose bacteriana era capaz de reter mesmo que parcialmente, a solução de aloína aplicada, indicando haver associação, porém de forma parcial com a membrana.

3.4.1 Liberação da aloína impregnada em membranas de celulose bacteriana mantidas em solução tampão fosfato de pH 7,4 sem e com a utilização de barreira física.

Um sistema de liberação de drogas ideal deve ser aquele capaz de disponibilizar uma quantidade adequada de medicamentos, de preferência por um longo período de tempo para um ótimo de atividade terapêutica. Nos últimos anos tem-se procurado associar membranas a biotecnologia e aplicações médicas que apresentem características inerentes às propriedades dos biopolímeros bacterianos (Lee,2010; Vázquez *et al*, 2011).

Para retardar ou controlar a liberação do fármaco, diferentes polímeros como poliacrilato, polietilenoglicol entre outros são utilizados como estruturas de apoio e ou agentes modificadores. (Vázquez *et al*, 2011; Karbowski *et al*, 2011).

A celulose bacteriana suporta e também pode ser utilizada como agente modificador ou retardador na liberação de um fármaco e desta forma pode ser utilizada como barreira ou biocamada.

Na Tabela 8, foram apresentados os resultados referentes ao perfil de liberação da aloína retida na membrana celulósica durante um período de 40 minutos.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 8 observou-se que após o período de 10 minutos, a liberação da aloína se estabilizava (Figura 41).

Tabela 8 – Demonstrativo da leitura da liberação da aloína (absorbância x tempo) na solução tampão fosfato, sem a presença da barreira física.

TEMPO (min.)	ABSORBANCIA (296 nm)	CONCENTRAÇÃO (mg/mL)
0	0	0
1	0,068	0,00334
3	0,070	0,00344
5	0,079	0,00388
8	0,082	0,00404
10	0,077	0,00374
15	0,078	0,00384
20	0,080	0,00394
30	0,078	0,00384
40	0,075	0,00369

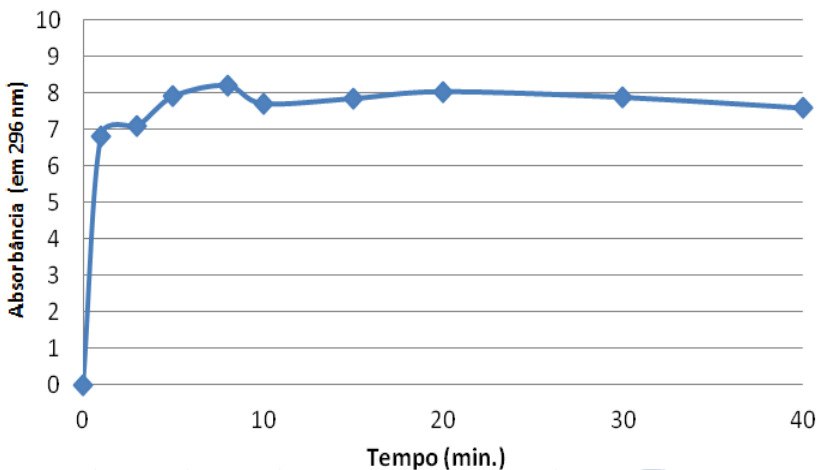


Figura 41 – Perfil experimental da liberação de aloína, incorporada em membrana de celulose de 4 cm² de área, sem barreira física, em solução tampão fosfato com pH 7,4 a 37 °C.

Os dados apresentados na (Tabela 9) se referem à dispersão da aloína na membrana de celulose com barreira física onde a membrana incorporada neste caso era coberta na superfície superior e inferior por 2 membranas não impregnadas, formando dessa forma barreiras físicas.

Tabela 9 – Dados obtidos no experimento da liberação da aloína (absorbância x tempo) em membrana de celulose bacteriana com barreira física .

TEMPO (min.)	ABSORBANCIA (296 nm)	CONCENTRÇÃO (mg/mL)
0	0,0000	0,0000
8	0,1188	0,0058
10	0,1389	0,0068
15	0,1877	0,0092
20	0,2278	0,0112
30	0,2853	0,0140
40	0,3312	0,0163
50	0,3720	0,0183
60	0,4005	0,0197
80	0,4551	0,0224
120	0,5512	0,0271
140	0,5763	0,0284
150	0,6012	0,0296
160	0,6343	0,0312
170	0,6408	0,0315
180	0,6464	0,0318
190	0,6565	0,0323
200	0,6570	0,0323
210	0,6566	0,0323

Na Figura 42 é possível observar o gráfico da liberação da aloína na membrana de celulose bacteriana com barreira física construído a partir da concentração de aloína medida em absorbância em função do tempo.

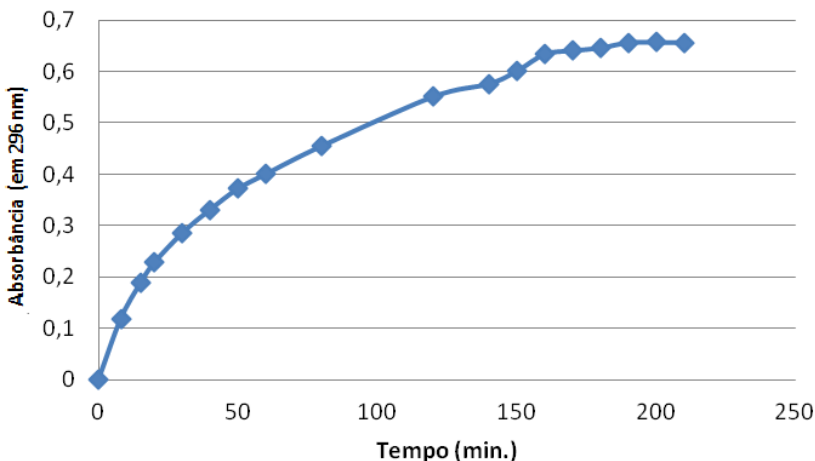


Figura 42 – Representação experimental da liberação da aloína (absorbância x tempo) em membrana de celulose bacteriana com barreira física.

De acordo com o gráfico apresentado na figura 42, verificou-se que houve um aumento no tempo de liberação da aloína a partir de membranas, quando estas estavam associadas a barreiras físicas. De acordo com a figura 42 o perfil da curva se estabilizava próximo aos 200 minutos, retradando assim a liberação, o que pode ser utilizado em casos de ação prolongada dos efeitos medicinais. Essa membrana de celulose bacteriana pode ser modificada não só pelas condições de cultivo como fonte de nutrientes, mas pela agitação do meio de cultura e também por variáveis genômicas, podendo ser produzidas "sob medida", como citaram (Wanichapichart *et al.*, 2002 ; Piemolini, 2004).

Tanto o experimento com a presença de barreira física, como aquele realizado sem a barreira física foram utilizados para o estudo da dispersão da aloína em meio aquoso a partir da incorporação em membranas.

De acordo com a literatura Sinko, 2008 existem dois princípios gerais que permitem retardar a liberação do fármaco a partir das formulações de liberação prolongada que se baseiam na modificação da forma farmacêutica. Sendo esses os sistemas matriciais e com barreira.

No primeiro caso, o fármaco deve ser embebido numa matriz de um material que retarda a sua liberação. Esta é controlada por uma combinação de vários processos físico-químicos, que incluem a permeação da matriz ou erosão do material da matriz. Alternativamente,

o fármaco pode se dissolver no material que constitui a matriz e pode ser liberado por difusão através desse material ou, por partição, entre a matriz e o fluido extrator.

De acordo com Lacham em 2001, uma trama muito fechada de filamentos de a membrana podera elevar o percurso médio efetivo para a difusão. O grau de porosidade em função do espaço disponível influencia na dissolução do fármaco onde a quantidade do fármaco dispersada ocorre em função da porosidade, tortuosidade dos poros, propriedades físico-químicas da matriz e das características da dispersão na matriz.

Sendo assim, a velocidade da liberação da Aloina de acordo com o observado na Figura 42, pode ter sido em função da matriz ou à distribuição entre a matriz e o meio de dissolução. Portanto, os resultados vêm de encontro com o citado por Lachman em 2001, onde variáveis que afetavam, a liberação do fármaco podem acontecer em função da natureza da película, solubilidade do fármaco, o efeito de adição dos diluentes, a quantidade de fármaco, misturas de fármacos e interações entre fármaco e a matriz.

Na (Figura 41), pôde-se observar, para o lote das membranas utilizadas neste estudo, que em aproximadamente 8 minutos praticamente toda a aloína tinha sido liberada. Tendo em vista que após este tempo o valor da concentração permanecia constante dando origem a um platô que foi alcançado após 8 minutos. O perfil caracterizou-se por uma liberação muito rápida.

Uma possível explicação para esta liberação rápida pode ser a alta solubilidade da aloína em água, e sua baixa afinidade pela matriz, ou seja, ausência de interações entre o fármaco e a matriz celulósica.

Higuchi (1962) citado por Agnes e Ortega (2003) desenvolveu entre os anos de 1961 e 1963 os fundamentos teóricos que explicam a liberação de um fármaco tanto pouco solúveis como muito solúveis, contidos em matrizes sólidas e semi-sólidas, criando assim um modelo amplamente utilizado e difundido para descrever a liberação de fármacos a partir de uma superfície planar de uma matriz insolúvel, não revestidas e que não sofrem alterações estruturais significativas na presença de água.

Tal estudo pode ser representado pela equação (13):

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (13)$$

Onde f_t é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t e K_H é a constante de dissolução de Higuchi.

Esta equação descreveu a liberação de fármacos como sendo um processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, Agnes e Ortega (2003), dependendo então da raiz quadrada do tempo. A partir da expressão criada por Higuchi, foi proposta uma série de abordagens matemáticas que serviram para estabelecer uma classificação geral dos possíveis perfis de dissolução de fármacos incorporados em formas farmacêuticas.

Os modelos de Korsmeyer e Peppas, Baker e Lonsdale, e Hopfenberg são exemplos de equações derivadas do modelo proposto por Higuchi, em 1962. O termo liberação controlada tem sido associado aos sistemas a partir dos quais os fármacos são liberados às velocidades pré-definidas, por um período de tempo prolongado após a sua administração.

Produtos deste tipo têm sido formulados para administração oral, injetável e tópico, incluindo implantes que podem ser colocados em vários locais do corpo (Rodrigues e Silva, 2005).

Este estudo demonstrou a importância desse fenômeno, objetivando maior interesse em novas pesquisas em relação aos produtos farmacêuticos como a dissolução de fármacos em tabletes, liberação de fármacos unguentos de bases de supositórios, dos filmes de revestimentos, cápsulas e paredes de embalagens, além de desenvolver dispositivos intra-orais, a fim de gerar novos produtos no auxílio no tratamento e controle de enfermidades.

O presente estudo, baseando-se nas propriedades físico-químicas da aloína como: ponto de fusão, tensão superficial, comportamento estável em pHs tanto ácidos como no pH fisiológico, viscosidade, densidade relativa do líquido, solubilidade em água, serviu para estabelecer um perfil do comportamento da difusão, incorporação e liberação da molécula em membranas, proporcionando assim, um maior conhecimento desta substância, para possíveis utilizações de novas tecnologias. Os resultados obtidos permitiram concluir que:

1. As determinações complementares das propriedades físico-químicas da aloína serviram para estabelecer um perfil do comportamento da mesma.
2. A aloína demonstrou possuir um comportamento estável tanto em pHs ácidos quanto fisiológicos .
3. A aloína em virtude de sua estrutura polar, pode se associar através das pontes de hidrogênio com a água, e desta forma modificar as associações água-água grupos octâmeros que poderão alterar o comportamento deste soluto em relação às medidas de difusão, mesmo sob um controle rígido de temperatura.
4. A membrana de celulose bacteriana como barreira física para a difusão demonstra ser aplicável retardando o transporte da aloína, em relação ao tempo.
5. Através do gráfico do perfil de liberação de aloína incorporada a membrana de celulose pôde-se observar que a liberação da aloína ocorreu em curto espaço de tempo de 8 minutos, caracterizando, então, uma liberação muito rápida, levantando a hipótese da alta solubilidade da aloína em água e sua baixa afinidade pela matriz.
6. Os experimentos realizados, permitiram concluir que o uso da membrana de celulose bacteriana, derivada do metabolismo da *Acetobacter xylinum*, retardou o processo de liberação da

aloína. Salienta-se, ainda, que a membrana de celulose bacteriana pode ser utilizada como barreira ou biocamada, e também pode ser usada como agente modificador ou retardador na liberação de um fármaco.

O estudo do fenômeno de difusão é de considerável importância no desenvolvimento de tecnologias voltadas à obtenção de formas farmacêuticas mais eficazes na liberação de fármacos, sendo a determinação do coeficiente de difusão de substâncias como a aloína, através das células e tecidos, um passo essencial para a compreensão desse fenômeno.

Sugere-se, então, que a utilização desse fenômeno alavanque maior interesse em novas pesquisas em relação aos produtos biomédicos como a dissolução de fármacos em tabletes, liberação de fármacos unguentos e de bases de supositórios, fármacos através dos filmes de revestimentos, cápsulas e paredes de embalagens, a fim de gerar novos produtos.

ADDICKS, J. W.; FLYNN.; WEINER, N. Validation of a flow-through diffusion cell for use in Transdermal Research. **Pharm. Res.**, v. 4, p. 337, 1987.

AGNES, E. J.; ORTEGA, G. G. Modelos matemáticos e físico-química da difusão. **Caderno de Farmácia**, v. 19, n. 1, p. 9-19, 2003.

ALMEIDA, E. R. **Plantas Medicinais Brasileiras. Conhecimento Popular e Científicos**. São Paulo: Hemus Editora, 1993.

ALONSO, JORGE R. **Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos**, Rosario (Argentina): Corpus Editora, 2007. p.1-1125.

ALVES, D. S.; PÉREZ-FONS, L.; ESTEPA, A. MICOL, V. **Membrane related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and barbaloin**. Membrane related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and barbaloin. **Biochemical Pharmacology** , v. 68, p. 549-561, 2004.

ANGELOVA, N.; HUNKELER, D. Rationalizing the design of polymeric biomaterials. **Trends Biotechnol. Amsterdam**, v. 17, p. 409-421, 1999.

ARAÚJO, P. S., et al. Micropropagação de babosa (Aloe vera-liliaceae). **Biociência Ciência e Desenvolvimento**, v. 25, p. 54-57, 2000.

AROSIO, B.; GAGLIANO, N.; FUSARO, L. M. Aloe emodin quinone pretreatment reduces acute liver injury induced by carbon tetrachloride. **Pharmacol Toxicol**, v. 82, p. 229-233, 2000.

Artigos Técnicos Livre. Disponível em: <http://www.freedom.inf.br/artigos_tecnicos>. Acesso em: 03 jul. 2006.

ATHERTON, P. Aloe vera reviside. **BR J Phytoterapy**, v.4, p.176-183, 1998.

ATKINS, P. W. **Physical Chemistry**. 5. ed. New York: Oxford University Press, 1994.

AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos.** In: WORKSHOP DO CURSO: TÓPICOS ESPECIAIS EM QUÍMICA INORGÂNICA IV - INTRODUÇÃO À NANOTECNOLOGIA: UM ENFOQUE QUÍMICO, 1, 2002, Campinas. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2010.

BARRANTES, E; GUINEA, M. Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. **Life Scienc**, v. 72, n. 7, p. 843-850, 2003.

BEAUMONT, J.; REYNOLDS, T.; VAUGHAN, J.G. Homonataloinin Aloe species. **Planta Medica**, v.50, p. 505-508, 1984.

BEPPU, H.; KAWAI, K.; SHIMPO, K.; CHIHARA, T.; TAMAI, I.; IDA, C.; UEDA, M.; KUZUYA, H. Studies on the components of Aloe arborescens from Japan. **Biochemical systematics and Ecology**, v. 32, n. 9, p. 783-795, 2004.

BERTI, F. V. **Efeito da aloína e do extrato do parênquima da Aloe barbadencis na viabilidade de células tumorais e na formação de vasos sanguíneos.** 2008. 55 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, 2008.

BIBER, M. Z.; RHODES, C.T. **J. Pharm. Sci.** v. 65, p. 564-572, 1976.

BIRCH, A. J.; DONOVAN, F. W. Some observation on its structure Barbalon. **Journal of Chemistry.** v. 8, p. 523-528, 1955.

BORGES, C. D.; MOREIRA, A. N.; MOREIRA, A. A.; DELPINO, F. A. B.; VENDRUSCOLO, C.T. **Caracterização de polímeros produzidos por *Beijerinckia sp.* 7070 em diferentes tempo de cultivo.** Centro de biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPeL), 2002.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2008.

BRUNETON, J. **Pharmacology, Phytodermistry, Medical Plants.** 2. ed. Paris (França): Lavoisier Publishing, 1999.

CAMACHO, M. R.; KIRBY, G. C. Oxoaporphine alkaloids and quinines from *Stephania dinklagei* and evaluation of their antiprotozoal activities. **Planta Médica.** v. 66, p. 478-480, 2000.

CAMPESTRINI, L. H. **Aloe barbadensis Miller Análise do perfil metabólico e dos efeitos vasculogênicos e angiogênicos do extrato do parênquima de reserva, da fração polissacarídica (FP) e da acemanana.** 2007. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Programa de Pós Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, 2007.

CAPASSO, F.; MASCOLO, N.; AUTORE, G.; DURACIO, M. R. **Effect of indomethacin on aloin and 1,8 dioxanthraquinone – induced production of prostaglandins in rat isolated colon.** Prostaglandins, v. 26, n.4, p. 557-562, 1983.

CAVALCANTE, O. A. Excipientes farmacêuticos perspectivas dos polissacarídeos na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas de liberação. **Arquivos de ciências da saúde UNIPAR**, v. 6, n. 1, p. 53-56, 2002.

CAVALCANTI Jr., C. L. **Separação de Misturas por Adsorção: dos Fundamentos ao Processamento em Escala Comercial**. 1998. Tese Submetida a Concurso Público para Professor, UFC, Fortaleza, 1998.

CHANG, L. X.; WANG, C.; FENG, Y.; LIU, Z. Effects of heat treatments on the stabilities of polysaccharides substances and barbaloin in gel juice from Aloe vera Miller. **Journal of Food Engineering**, v. 75, p. 245-251, 2006.

CHAPLIN, M. Opinion: Do we underestimate the importance of water in cell biology? **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 11, p. 861-866, 2006.

CHAPLIN, M. Water's hydrogen bond strength. In: LYNDEN-BELL, R. M.; MORRIS, S. C.; BARROW, J. D.; FINNEY, J. L.; HARPER Jr, C. L. (eds.). **Water of Life: Counterfactual Chemistry and Fine-Tuning in Biochemistry**. Boca Raton: CRC Press, 2010. p. 69-86.

CHAPLIN, M. **Water structure and behavior**. Disponível em: <<http://www.isbu.ac.uk/water>>. Acesso em: 21 maio 2011.

CHEN, Y. C.; SHEN, S.C.; LEE, W.R.; HDU, F.L., LIN, H.Y.; KO, C.H., TSENG, S.W. Emodin induces apoptosis in human promyeloleukemic IIL-60 cells accompanied by activation of caspase 3 cascade but independent of reactive oxygen species production. **Biochem Pharmacol**, v. 64, n. 12, p. 1713-1724, 2002.

CHOI, S.; CHUNG, M.H. Review on relationship between aloe vera components and their biologic effects. **Seminars and Integrative Medicine**, v.1, p.53-62, 2003.

_____; KIM, K.W.; CHOI, J.S.; HAN, S.T.; PARK, Y; In: LEE, S. K.; KIM, J. S.; CHUNG, M.H. Angiogenic activity of beta-sitosterol in the ischaemia/ reperfusion-damaged brain of Mongolian gerbil **Planta-Médica**, v. 68, n. 4, p. 330-335, 2002.

CHOW, J.T.N.; WILLIAMS, D.A.; YATES, K.M.; GOUX, W. J. Chemical characterization of the immunomodulating polysaccharide of aloe vera L. **Carbohydrate Research**, v. 340, n. 6, p. 1131-1142, 2005 .

Clarke's Isolation and Identification of Drugs. 2. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1986. p. 1223.

COATS, B. C.; AHOLA, R. Aloe vera the silent healer: a modern study of Aloe vera. **Dallas Bill C. Coats**, v. 1, p. 288-294, 1979.

CORDEIRO, Nereida. **Centro de Estudos da Macaronésia**. Universidade da Madeira Campus da PenteadaFunchal – Madeira (Portugal). Disponível em: <<http://www.uma.pt/igc/iGC.html>>. Acesso em: 25 fev. 2009.

Cromatografia. Disponível em: <<http://www.uma.pt/igc/iGC.html>>. Acesso em: 25 fev. 2009.

CUMBERLAND, V. H. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in repair of ventral hernias. **Med. J. Aust.**, Pymont, v. 1, p. 143-144, 1953.

CUNHA JÚNIOR, A. S.; FIALHO, S.L.; REGO, M. G. B.; CARDILHO, J. A.; SIQUEIRA, R. C.; JORGE, R. Implantes Biodegradáveis destinados á administração intra-ocular. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 66, n. 6, 2003.

CUTLER, D. F. **Cuticular sculpturing and habitatit in certain Alo species (Liliaceae) from Souther Africa**. In: CUTLER, D. F.; CUTLER, F. K.; ALVIN, K. L.; PRICE, C. E. **The Plant Cuticle**. London (England): Academic Press, 1982. p. 425-444.

DAVIS, R. H.; DONATO, J. J.; HARTMAN, G.M.; HASS, R.C. Anti-inflammatory and Wound Healing. Activity of Growth Substance in Aloe vera. **Journal of American Pediatric Medical Association**. v. 84, p. 77-81, 1994.

DENSIDADE. In. **Farmacopéia Brasileira**. 3.ª ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

DEREK, L.; HUI, L. Intradiffusion coefficients and integral mutual diffusion coefficients of dilute associating solutes are identical: caffeine in water. *Journal of Physical Chemistry*, v. 94, n. 24, p. 8741–8744, **1990**.

DEY, P. M.; HARBORNE, J. B. **Plant biochemistry**. London (England): Academic Press, 1997. 554 p.

DEWICK, P. M. **Medical Natural Products a Biosynthetic Approach**. p. 1-446, 1997.

Ecotechsystem. Disponível em: <http://www.ecotechsystem.com.br/frame_filtros_carvao.htm>. Acesso em: 25 fev. 2009.

EMICO, O.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para as Ciências Biológicas e Biomédicas**. 4. ed. São Paulo: Editora Habra Ltda, 1982. p. 334-337, 1982.

ESUMEH, F. I.; OSAGIE, R. N.; AGBONLAHOR, A. E.; AKPE, A. R. **Paquistan Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 50, n. 2, p. 124-127, 2007.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. **Introdução a análise fitoquímica. Farmacognosia da Planta ao Medicamento**. 3. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da UFRGS/Ed. da UFSC, 2004.

FEMENIA, A.; SANCHES, E. S.; SIMAL, S.; ROSSELÓ, C. Compositional features of polysaccharides from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) plant tissues. **Carbohydrate-Polymers**, v. 39, p. 109-117, 1999.

_____, GARCIA, P.; PABLO, S.; SUSANA, R. C. Effects of heat treatment and dehydration on bioactive polysaccharide acemannan and cell wall polymers from *Aloe barbadensis* Miller. **Carbohydrate-Polymers**, v. 4, p. 397-405, 2003.

FERNANDES, Carlos. Disponível em: <<http://www.dec.ufcg.edu.br/biografias/AdolEuge>>. Acesso em: 18 mar. 2009.

FERREIRA, E. S.; OLIVEIRA, D. T. Determinação teórico experimental do coeficiente de difusão em misturas líquidas binárias diluídas: A eficiência da célula a diafragma poroso. In: VI CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA. Uberlândia (MG): Universidade Fernando Pessoa, 1999.

FERREIRA, M. P. J. Tensão superficial – Sua natureza e efeitos. **Escola Superior de Biotecnologia Universidade Católica Portuguesa**, Porto (Portugal), v. 43, 2005.

FLORENCE, A.T; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. São Paulo: Editora Universidade de São Paulo/Edusp, 2003. 732 p.

FULTON, J. E. The Stimulation of Postdermabrasion Wound Healing with Stabilized Aloe vera Gel Polyethylene Oxide Dressing. **J. Dermatol Surg Oncol**, v.16, p. 460-467, 1990.

GRASS, M. G.; SWEETANA, A. S. In vitro measurement of gastrointestinal tissue permeability using a new diffusion cell. **Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 6, 1988.

GRINDLAY, D.; REYNOLDS, T. The aloe vera phenomenon (review). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 16, p. 117, 1986.

GROOM, R.; REYNOLDS, T. Barbaloin in aloe species. **Planta Médica**, v. 52, p. 345–348, 1986.

GU, J. M.; ROBINSON, J. R. Fundamental aspects of bioadhesion. **Pharm.Int**, v. 7, p.114-117, 1988.

GUTERMAN, C. V.; GUTTERMAN, Y.; CHAUSER, V. E. Periferal defence strategy: variation of babaloin content in the succulent leaf parts of *Aloe Arborescens* Miller (Liliaceae). **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 132, p. 385-395, 2000.

HABEEB, F.; STABLES, G.; BRADBURY, F.; NONG, S.; CAMERON, P.; PLEVIN, R.; FERRO, V. A. The inner gel component of *Aloe vera* suppresses bacterial - induced pro- inflammatory cytokines from human immune cells. **Methods**, v. 42, p. 388-393, 2007.

HEGGERS, J. P.; ROBSON, M. C. Prostaglandins and thromboxanes. In: NINNEMANN, J. L. **Traumatic Injury. Infection and other Immunological Sequelae**. Baltimore (USA): University Park Press, 1983. p. 79-102.

HIDALGO, I. J.; HILLGREN, K. M.; GRASS, G. M.; BORCHARDT, R. T. **In Vitro Cell Dev. Biol.**, v. 28a, p. 578, 1992.

HUANG, H. C.; LEE, C. R.; CHAO, P. D.; C.C.;CHU,S.H. Vasorelaxant effect of emodin, an anthraquinone from a Chinese herb. **European Journal of Pharmacology**, v. 205, n. 3, p. 289-294, 1991.

JACOBS, I. C.; MASON, N. S. Polymer delivery systems concepts. In: EL-NOKALY, M. A.; PIATT, D. M.; CHARPENTIER, B. A. (eds.). **Polymeric Delivery Systems: Proprieties and Applications**. Washington (DC): American Chemical Society, 1993. p.1-17.

JENQUIN, M. R.; MCGINITY, J. W. Characterization of acrylic resin films and mechanisms of drug-polymer interaction. **Int. J. Pharm Amsterdam**, v. 101, p.23-34, 1994.

JONAS, R.; FARAH, F. L. Production and application of microbial cellulose. **Polymer Degradation and Stability**, v. 59, p. 101-106, 1998.

KARBOWIAK, T.; FERRET, E.; DEBEAUFORT, F.; VOILLEY, A.; CAYO, P. Investigation of water transfer across thin layer biopolymer films by infrared spectroscopy. **Journal of Membrane Science**, v. 370, p. 82-90, 2011.

KARTH, M. G.; HIGUSHI, W. L.; FOX, J. L. **J. Pharm. Sci.** v. 74. p. 612, 1979.

KARTH, M. G.; HIGUSHI, W. I.; FOX, J. L. Direct Membrane Method for the Study of Interface Controlled Transport of Cholesterol in aqueous Media. **J. Pharm. Sci.**, v. 74, n. 6, p. 612-617, 1985.

KEEF, A. J. **Fluid Dynamic Properties of Bacterial Cellulose and Application**. p. 1-9, 2006..

KOCH, A. Metabolism of aloin the influence of nutrition. **J. Pharm Biomed. Anal**, v. 14, n. 8-10, p. 1335-1338, 1996.

KONG, L.D.; CHENG, C. K.; TAN, R. X. Inibição da MAO (monoamino oxidase) A e B, por derivados alcalóides, fenóis e antraquinonas de algumas plantas. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 91, p. 351 – 355, 2004.

KUO, Y. C.; MENG, H. C.; TSAI, W. J. Regulation of cell proliferation inflammatory cytokine production and calcium mobilization in primary human T lymphocyte by emodin from *Polygonum hypoleucum*. **Ohwi Imflamm Res.**, v. 50, n. 2, p. 73-82, 2001.

KUMAR,P.; VERMA,S.;SINGH,S.;TIWARI,K. Effect of Aloe vera (*Aloe barbadensis*) gel extract on re-polarization state of myocardium in albino rat. Abstracts **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 4, n. 12, p. 885-889, 2010.

LACHMAN, L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa (Portugal): Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LEBRUN, L.; JUNTER, G. A. Diffusion of dextran through microporous membrane filters. **Journal of Membrane Science**, v. 88, p. 253-261, 1994.

LEE, S.S.; HUGHS, P; ROSS, A.D.; ROBISON, M.R. Biodegradable Implants for Sustained Drug Release in the Eye. **Expert Review Triton Biomedical**, Laguna Beach (USA), 2010.

LENG, A.Y. Aloe vera in Cosmetics. **Drug & Cosmetic Industry**, v.120, n. 6, p. 34, 1977.

LINDER, P. W.; NASSIMBENI, L.R.; POLSON, A.; RODGERS, L. The diffusion coefficient of sucrose in water. **Journal of Chemical Education**, v. 53, n. 5, 1976.

LOH, W. A técnica de dispersão de Taylor para estudos de difusão em líquidos e suas aplicações. **Química Nova**, São Paulo, v. 20, n. 5, 1997.

LYMAN, W. J.; REEHL, W. F.; ROSENBLATT, D.H. **Handbook of chemical property estimation methods. Environmental Behavior of Organic Compounds**. São Paulo: Mc Graw- Hill Book Company, 1990.

MAHMOOD, A. E.; WASEEN, G.; MURPHY, T. **Analysis of the anthraquinones aloe-emodin and aloin by gas chromatography/mass spectrometry. International Immunopharmacology**, v. 4, p. 1739-1744, n. 14, 20 dez. 2004.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a Polímeros**. 2. ed. São Paulo: Edgar Blücher, 1999. p.191.

MARDEROSIAN, A.; BEUTLER, J. A. **The Review of Products**. 3. ed. Facts and Comparisons. St Louis/Missouri (USA): 2002.

MARINS, J. A.; SOARES, B. G.; DAHMOUCHE, K.; SIDNEY, J. L.R.; BARUD, H.; BONEMER, D. Structure and properties of conduction bacterial cellulose-polyaniline nanocomposites. **Cellulose**, v.18, p. 1285-1294, 2011.

MARTIN, A. **Physical Pharmacy**. 4. ed. Philadelphia (USA): Lea & Febiger, 1993.

MAZE, G.; TERPOLILLI, R. N.; LEE, M. Aloe vera extract prevents Aspirin-induced acute gastric mucosal injury in rats. **Medical Science Research**, v. 25, p. 765-600, 1997.

MC CANALLEY, S. **Process for preparation of aloe products**. **European Patent** WO 89/06539, 1993.

MENDONÇA, J. S.; FRANCHINI, C. C.; SANTOS, G. M. T. Efeitos da aplicação de *Aloe vera* (L.) e microcorrente no reparo de lesões cirúrgicas induzidas em ratos. **Wistar. Acta Cir. Bras**, São Paulo, v. 24, n. 2, mar./abr. 2009.

MOGHADDASI, M. S. Aloe vera chemicals and usages. **Abstracts Advances in Environmental Biology**. v. 4, n. 3, p. 464-468, 2010.

MORMINO, R.; GOSTOMSKI, P.; BUNGAI, H. Plate and disk bioreactors for making bacterial cellulose. **Biological Systems Engineering**, ACS Symposium Series, v. 830, p. 69-78, 12 ago. 2002.

NAKAGOMI, K.; OKA, S.; TOMIZUKA, N.; YAMAMOTO, M., MASSU NAKAZAWA, H. A novel biological activity in Aloe components, Effect on mast cell degranulation and platelet aggregation. **Report Fermentation Research Institute**, v. 63, 1985.

NI, Y. D.; TURNER, K. M.; YATES, I.; TIZARD, I. Isolation and characterization of structural components of Aloe vera L. leaf pulp. **International Immunopharmacology**, v. 4, p. 1745-1755, 2004.

NETZ, P. A.; ORTEGA, G. G. **Fundamentos de Físico-Química - Uma Abordagem Conceitual para as Ciências Farmacêuticas**. Porto Alegre: Artemed, 2002.

NEWTON, L. E. **ALOE**. In: UGGLI, U. (ed.). **Illustrated Handbook of Succulent Plants: Monocotyledons**. Berlin, Heidelberg and New York: Springer Verlag, p.103-186, 2001.

NI, Y.; TURNER, D.; YATES, K. M.; TIZARD, I. **Aloe polysaccharides**. In: REYNOLDS, T. (ed.). **Aloes- the genus Aloe**. Boca Raton: CRC Press, 2004.

NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Biodiversidade – Aspectos Biológicos, Geográficos, Legais e Éticos. In: SIMÕES, C. M. O.; et al. **Farmacognosia**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2000.

O'BRIEN, C. **Physical and Chemical Characteristics of Aloe Gels**. **Johannesburg**: University of Johannesburg, 2005. 193 p.

ODES, H. S.; MADAR, Z. A Double-blind trial of a celandrin, aloe vera and psyllium laxative preparation in adult patients with constipation. **Digestion**, v. 49, n. 2, p. 65-71, 1991.

OKIAR, A.; CAN, A.; AKEV, N.; BAKTIR, G.; SUTLUPINAR, N.; Effect of Aloe vera leaves on blood glucosa level in type I and II diabetic rat models. **Phytherapy Research**, v. 15, p. 157-161, 2001.

OKUNO, E. O.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para as Ciências Biológicas e Biomédicas**. São Paulo: Editora Harbra Ltda, 1982. p. 490.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros Liberação de Fármacos. **Revista Eletrônica de Farmacia**. v. 3, n.1, p. 29-35, 2006.

PALANIKUMAR, L.; PANNEERSELVAM, N . Aloin: medicinal properties and future perspectives. **Abstracts Journal of Pharmacy Research**, v. 3, n. 11, p. 2682-2685, 2010.

PELILLO, M.; CUVELIER, M. E.; BIGUZZI, T.; TOSCHI, G.; BERSET, C.; LERCKER, G. Calculation of the molar absorptivity of polyphenols by using liquid chromatography with diode array detection: the case of carnosic acid. **Journal of Chromatography**, v. 1023, n. 2, p. 225-229, 2004.

PIEMOLINI, L. T. **Modelagem estrutural da PHA de *Chromobacterium violaceum* para estudos de mutação sítio-dirigida**. 2004. 90 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Grupo de Engenharia Genômica, Curso de Pós-Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, 2004.

PERUZZO, T. M.; CANTO, E. L. **Química na Abordagem do Cotidiano**. 2. ed. v.3. São Paulo: Ed. Moderna, 2000.

POWELL, Devon. **The International aloe science council (IASC)**. Disponível em: <<http://www.iasc.org>>. Acesso em: 01 ago. 2007.

Projeto PubChem. Disponível em: <<http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>>. Acesso em: 18 set. 2008.

REYNOLDS, T.; DWECK, A. C. Aloe vera leaf gel: review update. **Journal of Ethenopharmacology**, v. 68, n. 1-3, p. 3-37, 15 dez. 1999.

_____. The compounds in Aloe vera leaf exudates a review. **Botanical J. Linn. Soc.**, v. 90, p. 157-159, 1986.

_____. Aloe Chemistry. In: REYNOLDS, T. (Org.). **Aloes – The Genus Aloe**. Boca Raton: CRC Press, 2004.

RIOS, M. Polymers for controlled release formulation follow function. **Pharm. Techol. New York**, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, 2004.

_____. MARCO, Aurélio. **Fitoterapia**. Disponível em: <<http://www.geocities.com/Athens/Parthenon/5140/Substveg.htm>>. Acesso em: 27 maio 2008.

RODRIGUES, O. P.; SILVA, M. A. S. Avaliação in vitro de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise. **Revista Colégio de Ciências Química Farmacêutica**, v. 34, n. 10, p. 13-23, 2005.

ROJAS, L.; MATAMOROS, M.; GARRIDO, N.; FINLAY, C. The action o fan aqueous extract of Aloe barbadensis Millar in an in – vitro culture of Trichomas vaginalis . **Revista de Cubana Medicina Tropical**, v. 47, p. 181-184, 1995.

ROWE, T. D.; PARKS, L. M. Phytochemical study of Aloe vera leaf. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 30, p. 262-266, 1941.

SALEEM, R.; FAIZI, S.; DIQUI, B. S. I.; AHMED, M.; HUSSAIN, S. A.; QAZI, A.; DAR, A.; AHMAD, S. I.; QAZI, M.H.; AKHTAR, S.; HASNAIN, S, N. Hypotensive effects of chemical constituents from Aloe barbadensis. **Planta Med**, v. 67, p. 757-760, 2001.

SANTANA, Everton G. **Difusão**. Disponível em: <<http://www.fisica.ufs.br/CorpoDocente/egsantana/transporte/difusion/difusion.htm>>. Acesso em: 18 mar. 2009.

SANTOS, R. I.; SIMÕES, C. M. O. Metabolismo Básico e Origem dos Metabólitos Secundários. In: **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, Florianópolis: Editora da UFSC, 2000.

SCHEUPLEIN, R. J. **Invest. Dermatol.** v. 45, p. 334, 1965.

SHEIBEL, E. G. Liquid diffusivities. **Ind. Eng. Chem.**, v. 46, 2007 (1954).

SHELTON, R. M. Aloe vera its chemical and therapeutic properties. **Int. J. Dermatol**, v. 30, p. 679-683, 1991.

SILVA Jr., A. A. **Essentia herba – Plantas bioativas**. v. 1. Florianópolis: EPAGRI, 2003. p. 120-148.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 4, p. 618-626, 2008.

SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHMANN, J. R. **Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul**. 5. ed. Porto Alegre: Ed. Universidade UFRGS, 1996.

SHUYUN, B.; DAQIAN, S.; YUHE, K.; DONG, X.; YUAN, T.; XIN, Z.; HANQI, Z. Spectroscopic Characterization of effective components anthraquinones in Chinese Medicinal Herbs binding with serum albumins. **Spectrochimica Acta**, part A, v. 62, p. 203-212, 2005.

SINKO, P. J. **Físico – Farmácia e Ciências Farmacêuticas**. 5. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2008. p. 810.

SOKOLNICKI, A. M.; FISHER, R. J.; HARRAH, T. P.; KAPLAN, D. L. Permeability of cellulose membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 272, p.15-27, 2006.

SYDISKIS, R. J.; OWEN, D. G.; LOHR, J. L.; ROSLER, K. H.; BLOMSTER, R. N.. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 35, n. 12, p. 2463-2466, dez. 1991.

SZORTYKA, M. M. **Estudo da difusão translacional em um modelo para água**. 2006. 102 f. Dissertação (Mestrado em Física) – Instituto de Física (IF), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 2006.

TAHRAOUI, A.; EL-HILAY, J.; ISRAILI, Z. H.; LYOUSSI, B. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south- eastern Morocco (Errachidia province). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 105-117, 2007.

TARCHA, P. J. **Polymers for Controlled Drug Delivery**. Boston (USA): CRC Press,1991.

THAO, T. D. T.; PHOUNG, H. L. T.; JISUNG, L.; SOON, K. C.; BEOM, J. L.; JUN, B. P. Physicochemical principles of controlled release solid dispersion containing a poorly water-soluble drug. **Therapeutic Delivery**, v. 1, n. 1, p. 51–62, 2010.

THE REVIEW OF NATURAL PRODUCTS. **Farmacopéia Brasileira**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

Universidade Federal de Campina Grande. Disponível em: <<http://www.dec.ufcg.edu.br/biografias/AdolEuge>>. Acesso em: 10 mar. 2009.

Universidade Federal de Santa Maria. Disponível em: <http://www.ufsm.br/fisica_e_genese/Fisica/Pratica/Tabela%20temp.%20densid.%20aga.doc>. Acesso em: 09 mar. 2009.

VÁZQUEZ, B.; AVILA, G.; SEGURA, D.; ESCALANTE, B. Anti-inflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 55, p. 69 – 75, 1996.

VÁZQUEZ, M. I.; ROMERO, V.; HIERREZUELO, J.; RICO, R.; ROMERO, L. J. M.; RAMÍREZ, L. M. R.; BENAVENTE, J. Effect of lipid nanoparticles inclusion on transport parameters through regenerated cellulose membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 370, p. 70-75, 2011.

VISUTHIKOSOL, V.; SUKWANARAT, Y. Effect of Aloe vera Gel to Healing Burn Wound a Clinical and Histologic Study. **Journal of the Medical Association**, Thailand , v. 78, p. 403-409, 1995.

WANG, H. H.; CHUNG, J. G.; HO, C. C. Aloe emodin effects on arylamine N- acetiltransferase activity in bacterium Helicobacter pilori. **Plant Med**, v. 64, p. 176-178, 1998.

WANICHAPICHART, P.; KAEWNOPPARAT, S.; BUAKING, K.; PUTHAI, W. Characterization of cellulose membranes produced by Acetobacter xyllinum. **J. Scienc Technological**, Songklanakarin, v. 24(suppl.), p.855-862, 2002.

WAKEHAM, W. A.; ALIZADETH, A.; NIETO DE CASTRO. **Int. J. Termophys.**, v. 1, p. 243, 1980.

WICHTL, M. **Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals**. Stutgard (Alemanha): Medpharma Scientific Publishers, 2004. 704 p. p. 25-29.

WIJNSMA, R. **Anthraquinones and alkaloids in cell and tissue cultures of Cinchona species**. 131 f. PhH Thesis (Doctor in Farmacognosy) – Leiden University, Netherlands, 1986.

WILLIAMS, S. F.; MARTIN, D. P.; HOROWITZ, D. M.; PEOPLES, O. P. Polihidroxi alcanato applications: Addressing the price performance issueI. Tissue engeengineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 25, p. 111-121, 1999.

WUSTER, D. E.; OSTRENGA, J. A.; MATHESON, E. L. Jr. **J. Pharma. Sci.**, v. 68, p. 1406-1410, 2008.

YAGI, A.; KABASH, A.; OKAMURA, N.; HARAGUCHI, H.; MOUSTAFA, S. M.; KHALIFA, T. I. Antioxidant free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloesin derivatives in Aloe vera. **Planta Med**, v. 68, p. 957-960, 2002.

YEN, G. C.; DUH, P. D.; CHUANG, D. Y. Antioxidant activiy of anthraquinones and anthrone. **Food Chemistry**. v. 70, p. 437-441, 2000.

ZHU, Y. **Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-meit extrusion**. 2002. Tese (Doutorado) – Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin, 2002.

ZONTA, F.; BOGONI, P.; MASOTTI, P.; MICALI, G. High-performance liquid chromatographic profiles of aloe constituents and determination of aloin beverages,withreferenceto the EEC regulation for flavouring substances. **Journal of Chromatography A**, v.718, n. 1, p. 99-106, dez. 1995

HANDBOOK OF CHEMICAL PROPERTY ESTIMATION METHODS

Environmental Behavior of Organic Compounds

Warren J. Lyman, Ph.D.

William F. Reehl

Arthur D. Little, Inc., Cambridge, Massachusetts

David H. Rosenblatt, Ph.D.

U.S. Army Medical Bioengineering Research and Development
Laboratory, Fort Detrick, Frederick, Maryland

McGraw-Hill Book Company

New York St. Louis San Francisco Auckland
Bogotá Hamburg Johannesburg London Madrid Mexico
Montreal New Delhi Panama Paris
São Paulo Singapore Sydney Tokyo Toronto

TABLE 17-3

Some Physical Properties of Air

M_A	28.97 g/mol
V_A	20.1 cm ³ /mol
ϵ/k	78.6 K
σ_A	3.711 Å

Source: Jarvis and Lugg [6]. Values of ϵ/k and σ_A obtained from Lennard-Jones 12-6 potential function.

TABLE 17-4

Atomic and Structural Diffusion Volume Increments^a
(cm³/mol)

	ΔV_B
C	16.5
H	1.98
O	5.48
N	(5.69)
Cl	(19.5)
S	(17.0)
Aromatic and heterocyclic rings	-20.2

a. Values in parentheses are based upon few data points.

Source: Fuller, Schettler, and Giddings [4]. (Reprinted with permission from the American Chemical Society.)

TABLE 17-5

Additive Volume Increments for Calculating
LeBas Molar Volume, V'_B

Atom	Increment (cm ³ /mol)	Atom	Increment (cm ³ /mol)
C	14.8	Br	27.0
H	3.7	Cl	24.6
O (except as noted below)	7.4	F	8.7
In methyl esters and ethers	9.1	I	37.0
In ethyl esters and ethers	9.9	S	25.6
In higher esters and ethers	11.0	Ring	
In acids	12.0	3-Membered	-6.0
Joined to S, P, N	8.3	4-Membered	-8.5
N		5-Membered	-11.5
Double bonded	15.6	6-Membered	-15.0
In primary amines	10.5	Naphthalene	-30.0
In secondary amines	12.0	Anthracene	-47.5

Source: Reid, et al. [17]. (Reprinted with permission from McGraw-Hill Book Co.)