



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



Lúbia Guaima Nascimento

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DO POLÍMERO PEG 4000
MODIFICADO E INCORPORADO AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Ouro Preto
2018

Lúbia Guaima Nascimento

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DO POLÍMERO PEG 4000
MODIFICADO E INCORPORADO AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Ouro Preto como requisito
parcial para obtenção do título de grau de
Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Kátia Monteiro Novack

Co-Orientadora: Prof. Dra. Viviane Martins
Rebello dos Santos

Ouro Preto

2018

N244e Nascimento, Lúbia.
Estudo da liberação controlada do polímero PEG 4000 modificado e incorporado ao ácido acetilsalicílico [manuscrito] / Lúbia Nascimento. - 2018.

49f.: il.: color, graf.; tabs, figuras.

Orientador: Prof. Dr. Kátia Novack.
Coorientador: Prof. Dr. Viviane Santos.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Ácido acetilsalicílico. 2. Polietilenoglicol. 3. Polímeros. I. Novack, Kátia. II. Santos, Viviane. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 544.2

Catálogo: ficha@sisbin.ufop.br



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DO POLÍMERO PEG 4000 MODIFICADO E INCORPORADO AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **LÚBIA GUAIMA NASCIMENTO**, matrícula 13.1.2071 em 03 de julho de 2018, e aprovado pela comissão examinadora:

Profa. Dra. ~~Kátia~~ Monteiro Novack
Orientadora, DEQUI-ICEB-UFOP

Dra. Viviane Martins Rebello dos Santos

Prof. Dr. Luís Fernando de Medeiros Teixeira
DEQUI-ICEB-UFOP

Prof. Dr. Bruno César de Albuquerque Ugolini
DEQUI-ICEB-UFOP

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, familiares e amigos, que foram grandes incentivadores e que sempre acreditaram no meu sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram no decorrer desta jornada, em especial:

A Deus, a quem devo minha vida, por ter me dado força e confiança para nunca desistir dos meus sonhos e sempre seguir em frente.

Aos meus pais, Antônio e Maria, pelos ensinamentos e exemplo de vida que sempre me deram. Por todo amor, incentivo, apoio, ajuda financeira, compreensão e dedicação que tiveram comigo durante minha graduação e todos os outros momentos da minha vida.

Aos meus irmãos, Leonardo e Lorena, pelo amor e cumplicidade que sempre tivemos e por demonstrar felicidade e incentivo aos meus projetos.

A minha irmã Lorena, meu agradecimento especial por me acalmar, ajudar, salvar nos momentos em que não sabia o que fazer, enfim, obrigada por tudo.

As minhas orientadoras Kátia Monteiro Novack e Viviane Martins Rebello dos Santos, pelo acompanhamento, orientação e amizade.

Ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto e seus mestres pelo ensinamento, orientação e apoio recebidos.

Ao Nanolab (Escola de Minas-UFOP) pelo apóio às análises de microscopia realizadas.

Aos meus colegas pelo companheirismo e disponibilidade para me auxiliar em vários momentos. Agradeço enfim aos membros da minha banca, pela disponibilidade e por terem aceitado o convite, contribuindo para a qualidade e relevância deste trabalho.

*“O que for a profundidade do teu ser, assim será teu desejo.
O que for o teu desejo, assim será tua vontade.
O que for a tua vontade, assim serão teus atos.
O que forem teus atos, assim será teu destino”.*

Brihadaranyaka Upanishad

RESUMO

Polímeros são macromoléculas que possuem unidades químicas que se repetem ao longo da cadeia, sendo responsáveis pelas propriedades únicas desses materiais. A modificação de um polímero é geralmente motivada com a finalidade de alterar suas propriedades e seu comportamento e, entre suas aplicações, está o transporte de medicamentos no interior do organismo com o objetivo do controle da liberação do fármaco.

Atualmente parte desses materiais está sendo desenvolvida para atuar como modulador e direcionador da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo, uma vez que a microencapsulação de fármacos oferece vantagem já que sua estabilidade e atividade biológica não são afetadas durante o processo de fabricação, o que conduz a uma alta eficiência de encapsulação do mesmo, enquanto que as microsferas, sendo micropartículas porosas, promovem a liberação controlada do fármaco.

O polietilenoglicol (PEG) é quimicamente inerte e não iônico, apresentando alta solubilidade em água, e tem sido comumente empregado nas formulações de liberação controlada de fármacos.

O objetivo desse estudo foi incorporar ácido acetilsalicílico nas cadeias do PEG 4.000 modificadas e caracterizar as amostras por técnicas usuais de microscopia eletrônica de varredura (MEV), análises térmicas (TGA), espectroscopia na região do infravermelho (IV) de modo a avaliar a eficiência da incorporação do fármaco no polímero e posteriormente usar esse polímero incorporado no estudo da liberação do ácido acetilsalicílico com uso da técnica de espectroscopia no ultravioleta (UV), de modo a quantificar o ácido acetilsalicílico liberado da matriz polimérica durante um determinado tempo.

Mediante ao que se conhece sobre liberação controlada de fármacos e do fármaco em questão, espera-se a obtenção de uma cadeia polimérica eficiente e não tóxica que libere o fármaco de forma contínua e sustentada, em uma concentração compatível àquela necessária aos efeitos terapêuticos, e que o mesmo não seja degradado antes de atingir seu local alvo para que assim a adesão e sucesso do tratamento para o qual se destina sejam alcançados.

Palavras-chave: Ácido acetilsalicílico, polietilenoglicol, incorporação, liberação controlada.

ABSTRACT

Polymers are macromolecules consisting of a long-chain of repetitive chemical units, which provide to these materials unique chemical properties. The main goal of a polymer modification is to change its chemical properties and behavior and among its usage is the delivering of drugs inside living organism in order to control the liberation of the substance. The insertion of the drug in the microspheres provides benefits and better pharmacological effects due to changes on the drug's profile to the biological system, and on its liberation. Currently, some of these materials has been developed as modulators and carriers for drug's liberation in specific sites of the organism, and during the process of microencapsulation the drug stability and biological activity are maintained.

Polyethylene glycol (PEG) is laxative, non-toxic, non-ionic and shows high solubility, been usually applied as drug's controlled liberation carriers. This study aimed the micro encapsulation of acetylsalicylic acid (ASA) inside the polymeric chain of PEG 4.000 and also to characterize the substance by techniques such as scanning electron microscopy, thermal analysis and infrared spectroscopy. This characterization evaluated the microencapsulation process efficiency and allowed the subsequent quantification by UV spectroscopy of free acetylsalicylic acid that the polymeric matrix has liberated during the 4 hours analysis.

It is objective of this study to obtain an efficient and non-toxic polymer chain that releases the drug continuously and sustained, in a concentration compatible with that necessary for therapeutic purposes, and that it is not degraded before reaching its target site so that adherence and success of the treatment for which it is intended are achieved.

Keywords: acetylsalicylic acid, polyethylene glycol, microencapsulation, controlled liberation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: (A) microesfera- o agente ativo está distribuído em uma matriz polimérica; (B) microcápsula- o agente ativo está envolvido pelo agente encapsulante (polímero).

Figura 2: Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A a administração do fármaco.

Figura 3: Estrutura do ácido acetilsalicílico.

Figura 4: Reação de Etilação do PEG 4000.

Figura 5: Reação de Acetilação do PEG 4000.

Figura 6: Reação de Halogenação do PEG 4000.

Figura 7: Reação de Esterificação do PEG 4000.

Figura 8: Esquema do Método do Teste de Solubilidade: Derivados do PEG 4000 (acetilado, etilado, halogenado e esterificado) e AAS tiveram suas solubilidades testadas nos meios acima citados.

Figura 9: Método de Incorporação do AAS aos derivados do PEG 4000.

Figura 10: Espectros de Infravermelho (FTIR): Observação de bandas correspondentes aos grupos acetyl, ethyl, ester e halogen bands correspondentes á molécula do AAS (banda OH em $3.500- 2.500 \text{ cm}^{-1}$, e banda de C=O em 1700 cm^{-1}).

Figura 11: PEG 4000 puro (A) e AAS incorporado ao PEG 4000 (B).

Figura 12: Aspectos dos derivados do PEG 4000 com formação de filme polimérico denso: 1- PEG Acetilado/2-PEG Halogenado/3- PEG Etilado/4- PEG Esterificado, todos incorporados com ácido acetilsalicílico.

Figura 13: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do AAS.

Figura 14: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG 4000 Puro.

Figura 15: Fotomicrografia que apresentada a estrutura morfológica do PEG Etilado Incorporado AAS.

Figura 16: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG Acetilado Incorporado AAS.

Figura 17: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG Halogenado Incorporado AAS.

Figura 18: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG Esterificado Incorporado AAS.

Figura 19: Curvas de TGA que mostram a perda de massa dos polímeros modificados e dos polímeros modificados incorporados ao AAS.

Figura 20: Curvas de Liberação apresentando os diferentes perfis de liberação do AAS quando incorporado ao PEG Puro e seus derivados.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Aplicações de Microencapsulação.

Tabela 2: Concentrações e quantidades das soluções para escolha para o ensaio de liberação.

Tabela 3: Absorbâncias dos derivados incorporados do PEG 4000 ao Ácido acetilsalicílico.

Tabela 4: Concentração dos derivados incorporados do PEG 4000 ao Ácido acetilsalicílico.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Ácido acetilsalicílico

AINES – Antiinflamatórios não Esteroidais

COX –Ciclooxigenase

Da-Daltons

FTIR – Espectroscopia na região do infravermelho

KH₂PO₄ – Bifosfato de Potássio

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

PEG – Polietilenoglicol

PGs– Prostaglandinas

PVA–Poli(álcool vinílico)

RPM– Rotações por Minuto

SINITOX –Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas

TGA– Análise Termogravimétrica

UV-VIS –Espectroscopia na região do Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	12
2- REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1- Polímeros e Liberação de Fármacos	14
2.2- Incorporação de Fármacos	16
2.3- Ácido Acetilsalicílico	19
3-OBJETIVOS	22
3.1- Objetivo Geral:	22
3.2- Objetivos Específicos:	22
4- METODOLOGIA	23
4.1-Etilação do Homopolímero PEG 4.000	23
4.2-Acilação do Homopolímero PEG 4.000	23
4.3-Halogenação do Homopolímero PEG 4.000	24
4.4-Esterificação do Homopolímero PEG 4.000	24
4.5- Teste de Solubilidade	25
4.6-Incorporação do Ácido acetilsalicílico ao PEG 4000	25
4.7- Caracterização	26
4.8-Ensaio de liberação do PEG 4000 incorporado ao Ácido Acetilsalicílico	27
4.8.1- Preparação da Solução Tampão	27
5- RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1-Espectroscopia na Região do Infravermelho	29
5.2- Análise Física	30
5.3- Teste de Solubilidade	31
5.4- Microscopia Eletrônica de Varredura	31
5.5- Análises Termogravimétricas	39
5.6- Ensaio de liberação	39
6- CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE	47

1- INTRODUÇÃO

A química de polímeros vem sendo rapidamente desenvolvida nos últimos anos, juntamente com a introdução de materiais poliméricos na área médica. Entre os vários tipos de materiais disponíveis, os polímeros constituem alguns dos materiais mais versáteis para a aplicação em muitas áreas, entre elas a farmacêutica.

Quando polímeros são submetidos à modificação química e inserção de novos grupos funcionais, suas propriedades e seu comportamento térmico e morfológico são alterados e esta alteração pode influenciar na interação entre polímero e fármaco quando este é liberado no organismo. Assim sendo, a técnica de modificação pode ser empregada na tentativa de melhorar o transporte de medicamentos no interior do organismo, objetivando o controle da liberação do componente farmacológico.

O PEG 4000, mais estável e compatível com o organismo foi submetido à incorporação de AAS após modificação química de sua cadeia por reações de acetilação, etilação, esterificação e halogenação, com intuito de avaliar o comportamento desses polímeros modificados e incorporados frente à liberação em solução tampão estabelecida.

Essas macromoléculas bioativas apresentam atividade e ações mais específicas que moléculas de baixo peso molecular, são menos tóxicas, reduzem indesejáveis efeitos colaterais e tem uso mais direto do polímero associado ao agente ativo, devido a maior habilidade do material em restringir o contato com o organismo em teste, atuando diretamente em local específico.

Desenvolvimentos futuros no campo de polímeros biologicamente ativos provavelmente resultarão num maior controle sobre os medicamentos, o que ajudará de maneira bastante efetiva a aliviar o estresse provocado pelos agentes usados normalmente no corpo humano, uma vez que esses polímeros por si só já apresentam excelentes propriedades químicas e biológicas que fazem com que sejam alvos de grandes pesquisas, principalmente no ramo da terapêutica medicamentosa.

A finalidade a qual se destina esse projeto é a de garantir além de eficácia terapêutica, uma maior adesão ao tratamento por parte dos pacientes, redução do número de doses do medicamento e conseqüentemente redução das reações adversas e severidades das mesmas, uma vez que o AAS é um medicamento que possui além de desconfortos gástricos, uma reação adversa de maior importância que é a possível modificação do perfil de coagulação

sanguínea do organismo, quando administrado em doses elevadas, que podem chegar a ser tóxicas para o indivíduo.

Mediante revisão da literatura a respeito do que se conhece sobre liberação controlada de fármacos a partir de matrizes poliméricas e do fármaco AAS em questão, e após realização de toda a metodologia traçada com obtenção dos respectivos resultados, percebeu-se que uma modificação efetiva da estrutura química do material polimérico polietilenoglicol (PEG) 4000 foi obtida, assim também como, a incorporação igualmente efetiva do fármaco Ácido acetilsalicílico aos derivados modificados, alcançando, portanto, uma matriz polimérica adequada e eficiente que apresentou liberação contínua e sustentada do fármaco AAS, e possivelmente em concentração compatível àquela necessária aos efeitos terapêuticos, o que possibilitará então que o fármaco atinja seu local alvo sem que sofra degradação prévia em sua passagem pelo ambiente ácido do estômago.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Polímeros e Liberação de Fármacos

Polímeros são macromoléculas caracterizadas por seu tamanho, sua estrutura química e interações intra e intermoleculares. Possuem unidades químicas que são unidas por ligações covalentes, que se repetem ao longo da cadeia. A facilidade e o baixo custo de processamento desses materiais fizeram com que se tornassem abundantemente presentes em nossa vida cotidiana. (LAGES *et al*, 2014), (ZOPPI & DE PAOLI, 1992) ,(FORMARIZ, 2005).

Os polímeros podem ser naturais, naturais modificados e sintéticos, sendo empregados como excipientes farmacêuticos para a formulação de cosméticos e medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada. Nos dias atuais, polímeros são desenvolvidos para atuarem como moduladores e direcionadores da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo. (VILA NOVA *et al*, 2010).

Os polímeros sintéticos representam uma das classes de materiais mais versáteis que existem, apresentando inúmeras aplicações, inclusive no setor farmacêutico (MELO *et al*, 2010). Assim sendo, muitos estudos têm explorado o desenvolvimento de sistemas poliméricos de liberação controlada de agentes bioativos, de aplicação principalmente médica e farmacêutica. (FORMARIZ, 2005).

Existem dois tipos de abordagens que podem ser usadas para a liberação de fármacos, a liberação controlada ou a liberação específica, sendo a liberação controlada um tipo de formulação concebida de forma a prolongar a dissolução do fármaco e a sua absorção, até que o mesmo chegue ao intestino. (FREIRE *et al*, 2006). Por isso, a liberação de fármacos de forma sistemática é parte integrante da investigação farmacêutica e a maioria dos sistemas de liberação oral de fármacos tem como base as matrizes poliméricas.

A tecnologia associada à modificação da liberação de princípios ativos como fármacos é ampla. Dentre elas, os sistemas matriciais poliméricos são extensamente aplicados na forma de micropartículas que são subdivididas em microesferas e microcápsulas, segundo a sua estrutura. As microesferas são partículas compactas constituídas por uma rede polimérica na qual a substância ativa se encontra distribuída no seu estado sólido ou molecular. Os primeiros registros de tentativas de aplicação da técnica de microencapsulação datam dos anos 1930, mas o primeiro produto com material microencapsulado só surgiu em 1954 e as primeiras pesquisas na área farmacêutica também aconteceram na década de 50. Nesse campo houve uma contribuição importante, pois a microencapsulação permitiu o desenvolvimento de

fórmulas de liberação controlada. Em tais produtos, o princípio ativo protegido é liberado gradativamente por meio de estímulos adequados, tais como mudança de pH, rompimento físico, intumescimento, dissolução e outros (SUAVE *et al*,2006).

Substâncias antiinflamatórias, como por exemplo, o ácido acetilsalicílico, ferramenta de trabalho do presente projeto, podem ter o seu tempo de atuação no plasma sanguíneo aumentado pela microencapsulação, prolongando seu efeito no organismo e, além disso, mascarar odor e/ou sabor desagradável de princípios ativos (ANSEL *et al*, 1999).

Segundo a Farmacopéia Americana (USP, 2000), sistemas de liberação prolongada são os que reduzem, ao menos à metade, a frequência de tomada ou aumentam significativamente a adesão ou o desempenho terapêutico, quando comparada às formas das dosagens convencionais. Já a Administração de Comidas e Drogas (FDA, 2003) considera como forma de liberação prolongada aquela que permite uma redução da frequência de dosagem, sem especificar o tamanho de tal diminuição. Nesse contexto, é importante notar que os termos “liberação controlada”, “liberação estendida” e “liberação sustentada” são sinônimos de “liberação prolongada”, sendo esse último sugerido por Noël *et al* (2004) para a língua portuguesa.

2.2- Incorporação de Fármacos

A microencapsulação de fármacos tem-se mostrado uma excelente estratégia no desenvolvimento de formulações de liberação prolongada além de ser de fácil obtenção e de custo reduzido quando comparado a outros sistemas de liberação controlada, o que constitui uma alternativa simples no desenvolvimento de formulações eficazes. A estrutura final e a composição das microesferas são resultantes de uma complexa contribuição das características do polímero, fármaco, solventes e agentes emulsificantes (ORÉFICE *et al*, 2006).

A microencapsulação de fármacos oferece vantagem uma vez que a estabilidade e a atividade biológica do fármaco não são afetadas durante o processo de fabricação, o que conduz a uma alta eficiência de encapsulação do mesmo, enquanto que as microesferas, sendo micropartículas porosas, promovem a liberação controlada do fármaco.

A tabela 1 a seguir mostra as aplicações da microencapsulação para uma série de princípios ativos.

Princípio Ativo	Finalidade da Microencapsulação	Apresentação Final
Paracetamol	Mascaramento do Sabor	Comprimido
Ácido acetilsalicílico	Mascaramento do Sabor Redução da irritação gástrica Liberação Controlada	Comprimido/Cápsula
Bromocriptina	Liberação Controlada	Suspensão injetável
Leuprorelina	Liberação Controlada	Suspensão injetável
Nitroglicerina	Liberação Controlada	Cápsula
Progesterona	Liberação Controlada	Vários

Tabela 1. Aplicações de microencapsulação. Fonte: SUAVE *et al*, 2006.

Boa parte dos fármacos não alcança a área afetada, ao invés disto eles interagem com outros tecidos causando diversos efeitos colaterais (FU & KAO, 2009). A fim de conseguir a diminuição de tais efeitos, polímeros passaram a ser alvos de pesquisas (BAYARD *et al*, 2013).

A associação de polímeros em sistemas matriciais tem se mostrado recentemente como importante estratégia farmacotécnica na busca da modulação e do prolongamento da liberação do fármaco. Em especial, os polietilenoglicóis têm sido empregados com este

objetivo, entre eles o PEG 4000 que é um polímero de menor peso molecular, mais estável e compatível com o organismo. Em associação com outros polímeros na elaboração de sistemas de liberação matriciais, tais como as micropartículas, os polietilenoglicóis podem conduzir à formação de estruturas mais porosas, tornando-se útil na melhoria da velocidade de liberação do fármaco (ORÉFICE *et al*, 2006).

Os sistemas matriciais constituem-se numa alternativa segura e eficaz, com custo de obtenção muito inferior quando relacionado a outros sistemas de liberação controlada, sendo assim uma opção de grande importância no processo industrial. Com um amplo repertório de adjuvantes hoje disponíveis no mercado farmacêutico para esse sistema, torna-se uma alternativa versátil de fácil adaptação quanto à natureza do fármaco em questão e da cinética de liberação desejada. (LYRA *et al*, 2007).

O PEG possui excelentes propriedades, incluindo a boa solubilidade em água e em solventes orgânicos. É não tóxico e não apresenta nenhuma antigenicidade intrínseca e, conseqüentemente, não imunogenicidade. Este polímero é hidrossolúvel e assim consegue aumentar a hidrofilia nas estruturas em que se fixa, além disso, está inserido entre os polímeros farmacologicamente ativos, podendo agir como medicamento ou como veículo para outros fármacos, tendo a capacidade de aumentar a meia vida do mesmo. O PEG pode ser usado para aumentar a solubilidade de compostos fracamente solúveis, sendo sua estrutura química simples e de fácil manuseio reacional. (TIAN *et al*, 2012).

A figura 1 representa a estrutura de uma microesfera e de uma microcápsula.

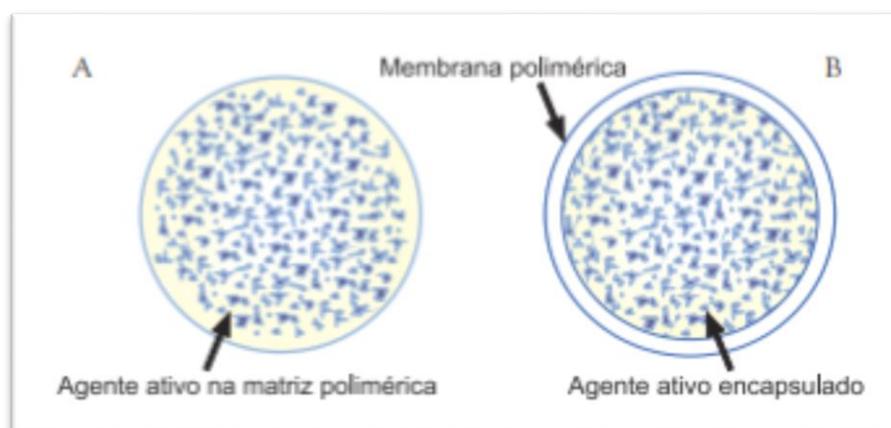


Figura 1: (A) microesfera- o agente ativo está distribuído em uma matriz polimérica; (B) microcápsula- o agente ativo está envolvido pelo agente encapsulante (polímero). Fonte: SUAVE *et al*, 2006.

Segundo Lyra, 2007, as formas farmacêuticas de liberação controlada, cuja liberação do fármaco é prolongada, requerem administrações menos frequente do medicamento em relação às formas convencionais, nas quais a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente sanguínea, atinge um pico máximo e então declina (Fig. 2). Desde que cada fármaco possua uma faixa de ação terapêutica acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, isso se torna mais crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica. Neste fato reside uma das grandes vantagens dos sistemas de liberação controlada sobre os métodos convencionais, com a manutenção da concentração terapêuticamente efetiva de fármacos no sistema circulatório por um extenso período de tempo.

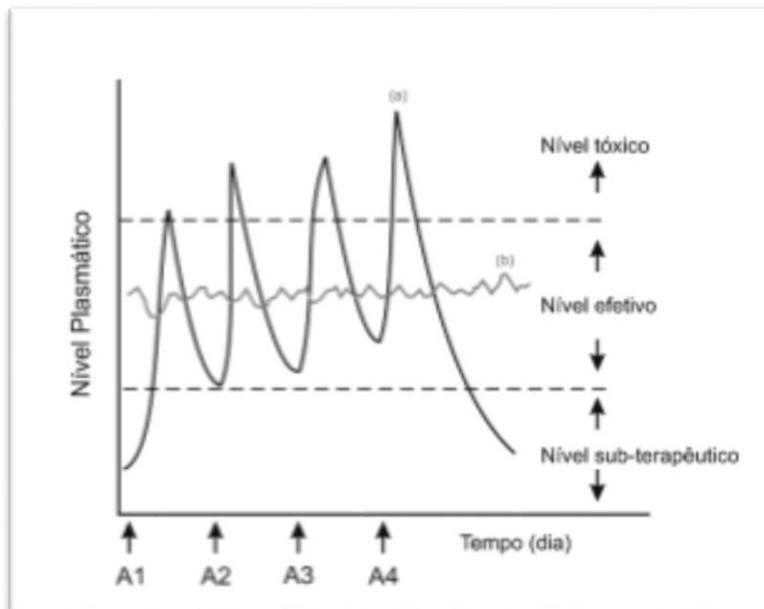


Figura 2: Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos: (a) convencionais de multidose, (b) sistema de liberação controlada; sendo A a administração do fármaco.

Fonte: LYRA *et al*, 2007.

2.3- Ácido Acetilsalicílico

Desde os primórdios da civilização a procura pelo tratamento das doenças que acometem a humanidade tem sido uma preocupação constante da população de um modo em geral. Essa informação é facilmente comprovada pelos inúmeros registros encontrados nas primeiras civilizações que habitaram a terra. Basicamente, os recursos terapêuticos utilizados pelos nossos ancestrais concentravam-se nos recursos da natureza, de plantas, animais e minerais. Sendo que, a principal contribuição que culminou com o desenvolvimento da terapêutica moderna foi o uso das plantas medicinais, inicialmente pelos Egípcios, e que depois foi alastrando para outras regiões do mundo. Há registros do uso de muitas plantas medicinais, como a “papoula (*Papaver somniferum*) e babosa (*Aloe vera*), dentre outras, há milhares de anos antes de Cristo (CALIXTO & SIQUEIRA, 2008).

Contudo, apenas no século XIX teve início a procura pelos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, com a criação dos primeiros medicamentos com as características que nós conhecemos hoje. Existem muitos outros exemplos importantes de medicamentos isolados de plantas, como a atropina (antagonista muscarínico) isolada da *Atropa beladonna* por Mein em 1831 e a digoxina (digitálico) isolada por Claude-Adophe Nativelle a partir da *Digitalis lanata*. (CALIXTO & SIQUEIRA, 2008).

Todavia, o marco histórico no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial foi a descoberta da salicina, analgésico e antitérmico, por Rafaele Piria em 1829. Esta descoberta foi feita a partir da planta *Salix Alba*, quando ocorreu então a primeira modificação estrutural, originando o ácido salicílico (Fig. 3), em 1839. A partir do ácido salicílico, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (ácido acetil salicílico, AAS) em 1897. (CALIXTO & SIQUEIRA, 2008).

Os medicamentos exercem um papel central nas práticas de saúde na sociedade contemporânea, de tal forma que a maioria das intervenções terapêuticas envolve a utilização de pelo menos um medicamento.

Entre os medicamentos, certamente, os analgésicos constituem um dos grupos de uso mais amplo, por serem utilizados para o alívio da dor, facilmente acessíveis para a aquisição e, parte deles, de venda livre (TIERLING *et al*, 2004), sendo estes de fácil acesso fora de estabelecimentos de venda lícita como farmácias, contrariando as disposições legais. Não obstante, existe ainda a indução ao uso desses medicamentos pelas propagandas de forma ampla e disseminada com a ajuda de veículos de comunicação em massa como rádio, televisão e internet. (TIERLING *et al*, 2004).

No Brasil, os medicamentos são os principais agentes capazes de causar intoxicação. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (SINITOX) os apontam como os principais agentes de intoxicações em seres humanos, com 28,5% dos casos registrados. (BORTOLETTO & BOCHNER, 1999). Além do impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas, segundo o SINITOX, deve-se ressaltar a ausência de dados sobre outros eventos decorrentes do uso inadequado de medicamentos, como a ocorrência de reações adversas e efetividade de tratamentos, eventualmente decorrentes da ausência de conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos.

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) ganharam popularidade no final dos anos de 1970. (DAMASCENO et al., 1992). Também conhecidos como salicilatos sintéticos, são extensivamente usados como drogas de prescrição devido as suas propriedades analgésica, antipirética e antiinflamatória. A Aspirina (AAS) inibe a síntese de prostaglandinas (PGs) por acetilação irreversível de ácido graxo, inativando a enzima ciclo-oxigenase (COX). (BARTON & SIBAI, 1991). Também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas, um tipo de lipídeo que favorece a agregação das mesmas. Por outro lado, na mucosa gástrica, a inibição da enzima COX diminui a produção de prostaglandinas que são substâncias lipídicas que protegem o estômago e o intestino (DAMASCENO *et al*, 1992) e, além disso, doses elevadas podem vir a causar problemas na coagulação sanguínea como uma facilidade aumentada de ocorrer hemorragias.

Um determinado fármaco pode fazer parte da cadeia polimérica ou ser ligado a uma cadeia lateral. E uma vez que a concentração dessas drogas macromoleculares aumenta em solução, elas atingem o efeito desejado com uma menor dosagem reduzindo assim o número de doses e conseqüentemente a quantidade e severidade de efeitos adversos apresentados pela mesma. (FULGÊNCIO *et al*, 2013)

O AAS vem sendo usado como analgésico e antipirético por milhares de pessoas desde a sua descoberta há mais de cem anos. Conseqüentemente, não é possível listar todas as pesquisas que provam sua eficácia clínica. As indicações incluem alívio sintomático de dores leves a moderadas, como cefaléia, dor de dente, dor de garganta relacionada a resfriados, dor nas costas, dores musculares e nas articulações, dismenorreia e febre em resfriados comuns. (ANVISA, 1999).

Segundo a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o perfil de segurança pré-clínico do AAS está bem documentado. Nos estudos com animais, os salicilatos em altas doses provocaram dano renal, mas não causaram outras lesões orgânicas. O AAS tem sido

extensamente estudado *in vivo* e *in vitro* quanto à mutagenicidade, não sendo observada nenhuma evidência relevante de potencial mutagênico ou carcinogênico. Apresenta, como todo medicamento, algumas contra indicações como, por exemplo, em casos de asma induzida por salicilatos, úlceras gastrointestinais, diátese hemorrágica, pela administração de outros fármacos de ação similar, em casos de insuficiência renal grave, insuficiência cardíaca e no último trimestre de gravidez. (ANVISA, 1999).

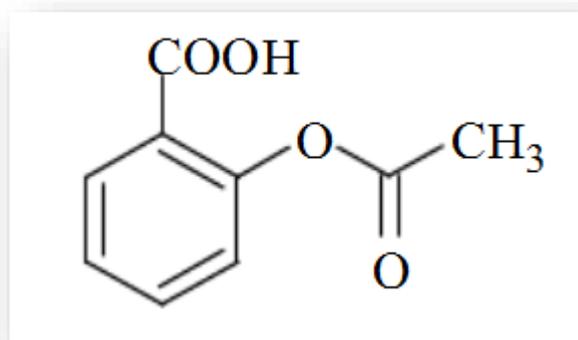


Figura 3: Estrutura do ácido acetilsalicílico.

Fonte: FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5^a Ed, 2010.

3-OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral:

Estudar a liberação controlada do polímero PEG 4000 modificado e incorporado ao ácido acetilsalicílico.

3.2- Objetivos Específicos:

Visando atingir o objetivo principal, alguns objetivos específicos são requeridos, entre eles:

- Modificar a estrutura química do polímero Polietilenoglicol (PEG) de peso molecular de 4.000 Da, através de reações de acetilação, etilação, esterificação e halogenação;
- Incorporar o fármaco Ácido acetilsalicílico às cadeias dos polímeros modificados;
- Caracterizar os polímeros modificados e modificados/incorporados por técnicas usuais de microscopia eletrônica de varredura, análises térmicas, espectroscopia na região do infravermelho;
- Avaliar a capacidade de atuação dos polímeros incorporados na liberação controlada do fármaco Ácido acetilsalicílico utilizando UV-Visível.

4- METODOLOGIA

O PEG 4.000 (AllChemstry) foi submetido a quatro tipos de modificações químicas inéditas nesta cadeia polimérica, (acetilação, etilação, esterificação e halogenação), para que os grupos funcionais inseridos em sua cadeia polimérica facilitem o processo de incorporação do ácido acetilsalicílico (AAS) e conseqüentemente a sua liberação. As figuras de 4 a 7 mostram as modificações realizadas.

4.1-Etilação do Homopolímero PEG 4.000

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,0g do polímero, 10,0mL de hidróxido de sódio (Synth) dissolvido em igual volume de água destilada e 10,0mL de diclorometano (Synth). O balão foi aquecido em banho de óleo com agitação magnética e refluxo por 45 minutos. Posteriormente adicionou-se 2,4mL de iodeto de etila (Synth) e a mistura reacional foi mantida sob refluxo e na temperatura de 40°C por 4 horas. Ao final da reação a mistura foi transferida para um funil de separação e foram adicionados 10,0mL de água, 20,0mL de diclorometano e 10,0mL de NaCl (Synth) saturado para a separação de fases. A fase orgânica foi coletada e seca com MgSO₄ anidro (Synth), filtrada e o solvente evaporado em estufa.

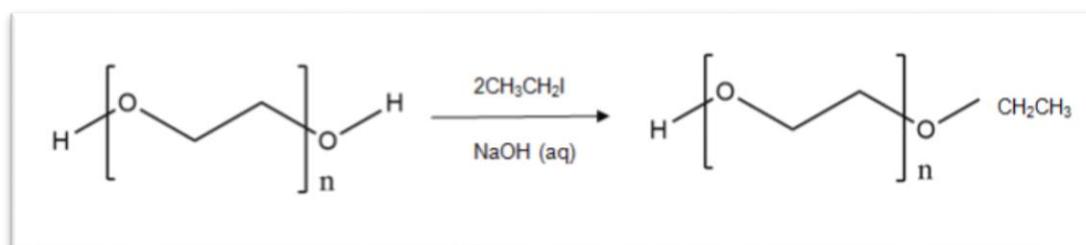


Figura 4: Reação de Etilação do PEG 4000.

4.2-Acetilação do Homopolímero PEG 4.000

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 2,0g do PEG 4000 e o mesmo foi solubilizado em 10,0mL de diclorometano. Em outro béquer preparou-se uma solução de 5,0mL de anidrido acético (Synth) em 5,0mL de ácido acético (Synth), que foi adicionada ao balão contendo o copolímero. A mistura reacional foi aquecida em um sistema de refluxo em banho-maria por 30 minutos. Ao término da reação, a mistura foi vertida em um béquer com 100,0mL de água gelada. O polímero modificado solidificou e o mesmo foi separado por

filtração simples. A fase orgânica foi recolhida e após a evaporação do solvente, foi obtido um sólido seco em forma de filme.

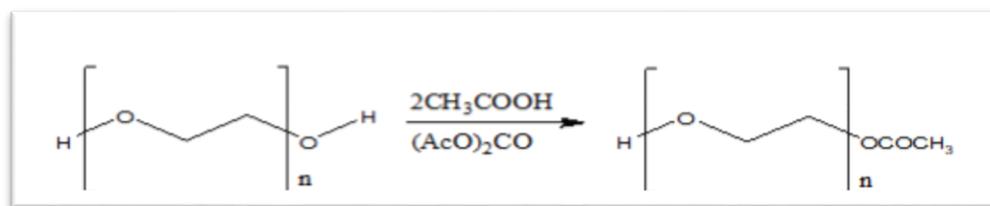


Figura 5: Reação de Acetilação do PEG 4000.

4.3-Halogenação do Homopolímero PEG 4.000

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1,0g do polímero e o mesmo foi solubilizado em 10,0 mL de diclorometano. Adicionou-se 0,5mL de HCl (Synth) à mistura. O sistema foi aquecido em sistema de refluxo e banho-maria por 40 minutos. Em seguida foi vertida em um funil de separação para que a fase orgânica fosse separada da aquosa. Após a separação de fases adicionou-se 5,0mL de NaHCO₃ 5% (Cinética Química). A fase orgânica foi recolhida e o solvente evaporou em estufa a 40°C, obtendo um produto sólido.

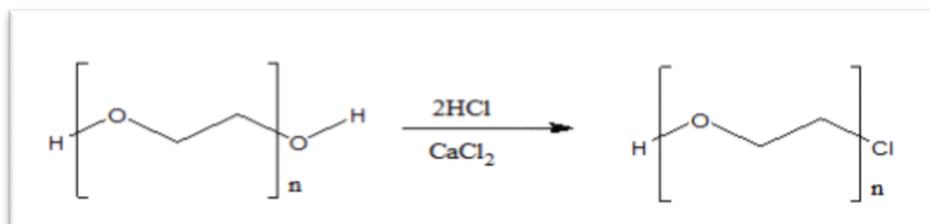


Figura 6: Reação de Halogenação do PEG 4000.

4.4-Esterificação do Homopolímero PEG 4.000

Em um balão de fundo redondo 2,0g do polímero foram solubilizados em 10,0mL de diclorometano. Em um béquer foi preparada uma mistura com 0,10mL de ácido sulfúrico (Synth) concentrado e 7,0mL de ácido acético. Essa mistura foi adicionada ao balão contendo o polímero solubilizado que foi colocado em um sistema de refluxo e banho-maria a 40°C por 65 minutos. Depois de esfriar, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação e adicionou-se 10,0mL de água. A fase orgânica foi recolhida e colocada na estufa para secar a 40°C.

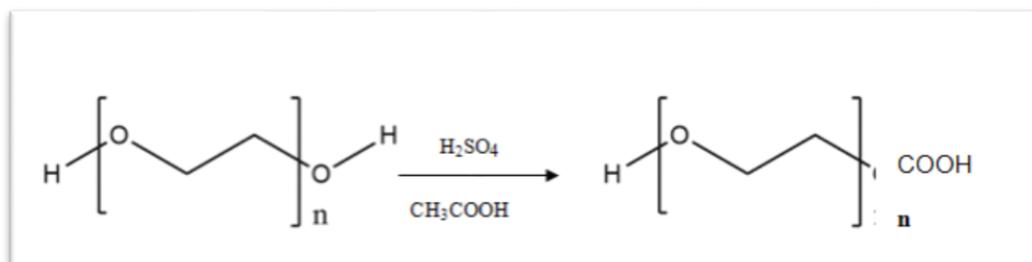


Figura 7: Reação de Esterificação do PEG 4000.

4.5- Teste de Solubilidade

Foram realizados testes de solubilidade de todos os derivados do PEG 4000 (acetilado, esterificado, halogenado e etilado) e do AAS em água e em solventes orgânicos como: diclorometano, benzeno, clorofórmio, metanol, tolueno e hexano. Estes testes tiveram a finalidade de se conhecer em qual solvente os derivados do PEG 4000 e o AAS terão solubilidade mútua o que favoreceria o meio reacional de incorporação.



Figura 8: Esquema do Método do Teste de Solubilidade: Derivados do PEG 4000 (acetilado, etilado, halogenado e esterificado) e AAS tiveram suas solubilidades testadas nos meios acima citados.

Fonte: Adaptado por:

4.6-Incorporação do Ácido acetilsalicílico ao PEG 4000

A metodologia de incorporação usada teve como base o procedimento realizado por Silveira e colaboradores (SILVEIRA *et al*, 2018).

- Materiais: béqueres, espátula, balança analítica, agitador magnético, aquecedor magnético, estufa, provetas, termômetro.
- Reagentes: PVA (Sigma Aldrich), água destilada, diclorometano, homopolímero PEG 4.000, ácido acetilsalicílico (Sigma Aldrich).

- **Fase aquosa:** Em uma chapa aquecedora, colocou-se um béquer contendo aproximadamente 40,0mL de água e quando esta atingiu a temperatura de aproximadamente 70°C adicionou-se 0,12g do emulsificante (PVA) lentamente em água, sob agitação, até completa dissolução.
- **Fase orgânica:** Em mesma chapa aquecedora, colocou-se em outro béquer aproximadamente 6,0mL de diclorometano. Posteriormente foram adicionados 0,3g do PEG 4.000 e 0,1g de ácido acetilsalicílico nesse solvente a quente para solubilização do sistema, que foi mantido sob agitação.

Após o preparo das duas fases, a fase aquosa foi vertida sobre a fase orgânica. A mistura foi submetida à agitação, por 4h a uma temperatura de 35°C. Em seguida, o produto incorporado foi levado à estufa a 40°C para evaporação do solvente. A figura 8 ilustra este procedimento.

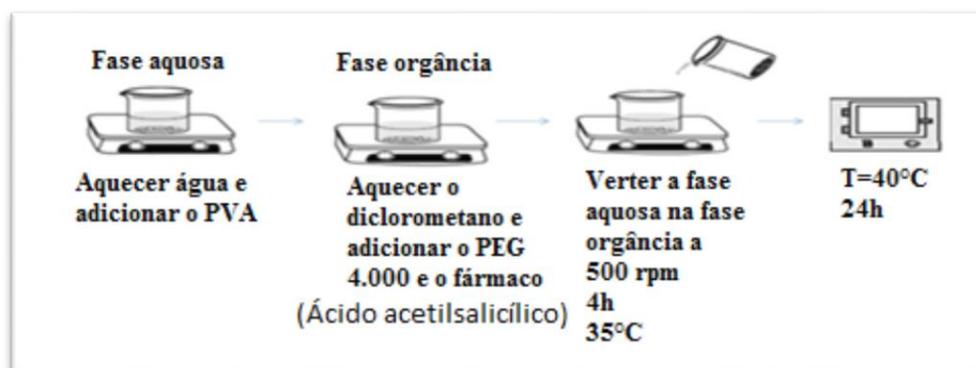


Figura 9: Método de incorporação do AAS aos derivados do PEG 4000.

4.7- Caracterização

Após a incorporação dos derivados, acetilado, esterificado, halogenado e etilado, as seguintes caracterizações foram feitas:

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi realizada nos equipamentos de modelo Quanta 200 3D FBI e recobertas por fita de carbono, e de modelo Vega 3 – Tescan, vaporizados pelo Quorum Q150R ES.

As análises termogravimétricas foram realizadas em um equipamento da T A Instruments, modelo SDT 2960 Simultaneous DTA-TGA, empregando uma taxa de aquecimento de 20°C/min de 20 a 700°C, sob atmosfera de ar sintético.

Os espectros dos polímeros foram determinados em um espectrofotômetro de infravermelho ABB Bomen IV, Canadá, modelo MB 3000, na gama de número de onda entre 1 e 500-4000 cm^{-1} .

4.8-Ensaio de liberação do PEG 4000 incorporado ao Ácido Acetilsalicílico

4.8.1- Preparação da solução tampão:

Para realizar o ensaio de liberação, foram feitos testes com solventes orgânicos e soluções tampão, com o objetivo de se verificar qual meio (solvente) mais adequado e compatível com o organismo, mimetizando uma liberação *in vivo*.

- Para preparar 540 mL desta solução foram necessários:
 - 3,67g KH_2PO_4 (Isofar) solubilizados em 135 mL de água deionizada;
 - 0,756g de NaOH (Synth) solubilizados em 94,5 mL de água deionizada;

Ambas as soluções foram misturas e o volume completado com água deionizada e o pH foi medido em um pHmetro de bancada-modelo PHB-500.

- Ensaio

Primeiramente realizou-se uma curva padrão do PEG 4.000 incorporado com as soluções tampão (pH: 7,25 que mimetiza o pH sanguíneo) no comprimento de onda de 240 nm. Para a preparação da solução-mãe utilizou-se 100,0 mg do PEG 4.000 incorporado, em balão de 10,0 mL com a solução tampão. Assim, a concentração da solução-mãe foi de 10 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$.

A partir da solução-mãe foram feitas diferentes soluções de cada amostra, como as representadas na Tabela 2.

Tabela 2: Concentrações e quantidades das soluções para escolha para o ensaio de liberação.

	<i>Concentração (mg. mL⁻¹)</i>	<i>Solução-mãe (mL)</i>	<i>Solução Tampão (mL)</i>
1	0,05	0,05	10
2	0,025	0,025	10
3	0,020	0,020	10
4	0,015	0,015	10
5	0,010	0,010	10

De acordo com esses resultados, a concentração escolhida da solução para o teste de liberação controlada foi de 0,05 mg.mL⁻¹, devido à compatibilidade da balança disponível e a quantidade pesada de amostra para preparar a solução para liberação controlada sem utilizar solução-mãe. Dessa forma, pesou-se 1,25 mg do PEG 4.000 para preparação da solução com 25,0 mL da solução tampão.

A cada quinze minutos uma alíquota da solução foi avaliada no espectrofotômetro, através da medida da absorvância da mesma, absorvância esta que guarda uma relação diretamente proporcional com a concentração da solução. As avaliações partiram do tempo de 0 (zero) minuto com duração de quatro horas. A liberação do AAS foi quantificada em um espectrômetro de Ultravioleta (UV), utilizando o comprimento de onda de 240 nm, onde apenas o AAS absorve.

5- RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- Espectroscopias na região do Infravermelho

A análise de infravermelho foi realizada para confirmar que as derivatizações ocorreram pelo aparecimento de bandas referentes aos grupos inseridos: $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ($1700\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$), CH_2CH_3 (1420 e 1350 cm^{-1}), $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ($1050\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$) e Cl ($600\text{-}800\text{ cm}^{-1}$).

Assim como a presença do ácido acetilsalicílico no PEG 4.000, que foi possível concluir pela observação de banda OH, característica do AAS, e seu aumento e alargamento em $3.500\text{-}2.500\text{ cm}^{-1}$. Região essa referente à parte ácida da molécula devida à hidroxila do grupo carboxila do fármaco e que justifica claramente a incorporação do PEG com o ácido acetilsalicílico (PAVIA *et al*,2015), o que pode ser observado na figura 10.

Os espectros dos polímeros modificados halogenado e acetilado justificam uma melhor incorporação. Esses polímeros modificados são de cadeias menores e que favorecem uma melhor interação com o fármaco, devido ao menor impedimento estérico dos grupos $\text{C}=\text{O}$. Outra banda bem característica é a de carbonila de ácido que fica em torno de 1700 cm^{-1} , e tanto nos polímeros modificados halogenado e acetilado é possível observar claramente essa banda de carbonila que vem do fármaco. Já nos outros polímeros modificados a incorporação também ocorreu, todavia a mesma foi de menor intensidade o que fica evidenciado devido à menor intensidade das bandas de OH e de carbonila advindas do AAS. (PASCHOAL *et al* , 2013), (PAVIA *et al*,2015).

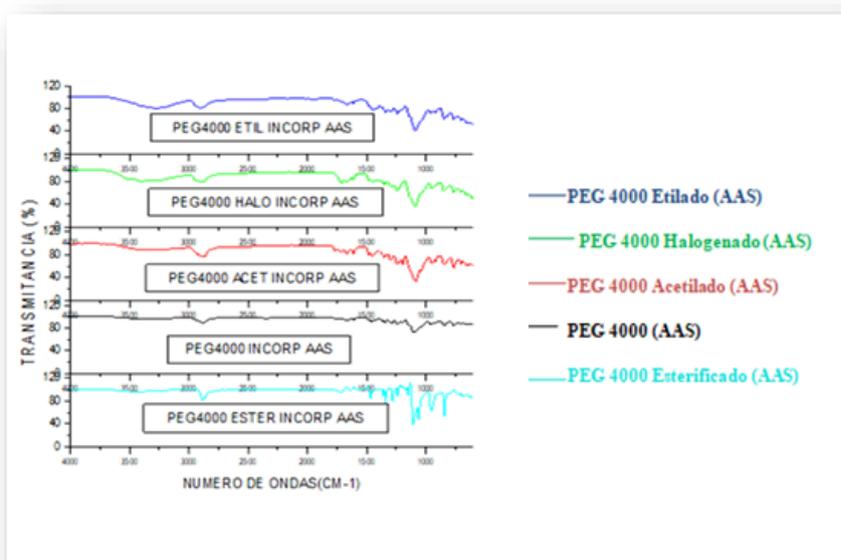


Figura 10: Espectros de Infravermelho (FTIR): Observação de bandas correspondentes aos grupos acetil, etil, éster e halogênio bandas correspondentes á molécula do AAS (banda OH em $3.500\text{-}2.500\text{ cm}^{-1}$, e banda de $\text{C}=\text{O}$ em 1700 cm^{-1}).

5.2- Análise Física

Na figura 11 apresentada a seguir, percebe-se ser notável a mudança física ocorrida com o PEG após a incorporação com o fármaco, sendo possível observar que houve a formação de um filme polimérico, uma pré-indicação de que houve a incorporação. O mesmo foi observado nos derivados modificados: acetilado, etilado, esterificado e halogenado, (Fig 12), o que também se permite concluir que a incorporação dos citados derivados modificados, ocorreu de forma eficiente uma vez que um filme polimérico denso também foi formado.

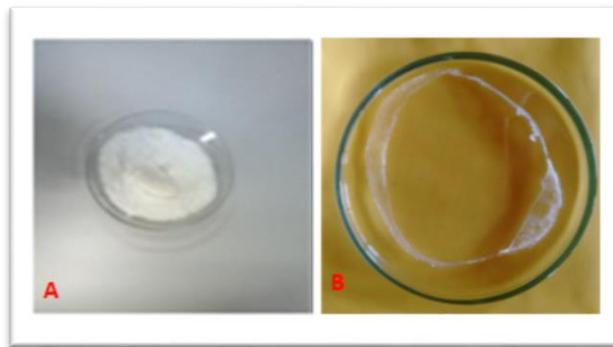


Figura 11: PEG 4000 puro (A) e AAS incorporado ao PEG 4000 (B).

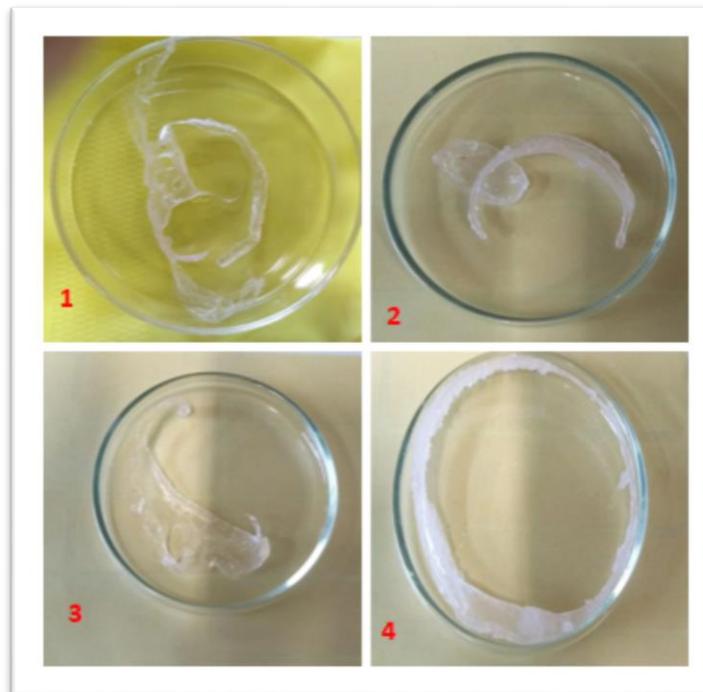


Figura 12: Aspectos dos derivados do PEG 4000 com formação de filme polimérico denso: 1- PEG Acetilado/2- PEG Halogenado/3- PEG Etilado/4- PEG Esterificado, todos incorporados com ácido acetilsalicílico.

5.3- Teste de Solubilidade

Mediante realização dos testes de solubilidade observou-se que todos os derivados (acetilado, etilado, esterificado e halogenado) assim como o AAS tiveram uma melhor solubilidade no solvente diclorometano.

Portanto o mesmo foi usado como solvente de escolha uma vez que é imprescindível que para que a incorporação do fármaco em todos os derivados ocorra de forma adequada e eficiente é necessário que todos os componentes da incorporação sejam solúveis no mesmo solvente facilitando a ocorrência da reação, o que foi conseguido com o solvente diclorometano que, assim sendo, foi utilizado como meio reacional de incorporação. (FB 5^a Ed, 2010).

5.4- Microscopia Eletrônica de Varredura

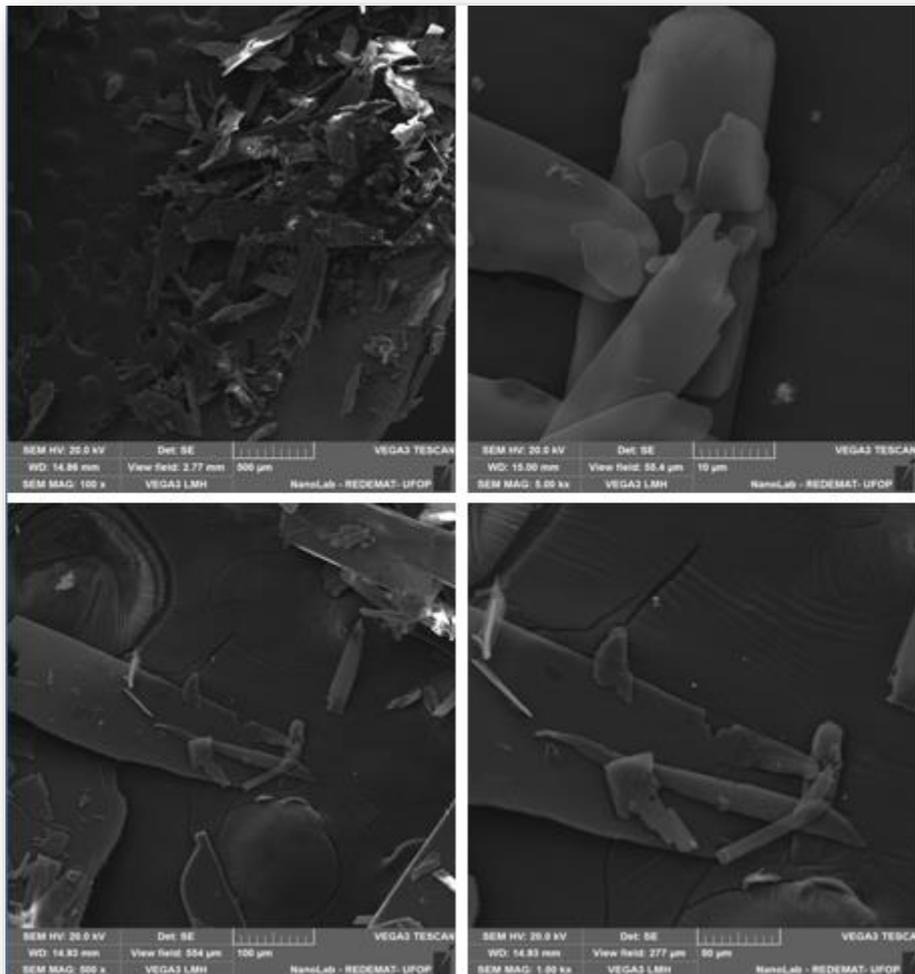
Em todos os derivados modificados do PEG 4000 (acetilado, etilado, esterificado e halogenado) houve a formação de microesferas características de um sistema polimérico, que justificam a incorporação do fármaco ácido acetilsalicílico na cadeia dos polímeros.

A fotomicrografia (Fig.13) mostra a estrutura microscopia do AAS, permitindo assim com que se conheçam as características morfológicas dessa substância, com o intuito de evidenciá-las nas fotomicrografias dos derivados do PEG 4000, caso o fármaco AAS não tenha sido totalmente incorporado as cadeias poliméricas modificadas.

Na figura 14 tem-se a morfologia do PEG 4000 puro, para que a partir dessa seja possível comparar as características morfológicas dos derivados incorporados, sendo possível, portanto observar que a incorporação de todos os derivados ocorreu de forma eficiente não somente pela mudança morfológica antes e após a incorporação como também pela formação de microesferas que é um indicativo importante da ocorrência eficiente da incorporação.

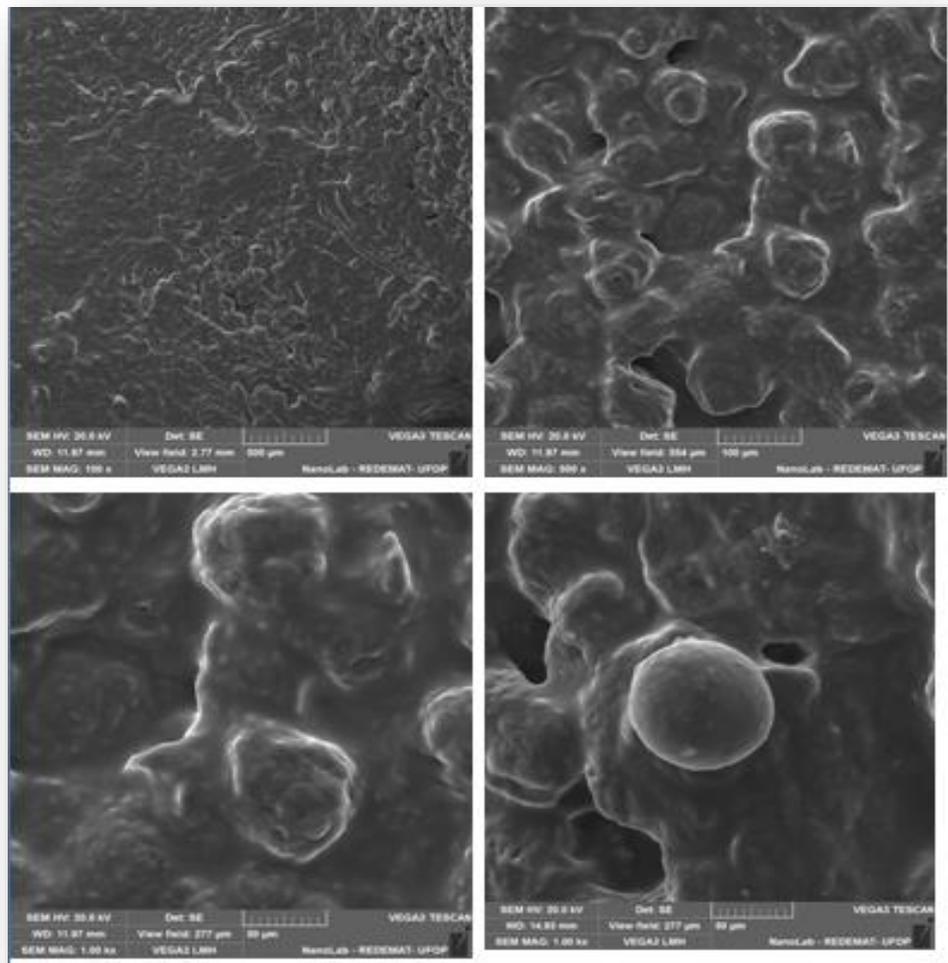
Nos copolímeros etilado, acetilado e halogenado, as fotomicrografias demonstraram a formação de menor quantidade de microesferas após incorporação com o fármaco, o que indica que apesar da incorporação ter ocorrido esta ocorreu em menor intensidade uma vez que houve menor interação do AAS com os grupos acetil, etil e halogênio que foram adicionados ao polímero. A formação de microesferas é um aspecto positivo e um dos nossos objetivos, pois estas são capazes de abrigar o ácido acetilsalicílico e proporcionar uma liberação contínua e controlada do mesmo.

As fotomicrografias (Fig. 18), do polímero esterificado mostram uma ampla formação de microesferas distribuídas ao longo de toda matriz polimérica, em quantidade bem maior do que foi observado nas fotomicrografias dos outros derivados e isso pode ser explicado pela presença dos grupos carboxílicos e éster que foram inseridos na estrutura do polímero, o que provavelmente proporcionou uma boa interação entre o PEG e o fármaco AAS, ocasionando uma maior formação das microesferas. Essa interação é tão forte que não houve liberação do fármaco de forma eficiente o que foi observado nos gráficos de liberação controlada. (DEDAVID *et al*,2007).



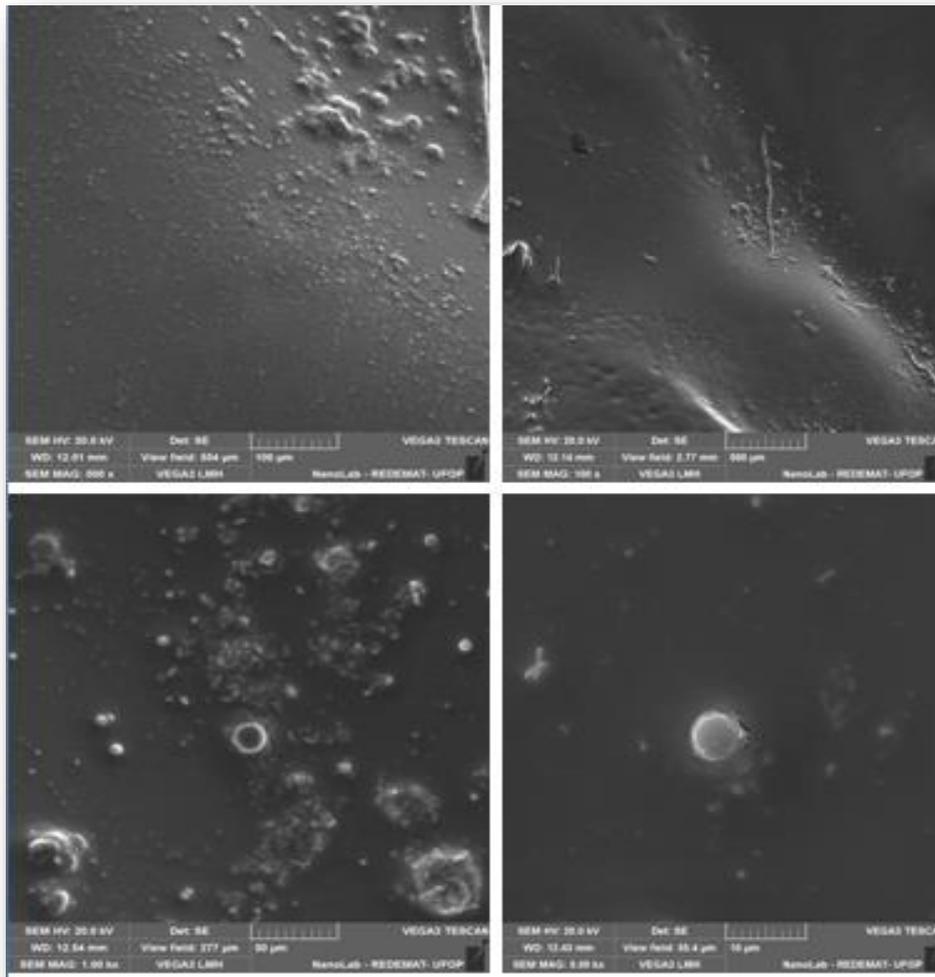
Ácido acetilsalicílico

Figura 13: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do AAS.



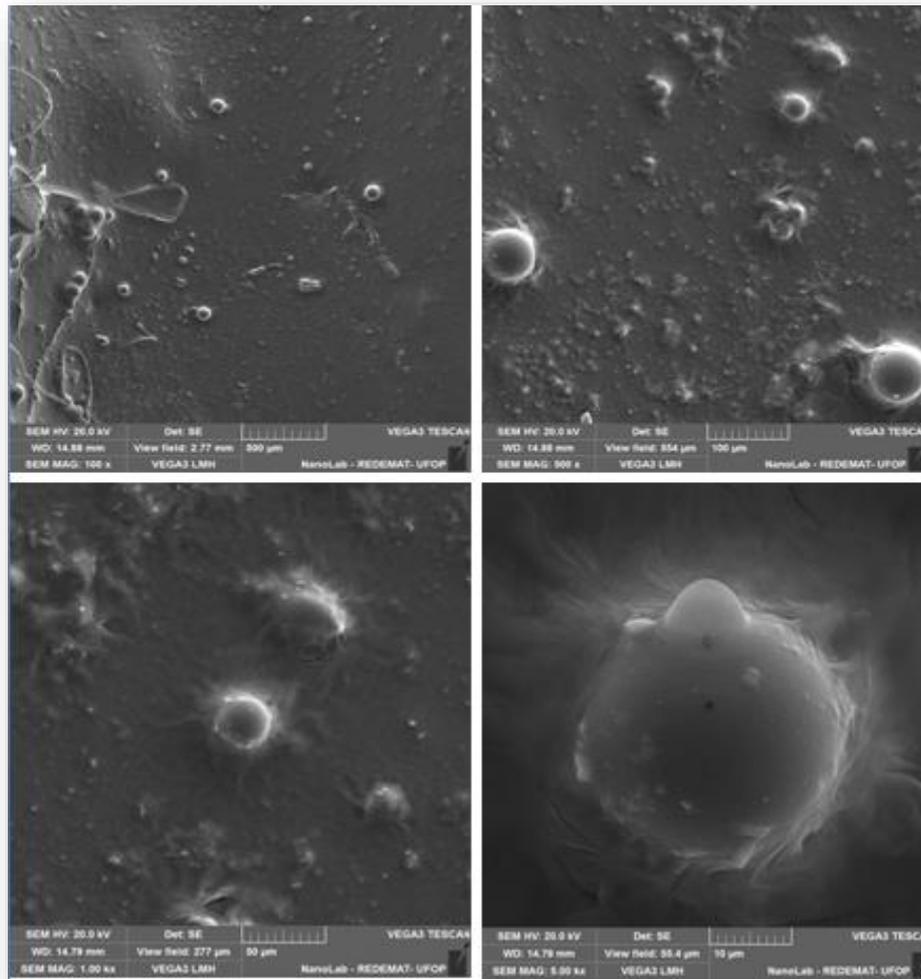
PEG 4000 (Puro)

Figura 14: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG 4000 Puro.



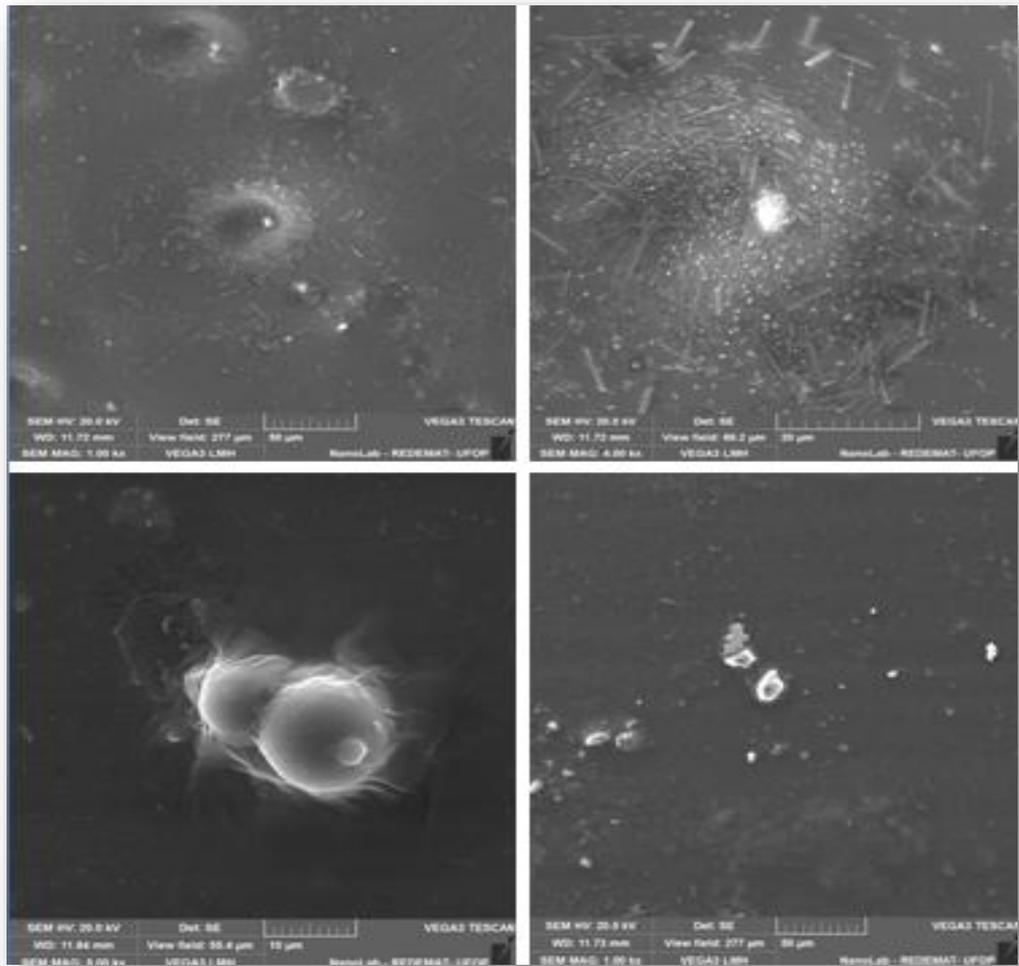
PEG Etiledo Incorporado

Figura 15: Fotomicrografia que apresentada a estrutura morfológica do PEG Etiledo Incorporado AAS.



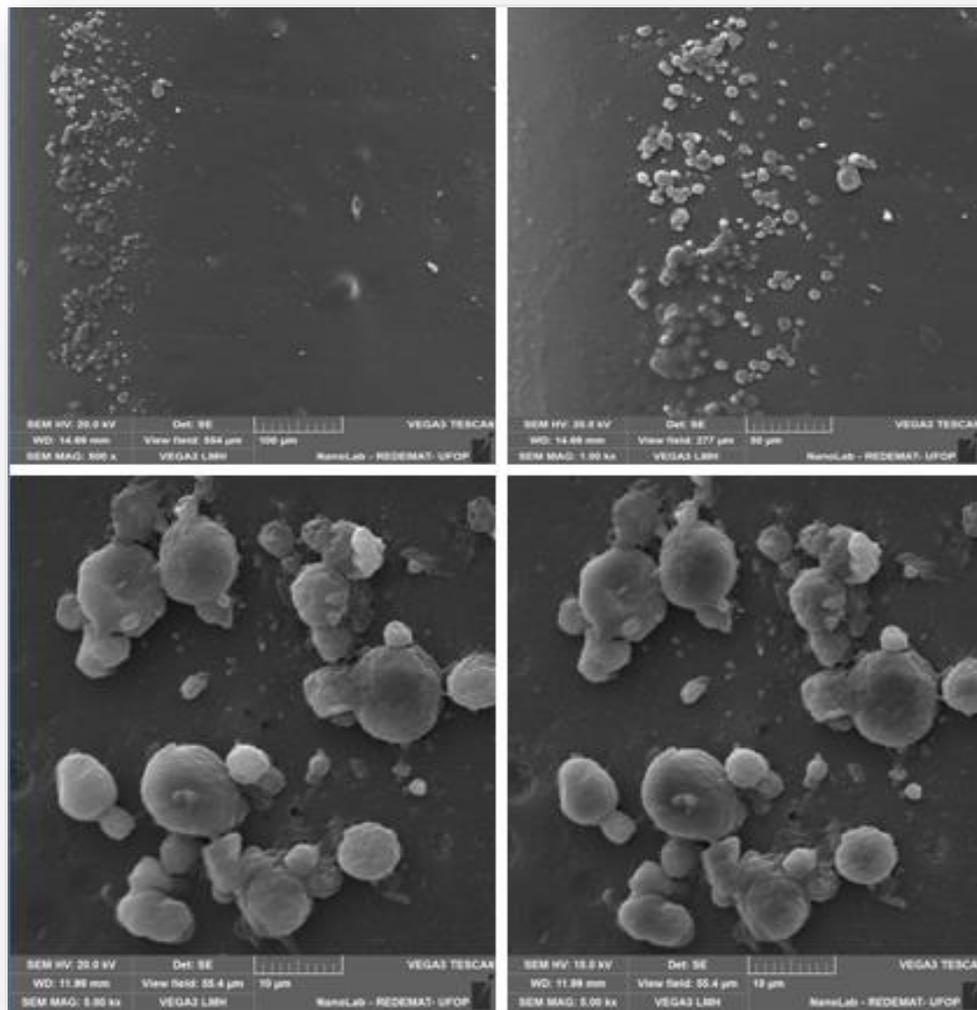
PEG Acetilado Incorporado (AAS)

Figura 16: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG Acetilado Incorporado AAS.



PEG Halogenado Incorporado (AAS)

Figura 17: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG Halogenado Incorporado AAS.



PEG Esterificado Incorporado (AAS)

Figura 18: Fotomicrografia que apresenta a estrutura morfológica do PEG Esterificado Incorporado AAS.

5.5- Análises Termogravimétricas

O resultado da análise termogravimétrica indicou a influência da adição do AAS ao ser incorporado aos polímeros puro e modificados. Pode ser observada uma alteração das temperaturas iniciais de degradação para cada polímero, com o polímero halogenado mantendo uma maior estabilidade térmica quando comparado aos outros polímeros, antes e após a incorporação do AAS (Fig.19), o que pode vir a conferir uma vantagem deste derivado em relação aos outros uma vez que sendo o mesmo, termicamente mais resistente e estável, confere uma maior facilidade no manuseio reacional de incorporação que atinge temperatura de aproximadamente 35°C.

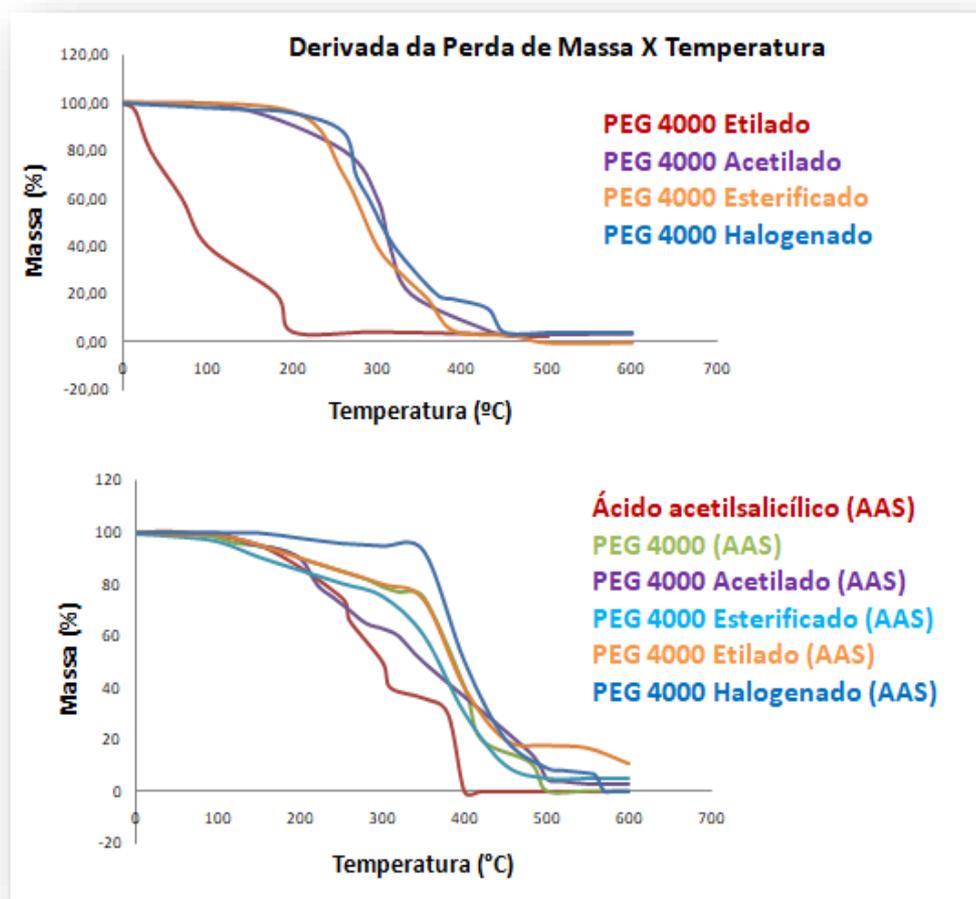


Figura 19: Curvas de TGA que mostram a perda de massa dos polímeros modificados e dos polímeros modificados incorporados ao AAS.

5.6- Ensaio de liberação

A figura 20 a seguir, mostra os diferentes perfis de liberação do AAS da sua cadeia polimérica com modificação (acetilação, halogenação, esterificação e etilação), ou sem modificação (PEG 4000 puro).

O melhor perfil de liberação (contínuo e crescente) do AAS foi observado nos derivados halogenado, acetilado e etilado, uma vez que nestes polímeros o fármaco vai sendo liberado aos poucos devido à baixa interação intermolecular da cadeia polimérica modificada com a estrutura química do fármaco AAS. As microesferas formadas nesses polímeros foram eficientes ao abrigar o fármaco e igualmente eficientes ao permitir a liberação contínua e controlada deste, possibilitando sua liberação na faixa terapêutica adequada como esquematizado na figura 16. (LOHANI *et al*, 2014).

O polímero esterificado não apresentou liberação efetiva do componente farmacológico, o que pode ser observado em seu gráfico de liberação (Fig. 20), que se explica pela interação forte entre fármaco e molécula o que pode ter dificultado sua liberação da matriz polimérica. (CÔRTEZ *et al*, 2013).

Sendo o solvente mais apropriado para os ensaios de liberação o tampão fosfato de pH 7,25 que simula o ponto de hidrogenação semelhante ao do intestino, órgão em que se acredita ser o qual o ácido acetilsalicílico é absorvido em sua grande parte.

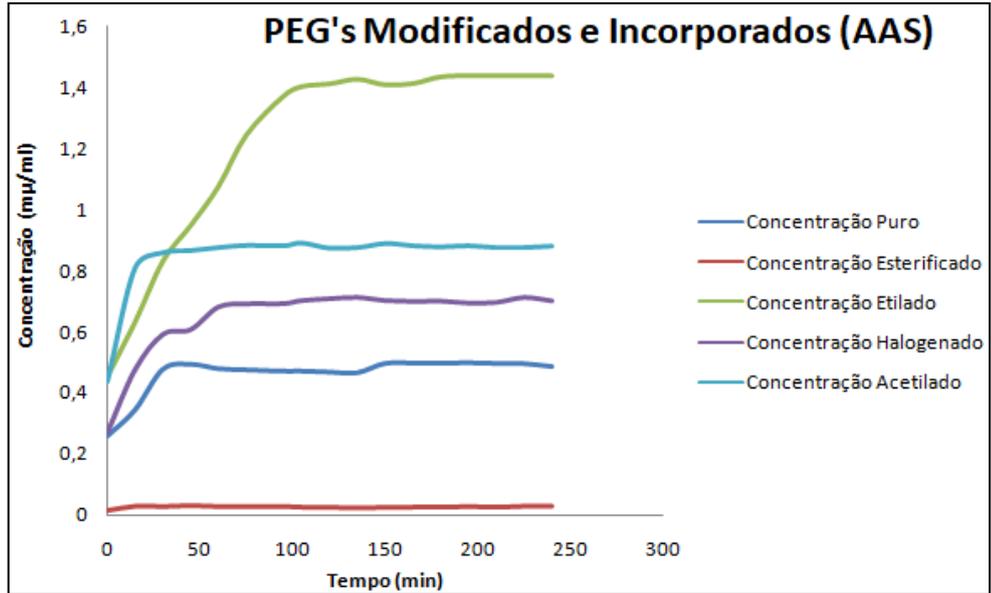


Figura 20: Curvas de Liberação apresentando os diferentes perfis de liberação do AAS quando incorporado ao PEG Puro e seus derivados.

6- CONCLUSÃO

A modificação química do PEG 4.000 foi bem sucedida, tendo sido comprovada pelas análises de FTIR uma vez que foi possível a visualização das bandas correspondentes aos grupos químicos inseridos (acetil, etil, éster e halogênio). Assim também, a incorporação do AAS nos derivados (acetilado, esterificado, halogenado e etilado) se mostrou igualmente bem sucedida uma vez que as bandas características dos grupos químicos existentes na molécula do AAS (hidroxila do grupo carboxila e grupo carbonila) foram, portanto, transferidas à cadeia polimérica de cada derivado.

Especificamente nos derivados halogenado e acetilado justificam uma melhor incorporação, pois são de cadeias menores e que favorecem uma melhor interação com o fármaco, devido ao menor impedimento estérico entre grupos inseridos no PEG 4000 e com os grupos funcionais do AAS.

Nos outros polímeros modificados (etilado e esterificado) a incorporação foi de menor intensidade o que fica evidenciado pela menor intensidade das bandas de OH e de carbonila advindas do AAS.

As técnicas de microscopia eletrônica de varredura assim como a de análises térmicas também demonstram efetividade de incorporação do AAS aos derivados:

As análises de microscopia eletrônica de varredura indicaram uma mudança morfológica significativa dos polímeros, o que pode ser concluído por comparação prévia das fotomicrografias do PEG 4000 puro e dos derivados incorporados. A estrutura morfológica do polímero puro apresenta esferas que não são características de um processo de microencapsulação, mas são parte da própria matriz polimérica, todavia as morfologias dos derivados incorporados mostram a formação de microesferas características de um processo eficiente de incorporação. Os derivados acetilado, etilado e halogenado apresentam menor quantidade de esferas quando comparadas ao derivado esterificado, possibilitando possivelmente a conclusão de que no esterificado a interação fármaco-polímero ocorreu fortemente, ao contrário do ocorrido nos demais derivados que justificam uma incorporação de menor força de interação fármaco-polímero.

De acordo com as análises termogravimétricas é possível a observação de mudanças no comportamento térmico devido à presença de novos grupos funcionais, comprovando assim o bom êxito da incorporação. Assim também, indica a influência da adição do AAS ao ser

incorporado aos polímeros puro e modificado. Pode ser observada uma alteração das temperaturas iniciais de degradação para cada polímero, com o polímero halogenado mantendo uma maior estabilidade térmica quando comparado aos outros polímeros, antes e após a incorporação do AAS. Devido ao fato da maior estabilidade térmica apresentado pelo polímero halogenado, sua manipulação em meio reacional de incorporação pode vir a ser facilitada uma vez que nesse procedimento temperaturas de aproximadamente 35 °C são alcançadas.

A liberação controlada do AAS aconteceu de forma esperada e satisfatória (exceto para o derivado esterificado), possivelmente atingindo de forma constante a faixa terapêutica, alcançando assim, o objetivo deste projeto:

O melhor perfil de liberação (contínuo e controlado) do AAS foi observado nos derivados halogenado, acetilado e etilado (fármaco liberado aos poucos pela baixa interação intermolecular da cadeia polimérica modificada com a estrutura química do AAS). Uma vez que as microesferas formadas foram eficientes ao abrigar o fármaco e em permitir a liberação contínua e controlada deste, possibilitando possivelmente sua liberação na faixa terapêutica adequada (O polímero esterificado não apresentou liberação efetiva do componente farmacológico, devido à interação forte entre fármaco e molécula o que pode dificultar sua liberação da matriz polimérica).

Portanto, como o fármaco AAS tem ação antiinflamatória, seu tempo de atuação no plasma sanguíneo pode ser aumentado pela microencapsulação o que prolongaria seu efeito no organismo e, além disso, mascararia o odor e/ou sabor desagradável desse tipo de princípio ativo.

Este trabalho de conclusão de curso é bastante promissor uma vez que tem uma ampla importância na área da medicina. Com a execução desse trabalho é possível obter novos polímeros, que possam auxiliar na luta contra doenças inflamatórias e/ou alívio das dores causadas pelas mesmas, que não permitem a utilização dos medicamentos convencionais.

REFERÊNCIAS

ANSEL H C, POPOVICH N G, ALLEN L V. *Pharmaceutical dosage form and drug delivery systems*. 6 Ed. Williams & Wilkins, Baltimore.(1999).

BARTON JR, SIBAI BM. Low-dose aspirin to improve perinatal outcome. *Clin ObstetGynecol*,p.251-261.Jun, 1991.

BAYARD FJ, THIELEMANS W, PRITCHARD DI, PAINE SW, YOUNG SS, BACKMAN P, EWING P, BOSQUILLON C. Polyethylene glycol-drug ester for prolonged retention of small inhaled drugs in the lung., v.171, n. 02, p.234-240 Oct, 2013.

BORTOLETTO ME, BOCHNER R. **Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil**. Caderno de Saúde Pública, p. 859-869. Out/dez, 1999.

BRASIL. Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999. **Ácido acetilsalicílico**. Órgão emissor: ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: www.anvisa.gov.br, p. 1-19. Acesso em: 8 de novembro de 2017.

CALIXTO JB, SIQUEIRA JR JM. **Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: desafios**. Florianópolis, SC, Brasil. v.1, p.98-106. Jan/2008.

CÔRTEZ M A, FRANÇA E L, REINAQUE A P B, SCHERER E F, FRANÇA A C H. Imunomodulação de Fagócitos do Sangue Humano pelo Extrato de *Strychnos Pseudoquina* ST. HILL Adsorvido em Microesferas de Polietilenoglicol. *Barra do Garças*, v. 23, n. 3, p. 402-409, 2013.

DASMACENO DC, VOLPATO GT, PERSON OC, YOSHIDA A, RUDGE MVC, CALDERON IMP. Trabalho realizado na Faculdade Estadual de Medicina de Marília, Marília, São Paulo, p.312-316.11, dez, 2001.

DEDAVID BA, GOMES C L, MACHADO G. *Microscopia Eletrônica de Varredura- Aplicações e Preparação de Amostra*, EPIPUCRS, 2007.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5^a Ed. Monografia: Acido acetilsalicílico, pg. 568.(2010)
Acesso em Novembro de 2017.

FDA – Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration, CDER, p. 16. March 2003.

FORMARIZ TP, URBAN MCC, JÚNIOR AAS, GREMIÃO MPD, OLIVEIRA AG.
Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos.
Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, v. 41, n. 03, jul./set, 2005.

FREIRE AC, PODCZECK F, SOUSA J, VEIGA F. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal.v.42, n 03, jul/set,2006.

FU Y, KAO WJ. **Drug release kinetics and transport mechanisms from semi-interpenetrating networks of gelatin and poly (ethylene glycol) diacrylate.** Pharm Res. v. 26, n.09, Sep, 2009.

FULGÊNCIO GO, SALIBA JB, FIALHO SL, CUNHA JÚNIOR AS. **Sistema de liberação contendo ciclosporina para o tratamento de ceratoconjuntivite seca:** estudo preliminar. Revista Bras Oftalmol, v. 72, n.04, p. 232-236. Belo Horizonte, 2013.

LAGES CS, SILVA JN, SILVA EC, NUNES LC, SILVA BB. **Polímeros Mucoadesivos Para Uso Vaginal:** Uma Prospecção Tecnológica. Revista GEINTEC, v. 4, n. 01, p. 622-631.São Cristóvão, 2014.

LOHANI A, SINGH G, BHATTACHARVA S S, VERMA A. Interpenetrating polymer networks as innovative drug delivery systems. 2014:583612, 2014.

LYRA MAM, SOBRINHO JLS, BRASILEIRO MT, De La ROCA MF, BARRAZA J, VIANA O de S, ROLIM-NETO P Jr. **Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos**. Latin American Journal of Pharmacy. Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, v.5, p. 784-793, Santo Amaro, SP, Brasil, 2007.

MELO NFS, GRILLO R, ROSA AH, FRACETO LF, FILHO NLD, PAULA E, ARAÚJO DR. **Desenvolvimento e Caracterização de Nanocapsulas de Poli (L-lactídeo) contendo benzocaína**. Quím. Nova, v. 33, n. 01, p. 65-69. Sorocaba, 2010.

NOEL F, NEVES C S de M, GRAM K R, RIVELLI R F, GONÇALVES J C S. **Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada**. Infarma 16(7-8): 64-66, 2004.

ORÉFICE RL, PEREIRA MM, MANSUR HS. **Materiais poliméricos: ciência e aplicação como biomateriais**. In R. L. Oréfice, M. M. Pereira & H. S. Mansur (Eds.), **Biomateriais: fundamentos e aplicações**. Cultura Médica, p. 83-156. Rio de Janeiro, 2006.

ORÉFICE, R. L.; “Materiais Poliméricos: Ciência e Aplicação como Biomateriais”, In: ORÉFICE, R.; PEREIRA, M.; MANSUR, H.; Biomateriais: Fundamentos e Aplicações, 1. ed., 1. reimpr., Rio de Janeiro, Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2012.

PASCHOAL L R, WEVERSON A F DIAS PRADO, M R, OLIVEIRA VILELA A P. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 39, n. 1, jan./mar., 2003

PAVIA L D, LAMPMAN GARY M, KRIZ G S, VYVYAN J R. Book: Introduction to spectroscopy. 5 Ed. Publisher: Cengage Learning. ISBN: 978-1-285-4601-3, August 2015.

SINITOX: Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas.

Acesso em: Março de 2018.

SUAVE J, DALL’AGNOL EC, PEZZIN APT, SILVA DAK, MEIER MM, SOLDI V. **LIBECON – Liberação Controlada de Agentes Ativos** – Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE Campus Universitário, Joinville, SC, Brasil 2006.

TIAN H, TANG Z, ZHUANG X, CHEN X, JING X. "Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application." Progress in Polymer Science. v. 37, p. 237-280, 2012.

TIERLING VL, PAULINO MA, FERNANDES LC, SCHENKEL EP, MENGUE SS. **Nível de conhecimento sobre a composição de analgésicos com ácido acetilsalicílico.** Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Departamento de Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, RS, Brasil 2014.

USP 24: **The United States Pharmacopoeia** 24th ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention Inc., p. 2.059, 2000.

VILANOVA JCO, ORÉFICE RL, CUNHA AS. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.** Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Departamento de Produtos Farmacêuticos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), v.1.n. Belo Horizonte, 10, dez. 2009.

ZOPPI RA, DE PAOLI MA. **Aplicações Tecnológicas de Polímeros intrinsecamente condutores: perspectivas atuais.** Instituto de Química da Universidade de Campinas (UNICAMP),v.1n. Campinas, São Paulo, 29, dez. 1992.

APÊNDICE

Tabela 3: Absorbâncias dos derivados incorporados do PEG 4000 ao Ácido acetilsalicílico.

<i>Tempo(min)</i>	<i>Absorbância Acetilado Incorporado</i>	<i>Absorbância Halogenado Incorporado</i>	<i>Absorbância Etilado Incorporado</i>	<i>Absorbância Esterificado Incorporado</i>
0	0,629	0,149	0,051	0,087
15	1,176	0,350	0,168	0,245
30	1,248	0,684	0,344	0,386
45	1,258	1,008	0,449	0,530
60	1,272	1,100	0,638	0,676
75	1,282	1,331	0,755	0,816
95	1,281	1,565	0,923	1,021
105	1,294	1,792	1,152	1,191
120	1,270	1,954	1,272	1,356
135	1,273	2,064	1,497	1,447
150	1,292	2,105	1,642	1,547
165	1,281	2,143	1,712	1,653
180	1,276	2,155	1,800	1,755
195	1,281	2,171	1,875	1,774
210	1,272	2,688	1,912	1,778
225	1,272	2,188	1,972	1,795
240	1,280	2,183	1,950	1,803

Tabela 4: Concentração ($\mu\text{g/mL}$) dos derivados incorporados do PEG 4000 ao Ácido acetilsalicílico.

<i>Tempo(min)</i>	<i>Concentração Acetilado Incorporado</i>	<i>Concentração Halogenado Incorporado</i>	<i>Concentração Etilado Incorporado</i>	<i>Concentração Esterificado Incorporado</i>
0	0,434	0,085	0,049	0,0287
15	0,811	0,199	0,161	0,081
30	0,861	0,390	0,330	0,127
45	0,868	0,575	0,431	0,175
60	0,878	0,627	0,612	0,223
75	0,885	0,759	0,725	0,269
95	0,884	0,892	0,886	0,337
105	0,893	1,021	1,101	0,393
120	0,876	1,114	1,221	0,447
135	0,878	1,176	1,437	0,477
150	0,891	1,200	1,576	0,511
165	0,884	1,221	1,644	0,545
180	0,880	1,228	1,728	0,579
195	0,884	1,237	1,800	0,585
210	0,878	1,532	1,835	0,587
225	0,878	1,247	1,893	0,592
240	0,883	1,244	1,872	0,595

ANEXO

Parte dos resultados obtidos nesse trabalho foram apresentados em eventos científicos:

Seminário de Iniciação Científica da UFOP - Encontro de Saberes 2016, Ouro Preto-MG.

- *Modificação química do polietilenoglicol e seu uso na liberação controlada de fármacos teste.*

Seminário de Iniciação Científica da UFOP - Encontro de Saberes 2017, Ouro Preto-MG.

- *Estudo da liberação controlada do polímero PEG 4000 modificado e incorporado ao fármaco naproxeno.*

14º Congresso Brasileiro de Polímeros (CBPOL), 22 a 26 de outubro de 2017, Águas de Lindoia, SP.

- *Modificação química do PEG 4000 e seu uso na liberação controlada do fármaco indometacina.*

40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (IUPAC), 9 a 14 de Julho de 2017, São Paulo, BRASIL.

- *Modificação química do PEG 4000 e seu uso na liberação controlada do fármaco indometacina.*



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia



ATESTADO DE CORREÇÃO

Atesto que **LÚBIA GUAIMA NASCIMENTO**, matrícula 13.1.2071 realizou todas as correções exigidas pela Banca examinadora no manuscrito do Trabalho de Conclusão de Curso: Estudo da liberação controlada do polímero PEG 4000 modificado e incorporado ao ácido acetilsalicílico, podendo o mesmo ser liberado para ser publicado na plataforma do SISBIN-UFOP.

Ouro Preto, 03 de julho de 2018.

Profa. Dra. Kátia Monteiro Novack
Orientadora - DEQUI-ICEB-UFOP