



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



MODIFICAÇÃO QUÍMICA DA CELULOSE MICROCRISTALINA PARA APLICAÇÃO EM SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS

STEFÂNIA SALES DE OLIVEIRA SANTOS

Ouro Preto
Dezembro – 2018



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



STEFÂNIA SALES DE OLIVEIRA SANTOS

MODIFICAÇÃO QUÍMICA DA CELULOSE MICROCRISTALINA PARA APLICAÇÃO EM SISTEMAS CARREADORES DE FÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, como parte das exigências do curso de Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gomes Speziali

Ouro Preto
Dezembro- 2018

S231m Santos, Stefânia Sales de Oliveira.
Modificação química da celulose microcristalina para aplicação em sistemas
carreadores de fármacos [manuscrito] / Stefânia Sales de Oliveira Santos. -
2018.

93f.: il.: color; graf.; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gomes Speziali.

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

1. Liberação controlada de medicamentos. 2. Celulose. 3. Análise espectral.
I. Speziali, Marcelo Gomes. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 615.03

Catálogo: ficha.sisbin@ufop.edu.br



ESCOLA DE FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

Modificação química da celulose microcristalina para aplicação em sistemas carreadores de fármacos

Trabalho de Conclusão de Curso defendido por Stefânia Sales de Oliveira Santos e aprovado com nota 30, em 03 de Dezembro de 2018, pela comissão examinadora:



Profa. Dra. Viviane Martins Rebello dos Santos (DEQUI-ICEB-UFOP)



Dr. Elton Luiz Silva (DEFAR-EF-UFOP)



Prof. Dr. Marcelo Gomes Speziali (Orientador-DEQUI-ICEB-UFOP)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre me conduzir por caminhos repletos de luz, concedendo-me a sabedoria e a coragem necessária para enfrentar as adversidades do percurso.

Agradeço aos pilares da minha vida, Jacy e Consola que abdicando dos seus próprios sonhos em favor dos meus, merecem todas as minhas conquistas. Gratidão a minha irmã Suellen pelo companheirismo incondicional e por despertar o melhor ser que reside em mim.

Ao meu irmão de alma Wassali e aos seus pais, Sandra e Ernesto, por ser minha segunda família em Viçosa e por me acolherem como filha.

Aos meus avôs, José Sales (*in memorian*) e Nhonhô (*in memorian*) por serem grandes incentivadores dos sonhos que carrego comigo desde criança.

À Família Peça Rara pelos gestos mais sublimes de afeto e irmandade e pelo elo indestrutível que selamos no decorrer deste tempo.

Aos amigos de infância e aos de Viçosa pela amizade ímpar.

Aos amigos e futuros farmacêuticos: Tamara, Lilian, Camila, Thascilaine, Rafael, Gabriel e Indrid por todo o carinho e apoio no decorrer da graduação. Vocês coloriram os dias cinza!

Ao Prof. Marcelo, mestre e amigo, por ser fonte de inspiração e exemplo inigualável de competência profissional. Gratidão pela oportunidade única de desenvolver este estudo e pela troca infindável de conhecimento.

Aos técnicos do DEQUI, em especial Patrícia, Pacheco, João e Vicente por não medirem esforços para me auxiliar neste trabalho.

Aos professores Elton e Viviane, meu eterno agradecimento, por gentilmente aceitar o convite para participar desta banca.

À UFOP e a EFAR por ser alicerce da minha formação.

Ao LEMB/UFMG pelos equipamentos cedidos para a realização dos testes e aos técnicos pela disponibilidade em executar as análises. À Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS pela análise de MASRMN.

Agradecimentos á FAPEMIG e ao CNPq pelo apoio financeiro prestado. E ao INCT MIDAS pela contribuição.

*Dedico aos meus pais Jacy e Consola, minha irmã Suellen e ao Marcelo por serem
essências nobres em minha vida.*

Eu preparo uma canção
em que minha mãe se reconheça,
todas as mães se reconheçam
e que fale como dois olhos.

Caminho por uma rua
Que passa muitos países.
Se não me veem, eu vejo
e saúdo velhos amigos.

Eu distribuo um segredo
Como quem ama e sorri
No jeito mais natural
Dois caminhos se procuram.

Minha vida, nossas vidas
Formam um só diamante.
Aprendi novas palavras
E tornei outras mais belas.

Eu preparo uma canção
Que faça acordar os homens
E adormecer as crianças.

Carlos Drummond de Andrade (Poeta e Farmacêutico)

Ao meu eterno avô José de Sales (*in memoriam*)

DEDICO

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	1
2-REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 LÍQUIDOS IÔNICOS	3
2.2 CELULOSE	7
2.3 - SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS	9
2.3.1 Sistema Convencional	9
2.3.2- Sistemas de Liberação Controlada	10
2.4 MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	12
2.5 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ENVOLVENDO A ATUAÇÃO DOS LÍQUIDOS IÔNICOS E SISTEMAS MATRICIAIS	16
2.6 FÁRMACOS	19
2.6.1 Losartana Potássica	20
2.6.2 Naproxeno	21
2.6.3 Cimetidina	23
2.6.4 Eritromicina	24
2.6.5 Indometacina	26
3-OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo Geral	27
3.2 Objetivos Específicos	27
4-MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 MATERIAIS	28
4.2 CARACTERIZAÇÃO	28
4.2.1 Análise Termogravimétrica	28
4.2.2 Análise Elementar – CHN	29
4.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho	29
4.2.4 DLS / Potencial Zeta	30
4.2.5 Ressonância magnética nuclear em estado sólido	30
4.2.6 Análise DRX	30
4.2.7 Espectrofotometria UV-Vis	30
4.3 METODOLOGIA	31
4.3.1 Síntese do Líquido Iônico [(MeO) ₃ Sipmim][Cl]	31
4.3.2 Funcionalização da celulose microcristalina a partir do [(MeO) ₃ Sipmim][Cl]- [Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Cl]	31

4.3.3 Incorporação dos fármacos na matriz polimérica modificada- Preparação dos dispositivos	32
4.3.4 Experimentos de liberação controlada de fármacos	33
5- RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 CARACTERIZAÇÃO	35
5.1.1 Análise Termogravimétrica – Tg	35
5.1.2 Técnica de Análise Elementar- CHN	36
5.1.3 Espectroscopia no Infravermelho- IV.	38
5.1.4 Análise de Ressonância Magnética Nuclear no estado sólido	41
5.1.5 Técnica de Difração de Raios – DRX	42
5.2 RESULTADOS DE INCORPORAÇÃO	44
5.2.1 Dispersão de Luz Dinâmica (DLS) / Potencial Zeta	45
5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO BASEADOS NOS FÁRMACOS	47
5.3.1 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA	47
5.3.1.1 Eritromicina	47
5.3.1.2 Naproxeno	48
5.3.1.3 Cimetidina	50
5.3.1.4 Indometacina	51
5.3.1.5 Losartan	52
5.3.2 ANÁLISE POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO	53
5.3.2.1 Eritromicina	53
5.3.2.2 Cimetidina	55
5.3.2.3 Naproxeno	57
5.3.2.4 Indometacina	59
5.3.2.5 Losartan	61
5.4 RESULTADOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	64
5.4.1 Perfil de Liberação Controlada: Losartan	64
5.4.2 Perfil de Liberação Controlada dos demais fármacos	66
5- CONCLUSÃO	70
5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mistura de cloreto de butilpiridíneo e AlCl ₃ com p.f.= -40°C	4
Figura 2: Exemplos de ânions e cátions utilizados para a formação de líquidos iônicos	5
Figura 3: Passos utilizados na preparação dos líquidos iônicos utilizando como exemplo um sal de amônio	6
Figura 4: Fórmula molecular da celulose	8
Figura 5: Comparativo das variações de concentrações de fármacos administrados por métodos convencionais de múltiplas doses (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A, a administração do fármaco	10
Figura 6: Fórmula estrutural da Losartana Potássica	21
Figura 7: Fórmula estrutural do Naproxeno	23
Figura 8: Fórmula estrutural da Cimetidina	24
Figura 9: Fórmula estrutural da Eritromicina	25
Figura 10: Fórmula estrutural da Indometacina	26
Figura 11: Análise termogravimétrica da celulose microcristalina e celulose modificada utilizando líquido iônico	35
Figura 12: Espectros comparativos no infravermelho para CMC, [(MeO) ₃ Sipmim][Cl] e (Celulose(MeO) ₃ Sipmim)[Cl]	39
Figura 13: Dispositivo de liberação formado a partir do Líquido Iônico e Celulose ..	41
Figura 14: CPMAS / RMN sobreposto para [(MeO) ₃ Sipmim][Cl] e (Celulose(MeO) ₃ Sipmim)[Cl]	42
Figura 15: Padrão de DRX para celulose microcristalina modificada (Celulose(MeO) ₃ Sipmim)[Cl].....	43
Figura 16: Correlação entre o potencial Zeta do Dispositivo <i>versus</i> a quantidade molar do fármaco relativa carregada.....	46
Figura 17: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em eritromicina.....	48
Figura 18: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em naproxeno.....	49

Figura 19: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em cimetidina.....	50
Figura 20: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em indometacina.....	51
Figura 21: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em losartan.....	52
Figura 22: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com líquido iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em eritromicina.....	53
Figura 23: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com líquido iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em cimetidina.....	55
Figura 24: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com líquido iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em Naproxeno.....	58
Figura 25: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com líquido iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em indometacina.....	60
Figura 26: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com líquido iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em losartan.....	62
Figura 27: Perfil de liberação controlada em pH 7,4 e pH 3,0 para o fármaco Losartan.....	66
Figura 28: Perfil de liberação controlada para os demais fármacos.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela de Classificação Biofarmacêutica.....	24
Tabela 2: Valores referentes às reações de incorporação dos fármacos na matriz de celulose modificada.....	33
Tabela 3: Comprimento de onda máximo em nanômetros dos fármacos utilizados.....	34
Tabela 4: Resultados de análise elementar para o material polimérico funcionalizado com líquido iônico em duplicata.....	37
Tabela 5: Atribuição de sinais infravermelho para CMC, [(MeO) ₃ Sipmim][Cl] e (Celulose(MeO) ₃ Sipmim)[Cl].....	40
Tabela 6: Resultados de incorporação - Ganho relativo de massa obtido nas reações de incorporação na matriz de celulose modificada.....	44
Tabela 7: Análise do potencial zeta da celulose modificada, dos insumos farmacêuticos ativos e dos fármacos puros.....	45
Tabela 8: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Eritromicina e o dispositivo de liberação.....	54
Tabela 9: Atribuição das bandas de absorção para CMC, (Celulose(MeO) ₃ Sipmim)[Cl], Cimetidina e o dispositivo de liberação.....	56
Tabela 10: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Naproxeno e o dispositivo de liberação.....	59
Tabela 11: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Indometacina e o dispositivo de liberação.....	61
Tabela 12: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Losartan e o dispositivo de liberação.....	63

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AINE- Anti-inflamatório não esteroidal

BRA-II- Bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina II

CHN- Análise Elementar de Carbono- Hidrogênio – Nitrogênio

COX- Ciclo-oxigenase

DLS- Dispersão de Luz Dinâmica

DRX- Difração de raios-X

IC- Índice de Cristalinidade

IFA - Insumo Farmacêutico Ativo

LI- Líquidos Iônicos

LOX- Lipo-oxigenase

CMC- Celulose Microcristalina

PBS - Solução Tampão Fosfato

PG- Prostaglandina

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

RPM- Rotação por minuto

SGF - Fluido Gástrico Simulado

Tg – Análise Termogravimétrica

TGI- Trato Gastrointestinal

[(MeO)₃Sipmim][Cl]- Líquido Iônico: Cloreto de 1 - (trimetoxissililpropil) - 3 – metilimidazólio

(Celulose(MeO)₃Sipmim)[Cl] - Celulose funcionalizada pelo Líquido Iônico

(Celulose(MeO)₃Sipmim)[Losartan] - Dispositivo de liberação baseado em Losartan

(Celulose(MeO)₃Sipmim)[Naproxeno] - Dispositivo de liberação baseado em Naproxeno

(Celulose(MeO)₃Sipmim)[Eritromicina] - Dispositivo de liberação baseado em Eritromicina

(Celulose(MeO)₃Sipmim)[Cimetidina] - Dispositivo de liberação baseado em Cimetidina

(Celulose(MeO)₃Sipmim)[Indometacina] - Dispositivo de liberação baseado em Indometacina

RESUMO

Estudos envolvendo sistemas de liberação controlada de fármacos têm sido objeto de estudo nas mais diversas áreas, tendo como principal objetivo controlar o tempo e a concentração do fármaco no organismo. Dentre as inúmeras vantagens destes sistemas, destaca-se a eficiência da manutenção contínua do princípio ativo em níveis terapêuticos, redução dos efeitos colaterais, além da diminuição do número de dosagens. O presente trabalho refere-se à obtenção de um dispositivo de liberação de fármacos baseado na celulose microcristalina quimicamente modificada por líquidos iônicos e posterior incorporação de fármacos iônicos (Losartan, Cimetidina, Indometacina, Eritromicina e Naproxeno). Para avaliar o perfil de liberação dos fármacos foram simulados dois distintos meios biológicos que retratam o pH fisiológico e o pH estomacal respectivamente. O percentual de liberação foi avaliado em função da concentração acumulada *Versus* tempo e as amostras foram quantificadas por meio de Espectroscopia no UV-Visível. Para caracterização do material modificado foram utilizadas análises termogravimétricas (Tg), Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (IV), Dispersão de Luz Dinâmica / Potencial Zeta (DLS), Análise Elementar (CHN), Difração de Raios X (DRX) e Ressonância Magnética Nuclear de sólido (CPMAS RMN). Em relação à celulose microcristalina observou-se a partir das análises termogravimétricas que um alto grau de funcionalização foi obtido (81% m/m) desencadeando uma considerável mudança na estrutura cristalina após incorporação do líquido iônico. As porcentagens de impregnação na matriz polimérica variaram de acordo com as características físico-químicas de cada fármaco, sendo a indometacina o fármaco que obteve a maior taxa de adsorção e de liberação no meio. No que tange os testes cinéticos de liberação, o perfil que melhor se adequa para todos os fármacos foi obtido em pH 7,4, uma vez que se observou a possibilidade de a matriz sofrer hidrólise em meio ácido em virtude da quebra da ligação Si-O. Tendo em vista o caráter inovador do trabalho, os resultados obtidos abre uma grande variedade de oportunidades tecnológicas.

Palavras-chave: Liberação Controlada, Celulose, Eritromicina, Cimetidina, Naproxeno, Indometacina, Losartan Líquido Iônico.

ABSTRACT

Studies involving controlled drug delivery systems have been the object of study in several areas, with the main objective of controlling the time and concentration of the drug in the body. Among the many advantages of these systems, stands out the efficiency of the continuous maintenance of the active principle at therapeutic levels, reduction of the side effects, besides the reduction of the number of dosages. The present work refers to obtaining a drug release device based on microcrystalline cellulose chemically modified by ionic liquids and subsequent incorporation of ionic drugs (Losartan, Cimetidine, Indomethacin, Erythromycin and Naproxen). To evaluate the drug release profile, two different biological media were simulated that depict the physiological pH and stomach pH respectively. The percent release was evaluated as a function of the accumulated concentration versus time and the samples were quantified by UV-Visible Spectroscopy. To characterize the modified material, we used thermogravimetric analysis (Tg), Infrared Region Absorption Spectroscopy (IR), Dynamic Light Scattering and Zeta Potential (DLS), Elemental Analysis (CHN), X-ray Diffraction (XRD) and Nuclear Magnetic Resonance solid (CPMAS NMR). In relation to the microcrystalline cellulose, it was observed by the thermogravimetric analysis that a high degree of functionalization was obtained (81% m / m), triggering a considerable change in the crystalline structure after incorporation of the ionic liquid. The percentages of ionic drugs incorporated in the polymer matrix varied according to the physicochemical characteristics of each drug, indomethacin being the drug that obtained the highest rate of adsorption and release in the medium. Regarding the kinetic release tests, the profile that best suits all drugs was obtained at pH 7.4, since it was observed that the matrix could undergo hydrolysis in acid medium due to the breakdown of Si-O bond . In view of the innovative nature of the work, the results obtained open a wide variety of technological opportunities.

Keywords: Controlled Release, Cellulose, Erythromycin, Cimetidine, Naproxen, Indomethacin, Losartan, Ionic Liquid.

1- INTRODUÇÃO

Os fármacos de uma maneira geral ao serem administrados são primeiramente absorvidos e distribuídos nos tecidos, sendo posteriormente metabolizados e excretados. Contudo, apenas uma pequena fração chega ao local de ação destinado, tendo em vista que parte do fármaco é perdido nos processos de metabolização e excreção. Assim sendo, sistemas que visam controlar de forma sistemática a liberação do fármaco em seu sítio alvo contribuem de forma significativa para o efeito terapêutico desejado e menores perdas, ao passo que são direcionados a um local específico (SILVA, 2004).

Dentre as inúmeras formas de se liberar um fármaco de maneira contínua em seu sítio específico de ação encontram-se os sistemas matriciais que representam uma infinidade de possibilidades para o aperfeiçoamento dos sistemas de liberação (LYRA et al 2007).

Estes sistemas formados por matrizes podem ser classificados quanto ao tipo como monolítico ou de reservatório e atuam entregando o princípio ativo por difusão, intumescimento ou erosão (LYRA et al 2007). É notório destacar que propriedades referentes a estrutura da matriz, a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados são cruciais para entender o comportamento da matriz quando esta se encontra em contato com os fluidos biológicos simulados.

O desenvolvimento de um sistema de liberação controlada envolve integração de diversos fatores que juntos conduzirão a efetividade do sistema matriz. Portanto se faz necessário reconhecer as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco, bem como as vias de administração possíveis, e impreterivelmente as propriedades do material base do sistema de liberação controlada.

A obtenção de um sistema carreador de fármacos baseado em polímeros naturais biocompatíveis vem sendo alvo de uma gama de estudos nas mais diversas áreas. A modificação química destes polímeros através da utilização de líquidos iônicos vem sendo uma arma poderosa para nortear diversas pesquisas. Tais estudos tem se mostrado promissores e de grande impacto, uma vez que os testes referentes a liberação controlada já foram iniciados e os resultados obtidos demonstram relevante significância (FRADE, *et al*, 2009).

Os líquidos iônicos (LI) por sua vez, são formados por pares iônicos, aos quais tanto os cátions quanto os ânions podem ser modificados química e estruturalmente gerando uma série de produtos com características físico-químicas bastante distintas (WASSERCHEID, WELTON, 2002; WASSERCHEID, KEIM, 2000).

Estas moléculas são inovadoras e extremamente versáteis, tendo em vista que são capazes de alterar a carga e a forma das nanopartículas dos polímeros. As alterações desencadeadas na superfície dos polímeros pelos LI propicia a elaboração de um sistema capaz de carrear o fármaco e liberá-lo de maneira controlada e por tempos prolongados no sítio alvo de ação.

Em relação aos polímeros naturais, é importante destacar que uma característica fundamental é a biocompatibilidade, uma vez que se trata de mecanismos de liberação que vão atuar no interior do organismo humano. Portanto, não devem ser tóxicos para as células e tecidos e sua degradação implica em excreção pelo próprio corpo. A celulose assim como a sílica são exemplos de polímeros naturais que exibem um perfil de compatibilidade com os meios biológicos simulados sendo muito utilizados como matrizes em liberação de fármacos.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1- LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos representam uma importante classe de compostos que tem despertado notável interesse, principalmente no que tange suas propriedades e suas diferentes aplicabilidades nas mais diversas áreas. Embora não se tenha uma definição concisa acerca do significado dos líquidos iônicos (LI), o termo mais comumente utilizado e aplicado para denominar tais compostos são “sais fundidos”, aos quais possuem temperatura de fusão abaixo do ponto de ebulição da água. Os LI são, portanto estruturas extremamente versáteis formados por pares iônicos, que uma vez modificados química e estruturalmente geram uma gama surpreendente de produtos com propriedades distintas (WASSERCHEID, WELTON, 2008).

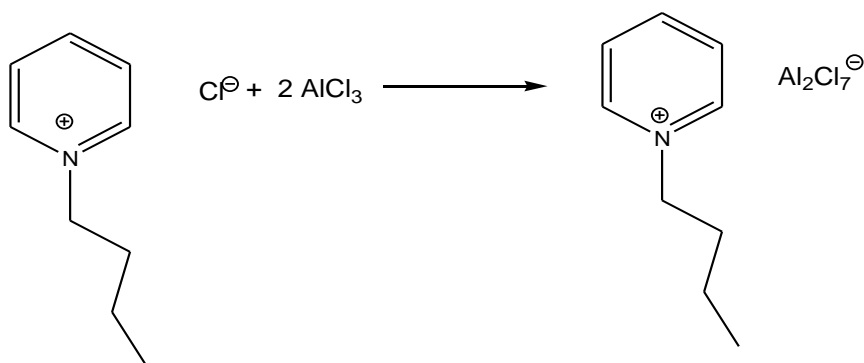
Em linhas gerais, qualquer composto que apresente estrutura cristalina iônica e que se apresente em estado líquido (fundido) define a princípio um líquido iônico ou um sal fundido, embora haja distinção entre os dois termos, conforme discutido na literatura. Esta definição abrange compostos orgânicos como o cloreto de tetrabutílfosfônio (p.f. 80°C) além de combinações organominerais como a mistura de cloreto de trietilamônio e cloreto de cobre, 1:1 (p.f. 25°C) (DUPONT, SOUZA, SUAREZ, 2000).

Contudo, mediante aos estudos evidenciados em literatura, parece existir um consenso entre os pesquisadores acerca do termo “líquidos iônicos”, que denota somente aqueles compostos que apresentam temperatura de fusão inferior a 100 °C e baixa viscosidade. Esta classificação os distingue dos sais fundidos, tendo em vista que estes últimos apresentam pontos de fusão mais elevados quando comparados com os LI (WASSERCHEID, WELTON, 2002; WASSERCHEID, KEIM, 2000; SEDDON, 1997).

A primeira evidência da descoberta dos líquidos iônicos foi descrita por Paul Walden em 1914, a partir da síntese de nitrato de etilamônio, um sal de LI, à temperatura ambiente, obtido através da adição de ácido nítrico concentrado a etilamina que apresentava ponto de fusão de 12°C. No final da década de 1948, o primeiro líquido iônico foi desenvolvido por Huarley e Wier, a partir de íons cloroaluminatos, com finalidade eletroquímica. A figura 1 explicita a reação ocorrida,

decorrente da mistura de cloreto de alquilpiridíneo e tricloreto de alumínio (WASSERSCHEID, KEIM 2000).

Figura 1: Mistura de cloreto de butilpiridíneo e AlCl_3 com p.f.= - 40 °C (Adaptado de WASSERSCHEID, KEIM 2000).



No decorrer das últimas décadas, pesquisas envolvendo líquidos iônicos atraíram atenção de diversos campos, em especial as áreas relacionadas a biotecnologia, química, engenharia de materiais e bioquímica (PATEL, LEE, 2012). Recentemente sua aplicabilidade vem abrangendo novos âmbitos, mostrando-se promissoras nas áreas de sistema de liberação controlada de fármacos e biomédica. Tais estudos envolvendo testes de liberação controlada, atividade biológica, bem como aplicação em produtos farmacêuticos e medicamentos já foram iniciados e os resultados encontrados tem demonstrado relevante significância (FRADE, et al, 2009).

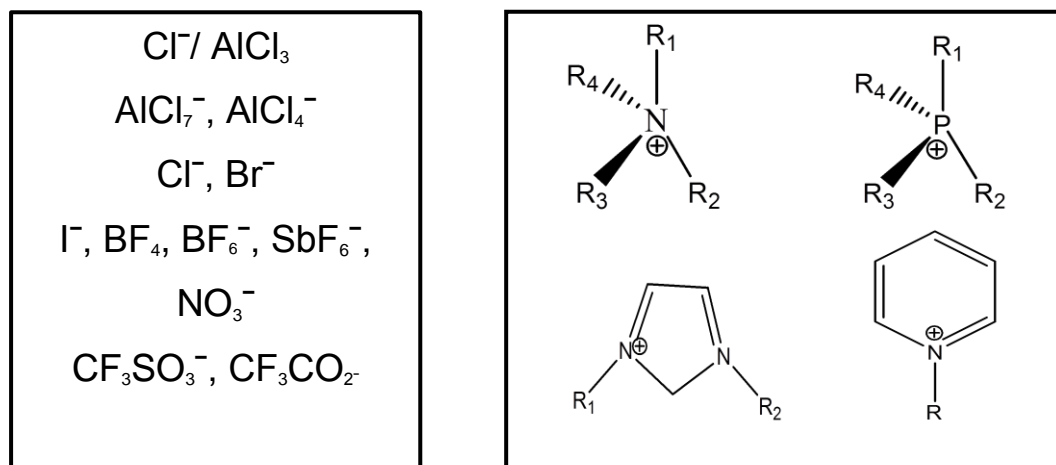
Devido ao grande impacto e a progressiva popularidade na comunidade científica e com base na vasta diversidade de produtos originados a partir dos líquidos iônicos, estes são aplicados com diversas finalidades a destacar: solventes, eletrólitos, células solares, catálise, lubrificantes, dentre outras. (HALLET, WELTON, 2011; KUANG *et al* 2011; KOEL, 2005).

No que se refere à sua utilidade como solvente, os LI são denominados solventes verdes (não voláteis), tendo em vista que apresentam baixa pressão de vapor, mesmo em elevadas temperaturas. Esta característica propicia um excelente benefício ao meio ambiente, ao passo que solventes orgânicos frequentemente utilizados pela indústria representam uma parcela importante na produção de resíduos potencialmente tóxicos, em decorrência da sua considerável volatilidade.

Por conseguinte, o desenvolvimento de solventes alternativos (solventes verdes) para substituir os convencionais tem sido objeto de estudo de inúmeros pesquisadores e representam um futuro promissor principalmente porque contribuem para amenizar os impactos ambientais (PATEL, LEE, 2012; LENARDÃO et al 2003).

Como mencionado anteriormente, os líquidos iônicos são formados por pares de íons, no qual um cátion e um ânion podem ser combinados (Figura 2). Esta combinação é responsável pelas diferentes propriedades físicas e químicas dos LIs, decorrente principalmente de variações na estrutura iônica dos mesmos (WASSERCHEID, WELTON, 2002; WASSERCHEID, KEIM, 2000). É válido ainda, ressaltar que as propriedades dos pares iônicos que compõe os LIs são susceptíveis á modificações de forma individualizada, ou seja, de forma independente, criando por conseguinte diferentes designs e remodelamentos de materiais e solventes. (TANG, BAKER, ZHAO, 2012).

Figura 2: Exemplos de ânions e cátions utilizados para a formação de líquidos iônicos



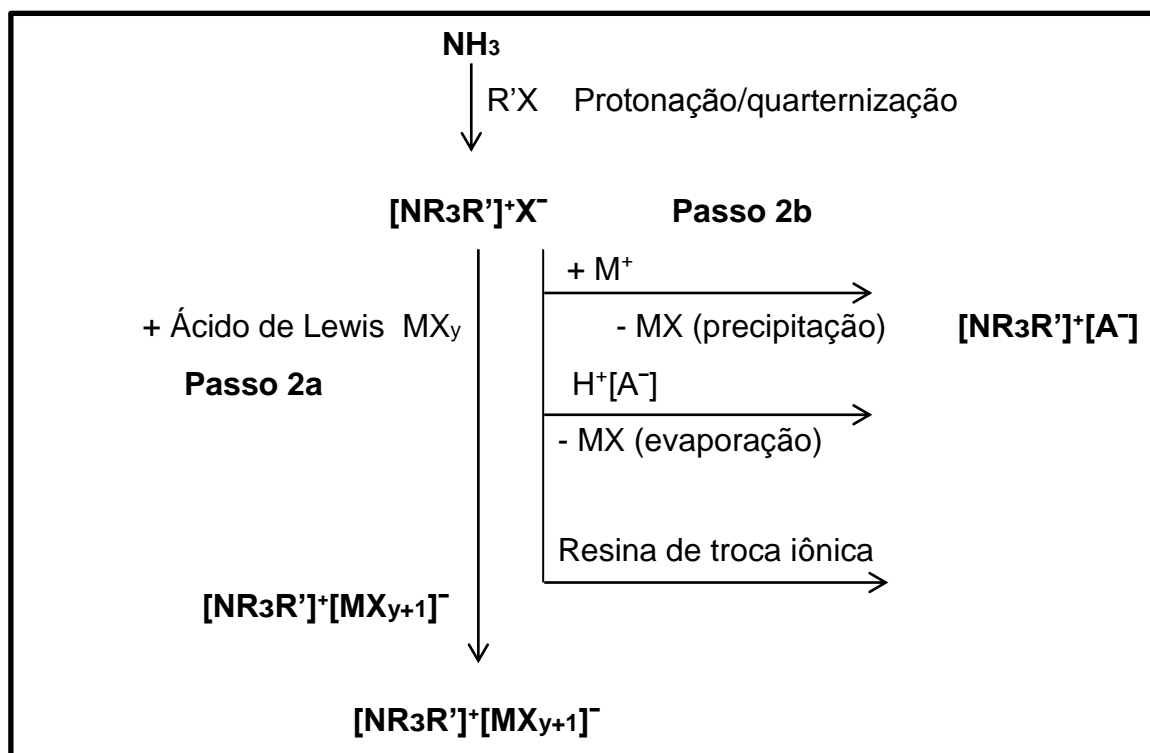
Fonte: Próprio Autor

Dentre os inúmeros líquidos iônicos conhecidos e estudados, os sais de amônio quaternário são aqueles mais notáveis e que exibem um largo espectro de aplicações e propriedades, uma vez que possuem uma série de características que os tornam bastante atraentes. Assim sendo, destacam-se algumas particularidades, como ampla escala de composições líquidas à temperatura ambiente, elevada

estabilidade, tanto a nível químico quanto térmico, além de uma pressão de vapor ínfima. (DUPONT, SOUZA, SUAREZ, 2002).

No que tange os processos inerentes à preparação dos líquidos iônicos, desde a primeira obtenção em 1914 por Walden, os passos iniciais continuam basicamente inalterados. A etapa introdutória consiste em protonação ou quarternização de uma amina ou fosfina, no intuito de formar um cátion. (WASSERCHEID, WELTON, 2002; WASSERCHEID, KEIM, 2000). A segunda fase está relacionada com a não formação do ânion almejado ou quando este se apresenta em uma forma bastante instável, após a reação de quarternização. Deste modo, para contornar tal situação, outras reações subsequentes são realizadas, e incluem: reação do haleto do cátion orgânico com o ácido de Lewis (passo 2a) ou através de metátese entre os ânions (passo 2b) (WASSERCHEID, KEIM, 2000). O esquema 3 demonstra as reações supracitadas.

Figura 3: Passos utilizados na preparação dos líquidos iônicos utilizando como exemplo um sal de amônio (Adaptado de WASSERCHEID, KEIM, 2000).



2.2- CELULOSE

Em meados do século XIX pesquisas inerentes à estrutura química da celulose começaram a se desenvolver especialmente na Europa. Estudos realizados pelo químico e pesquisador francês Anselme Payen permitiram a elucidação da fórmula molecular deste polímero através da técnica de análise elementar no ano de 1838. O estudo desenvolvido compreendia o tratamento de tecidos vegetais com ácido ou amônia e posterior extração com solventes etanólicos, éter e água. Esta análise culminou no descobrimento da fórmula empírica $(C_6H_{10}O_5)_n$, que a partir de reações de hidrólise dá origem a unidades estruturais de glicose. (PAYEN, 1983)

Antes mesmo da descoberta deste constituinte glicosídico nas estruturas vegetais, a celulose já era utilizada desde a antiguidade como fonte de energia em diversas civilizações, além de estar presente no fabrico de roupas e nos materiais de construção. Especialmente no antigo Egito observa-se a aplicação da celulose para a confecção dos papiros, marco representativo na cultura da humanidade, responsável por ser instrumento de progresso entre os povos (KLEMM et al.,2005).

Atualmente a celulose pode ser considerada uma fonte imensurável de matéria-prima para o desenvolvimento de novos artigos, particularmente no que tange os produtos biocompatíveis, devido principalmente a certas características, que conferem a este polímero orgânico infundável aplicabilidade (KLEMM et al.,2005). Por conseguinte, estudos envolvendo celulose avançaram consideravelmente nas últimas décadas, especialmente por ser um material abundante e que apresenta característica renovável (CIOLACU et al.,2011).

A celulose (Figura 4) é um homopolissacarídeo de ocorrência natural que se apresenta como polímero linear de alto peso molecular, composto essencialmente por unidades de D-Glucose interligadas por ligações glicosídicas do tipo β -(1 \rightarrow 4), possuindo uma estrutura integrada e organizada, além de exibir certa cristalinidade. A ligação O-glicosídica é formada através da reação entre um grupamento OH de um açúcar com o carbono anomérico de outro açúcar (SJÖSTRÖM, 1981; SOLOMONS; FRYHLE, 1996).

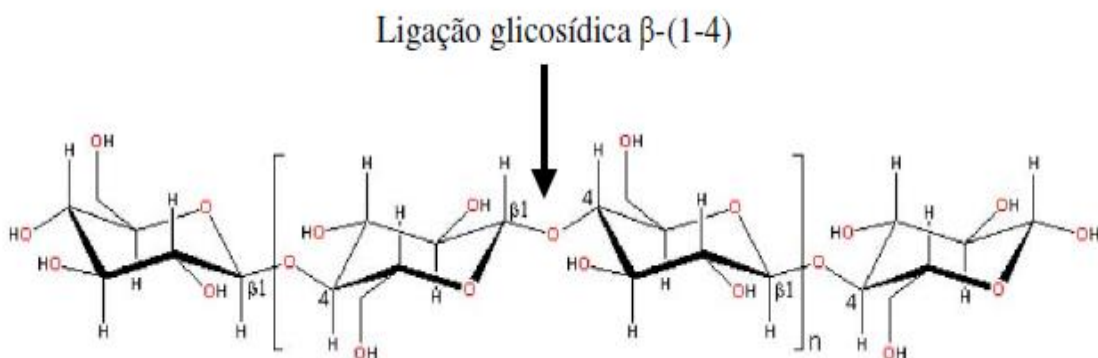
A estrutura molecular confere à celulose propriedades características, a destacar: quiralidade, degradabilidade, insolubilidade em água e na maioria dos solventes orgânicos, além de ser insolúvel em ácidos e álcalis em temperatura ambiente (SJÖSTRÖM, 1981; GOMEZ, 1985). Parte deste fato deve-se

principalmente aos grupos OH que são os principais responsáveis pelo comportamento físico e químico da celulose, visto que são capazes de formar ligações de hidrogênio intercadeias e intracadeias, além de influenciar no grau de polimerização, gerando diferentes estruturas (KADLA, GILBERT, 2000; ZUGENMAIER, 2001).

As ligações intercadeias ocorrem entre grupamentos OH de moléculas adjacentes, formando estruturas supramoleculares, enquanto que as ligações intracadeias conferem rigidez estrutural às cadeias unitárias de celulose, ao passo que as ligações de hidrogênio entre os grupos - OH são estabelecidas entre as próprias unidades glicosídicas da molécula (FENGEL, WEGENER, 1983).

No que tange sua estrutura supramolecular a celulose exibe diferentes domínios, especialmente em virtude do arranjo molecular existente, conferindo, portanto, características específicas para a molécula. Algumas áreas são altamente cristalinas e se encontram estabilizadas graças às numerosas ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. Em contrapartida regiões amorfas e menos ordenadas também estão presentes representando uma orientação aleatória (FAN, GHARPURAY, LEE, 1987).

Figura 4: Fórmula molecular da celulose



Fonte: (SOLOMONS, 1996)

O índice de cristalinidade (IC) expresso normalmente em porcentagem é o parâmetro utilizado para estabelecer a proporção entre a parte cristalina e os domínios amorfos das cadeias de celulose. Nas regiões cristalinas observa-se um

padrão geométrico que se estende repetidamente nos eixos principais, denominados eixos cristalográficos, formando o volume total do cristal (SOUZA, BORSALI, 2004). É válido ainda ressaltar que o grau de cristalinidade e a orientação dos domínios impactam sobre propriedades mecânicas das fibras de celulose (CHANZY et al.,1990; IYER et al.,1991; HU, HSIEH,2001).

A reatividade da celulose é conduzida por sua estrutura química e física (D'ALMEIDA, 1981). As unidades de repetição da celulose apresentam em sua estrutura três hidroxilas disponíveis para reação, na qual a acessibilidade do reagente irá interferir diretamente na modificação química. A interação e a reatividade dos grupos OH nas reações heterogêneas é fruto da quebra das ligações de hidrogênio ou pela interação com o meio reacional - (inchamento). Entretanto o tipo de reação heterogênea é regido pelo controle da ativação do polímero, o que permite uma síntese efetiva de produtos derivados com padrões de substituição passível de reprodução e com graus de reação satisfatórios (CIOLACU et al.,2011).

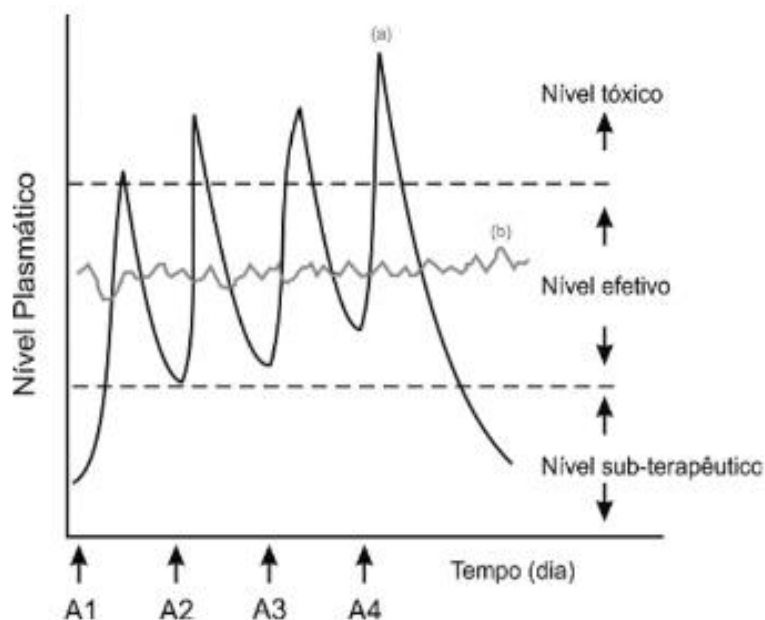
2.3- SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

2.3.1- Sistema Convencional

Os métodos convencionais de administração de fármacos são elaborados para que sejam sistemas efetivos capazes de liberar o princípio ativo em seu sítio de ação de forma rápida e imediata. Nas formas convencionais observa-se que o perfil farmacocinético é acompanhado de um aumento da concentração do ativo na corrente sanguínea, atingindo um pico máximo de liberação subsequente e em sequência declina (Figura 5) (AUTON 2005; AZEVEDO et al 2005).

Este mecanismo resulta em uma dependência direta das doses administradas para que os níveis plasmáticos desejáveis e terapêuticos sejam atingidos. Este aspecto pode implicar negativamente se a dose efetiva estiver próxima da dose tóxica e se o fármaco estiver acumulando no organismo exercendo efeitos indesejáveis (AZEVEDO et. al 2005).

Figura 5: Comparativo das variações de concentrações de fármacos administrados por métodos convencionais de múltiplas doses (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A, a administração do fármaco (LYRA et.al .,2007)



Embora os métodos convencionais de administração de fármacos sejam amplamente difundidos e utilizados no âmbito farmacêutico, observa-se que alguns impasses necessitam ser contornados para que haja um maior benefício terapêutico para o paciente. Essas limitações estão relacionadas à necessidade de doses repetidas, a possíveis chances de toxicidade e o retardamento do efeito, além de uma biodisponibilidade variável (RIBEIRO et al.,2012).

Por conseguinte, pesquisas correspondentes à busca de novos métodos que visem maximizar os benefícios terapêuticos em termos de comodidade para o paciente tem tido notável crescimento, especialmente nas áreas que englobam a Farmácia e a Medicina e no que tange os sistemas de liberação controlada de fármacos.

2.3.2- Sistemas de Liberação Controlada

Sistemas envolvendo formas farmacêuticas de liberação controlada representam metodologias capazes de liberar de maneira prolongada e por longos períodos de tempo o princípio ativo no organismo. Este mecanismo requer

administrações menos frequentes em relação as formas convencionais, representando vantagens terapêuticas imensuráveis, além da manutenção contínua do fármaco em níveis plasmáticos desejáveis (LYRA et.al. 2007).

Os infindáveis benefícios envolvendo estes sistemas de liberação controlada estão intimamente ligados á aderência do paciente ao tratamento e a parâmetros farmacológicos atingidos. É notório destacar que o menor número de doses propicia ao paciente uma maior comodidade na administração e conseqüentemente este fato impacta positivamente na adesão ao tratamento. Além disso, uma vez que as doses estão reduzidas, um menor número de efeitos adversos pode ser evitado (VENDRUSCOLO et.al 2005; CHAVANPATI et.al, 2006).

No que toca os aspectos farmacológicos o sistema de liberação controlada apresenta-se benéfico, tendo em vista que contribui de maneira significativa para manter o nível terapêutico, com oscilações mínimas, fazendo com que níveis tóxicos e sub terapêuticos não sejam alcançados. Somado a este fato, impede que efeitos colaterais e sistêmicos sejam desencadeados, além de fornecer uma maior segurança na utilização de fármacos que possuem elevada potência (VENDRUSCOLO et.al, 2005; CHAVANPATI et.al, 2006).

Todavia, apesar de possuir vantagens, os sistemas de liberação controlada exibem algumas limitações inerentes aos fármacos que porventura podem utilizados e aos possíveis efeitos irreversíveis. Fármacos que exibem dentre as características farmacocinéticas, baixo tempo de meia-vida, dificuldades de absorção no trato gastro- intestinal (TGI), velocidade lenta de eliminação ou são muito potentes representam um impasse para este tipo de sistema. Ademais, existe uma impossibilidade de interromper o efeito terapêutico de modo imediato em caso de intoxicação ou intolerância (DAS, DAS; 2003).

Os fármacos que se adequam a este sistema consistem naqueles que apresentam absorção em doses ínfimas e que exibem absorção uniforme no TGI. Destaque também para os fármacos que possuem margem de segurança larga, onde as doses mínimas não são extremamente letais, além da utilização de fármacos em doenças crônicas ao invés de agudas (VENDRUSCOLO et.al 2005).

2.4- MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Atualmente, numerosos mecanismos vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de viabilizar e regular o acesso e a disponibilidade de um fármaco no seu local alvo de ação. Estes métodos englobam tanto métodos físico-químicos como os mecânicos e químicos, sendo estes aplicados tanto as formas farmacêuticas convencionais ou a dispositivos inéditos de liberação controlada (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

Os dispositivos de liberação controlada de fármacos e as formulações farmacêuticas envolvendo este tipo de mecanismo utilizam artifícios químicos ou físicos para propiciar uma liberação lenta e contínua da dose terapêutica em níveis plasmáticos seguros. A criação de metodologias envolvendo barreiras, como revestimentos, microencapsulação, incorporação do fármaco em matrizes poliméricas ou compostas de cera, ou ainda a utilização de bombas osmóticas e ligação química a resinas de permuta iônica são exemplos dos mais diferentes recursos aplicáveis para que o princípio ativo alcance o órgão alvo de ação (COLLETT, MORETON, 2005).

O processo de liberação de substâncias ativas incorporados em uma matriz polimérica pode acontecer a partir de três mecanismos substancialmente importantes, sendo eles: difusão, erosão ou intumescimento. A predominância destes mecanismos dependerá impreterivelmente das propriedades do polímero utilizado (LOPES et.al 2005).

A transferência individualizada de moléculas através de um movimento molecular randomizado seguindo um gradiente de concentração exprime o processo de difusão nas matrizes poliméricas (MARTINS, 1993). Este tipo de processo ocorre na maioria das vezes nas regiões amorfas do polímero, onde as cadeias encontram-se organizadas de forma aleatória, já que as regiões cristalinas se encontram estabilizadas pelas inúmeras ligações de hidrogênio (MEIER, 2004).

O mecanismo de erosão da matriz compreende a fragmentação das cadeias poliméricas através das reações químicas que ocorrem quando esta entra em contato com os fluidos biológicos, liberando o fármaco no meio externo. Atrelado a este processo nota-se que uma vez que o dispositivo sofrerá degradação, não será necessário qualquer tipo de intervenção cirúrgica para sua posterior retirada, representando uma grande vantagem (EVANGELISTA, 1998).

Já os sistemas de liberação controlada por intumescimento são aqueles em que a matriz absorve água a partir de poros existentes no sistema matricial quando esta se encontra em contato com o meio de dissolução ou com o fluido gastrointestinal aquoso simulado. Com base neste mecanismo, ao penetrar o interior das cadeias a água atinge regiões mais densas do polímero, onde há elevado número de ligações de hidrogênio que mantém a estabilidade da rede cristalina. Assim sendo, ao preencher os espaços existentes entre as cadeias poliméricas uma maior desagregação a nível estrutural acontece promovendo conseqüentemente a separação do polímero, resultando posteriormente em um processo de erosão (LOPES et.al. 2005).

Inúmeros trabalhos experimentais e teóricos descritos na literatura buscaram elucidar as cinéticas de liberação envolvendo sistemas poliméricos através de tratamentos matemáticos (Lee, Kim, 1991; Hariharan et al., 1994; Colombo et al., 1996, Ferrero et al., 2000; Kiil, Dam-Johansen, 2003). A utilização de modelos matemáticos representa um parâmetro de notável relevância para o desenvolvimento de dispositivos farmacêuticos de liberação controlada. Tais modelos contribuem de maneira significativa para simular o efeito dos parâmetros previamente delineados, viabilizando o desenvolvimento de novos produtos, além de reduzir o número de experimentos, tendo em vista que traçam o perfil adequado de liberação (SIEPMANN, PEPPAS, 2012).

O primeiro modelo desenvolvido e bastante representativo no âmbito que envolve as cinéticas de liberação controlada *in vitro* corresponde ao modelo matemático proposto pelos estudiosos e pesquisadores Siepmann e Peppas (Equação 1), ao qual considera o tamanho e a forma geométrica das matrizes poliméricas para se determinar a taxa de liberação do princípio ativo. É designado por cinética de ordem zero, pautando-se na liberação lenta do fármaco através de matrizes que não se desintegram. A expressão abaixo corresponde ao modelo supracitado (LOPES et. al 2005).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 t + b \quad \text{Equação 1}$$

Onde M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t e M_∞ designa a quantidade total do fármaco liberado em um tempo infinito que deverá equivaler à quantidade total do fármaco incorporado ao sistema polimérico no tempo zero.. Frequentemente observa-se que a quantidade inicial de fármaco liberado no meio é resultado de um processo de liberação imediata (“burst effect”) conduzida ou pela presença do fármaco na superfície do sistema matricial ou por alterações estruturais do sistema, culminando em uma liberação rápida do princípio ativo, seguida de uma liberação mais lenta. As preparações que se destinam a transportar princípios ativos conforme um sistema de liberação controlada idealmente deve apresentar um perfil de liberação de ordem zero, no qual a velocidade de difusão do fármaco do interior para o exterior da matriz deverá ser menor que a velocidade de dissolução, propiciando assim a formação de uma solução saturada capaz de permitir a constante cedência do fármaco no meio. Entretanto este perfil ideal de liberação na prática é de difícil obtenção e o modelo matemático ainda apresenta uma série de limitações em virtude de poucos ajustes realizados (LOPES et. al 2005).

Outro modelo bastante difundido é o tratamento matemático desenvolvido por Korsmeyer et al. (Equação 2) utilizado para descrever a liberação da substância ativa quando o mecanismo envolvido se refere a uma combinação de processos difusionais (difusão regida pela lei de Fick) e pelo transporte não Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas. (Ritger, Peppas, 1987).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^N + b \quad \text{Equação 2}$$

Esta equação correlaciona a velocidade de liberação e o tempo, onde K é uma constante cinética que leva em consideração as características estruturais e geométricas do sistema e n representa o expoente de liberação, que de acordo com o valor numérico assumido caracteriza o mecanismo de liberação. É utilizada na maioria dos casos para interpretar e esclarecer processos de liberação que não estão bem elucidados ou que resultam de processos independentes, por exemplo: transportes que envolvam as leis de difusão Fick e ou por consequência de fenômenos que correspondem ao inchamento e relaxamento do gel (expansão

dinâmica). Neste último caso, há um estado de transição da matriz onde há presença de um estado semi-rígido e de outro mais flexível. Esses dois parâmetros citados devem ser levados em consideração para descrever este tipo de processo de liberação controlada (LOPES et. al 2005).

Como é um modelo que leva em consideração a forma geométrica utilizada na preparação, os valores de n são de suma importância para interpretar e caracterizar o mecanismo de liberação. Assim sendo, como o cilindro é a forma geométrica mais comumente encontrada nos comprimidos, quando n iguala a 0,45 o principal mecanismo que controla o sistema é a difusão Fickiana clássica (Pura). Já quando n assume valores referentes a 0,89 a equação corresponde a uma cinética de ordem zero, onde o mecanismo de transporte se pauta no intumescimento do polímero, resultando em um relaxamento da matriz ou liberação por erosão. Valores compreendidos entre a faixa apresentada ($0,45 < n < 0,89$) indicam uma condição anômala de transporte, sendo, portanto, considerada uma combinação dos dois princípios: difusão Fick e transporte de inchamento e relaxamento do polímero (LOPES et. al 2005).

Atualmente distintos modelos matemáticos já foram criados com o intuito de explicar com maior clareza os aspectos inerentes à cinética envolvendo os sistemas matriciais de liberação controlada. Alguns princípios destes modelos estão resumidamente descritos na sequência.

Lei de Fick

Esta equação (Equação 3) é aplicada quando o único mecanismo de liberação é a difusão fickiniana. Onde as variáveis dQ / dt expressam a velocidade ao atravessar a membrana; D é o coeficiente de difusão; S representa a superfície de contato entre a solução e a membrana; C é a diferença entre a concentração do fármaco entre as duas interfaces da membrana e e indica a espessura da membrana.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DS\Delta C}{e} \quad \text{Equação 3}$$

Modelo de Higuchi

Este modelo matemático descreve a velocidade de liberação controlada de fármacos através da fração de massa liberada no meio, onde K_H é a constante de liberação que exprime as características da formulação. O processo de difusão proposto por Higuchi segue os princípios da lei de Fick, dependendo da raiz quadrada do tempo. Não se aplica em sistemas que possuem a capacidade de intumescimento, representando limitações em seu uso.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kh \sqrt{t} + b \quad \text{Equação 4}$$

Modelo Peppas e Sahlin

Modelo que expressa a difusão fickiniana (primeiro termo da equação) levando em consideração os efeitos do relaxamento e do intumescimento da matriz polimérica (segundo termo da equação), onde m configura-se o expoente para cinética de liberação.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad \text{Equação 5}$$

2.5- SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS ENVOLVENDO A ATUAÇÃO DOS LÍQUIDOS IÔNICOS E SISTEMAS MATRICIAIS

Novos sistemas envolvendo liberação controlada de fármacos vêm sendo desenvolvidos no mercado e tem representado um importante ganho em termos de benefício do paciente e ao desenvolvimento de tecnologias. Tais sistemas visam uma promoção do efeito terapêutico do fármaco, ao passo que contribuem para minimização dos efeitos potencialmente tóxicos ao organismo humano e a maximização dos benefícios clínicos (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

A obtenção de um sistema carreador de fármacos baseado em polímeros naturais biocompatíveis juntamente com os líquidos iônicos vem sendo alvo de uma gama de estudos nas mais diversas áreas. Tais estudos tem se mostrado promissores e de grande impacto, uma vez que os testes referentes à liberação controlada demonstram relevante significância. (FRADE, *et al*, 2009).

Com efeito, os processos de liberação controlada de fármacos envolvendo sistemas carreadores naturais biocompatíveis implica em uma associação, que seja capaz de desempenhar *in vitro* o controle pré-determinado da taxa de liberação do fármaco, bem como conduzi-lo até seu destino.

As crescentes pesquisas envolvendo sistemas de liberação, em especial os líquidos iônicos se devem principalmente a busca por descobertas de novas vias de administração de fármacos já conhecidos, assim como melhora na eficiência no mecanismo de ação dos mesmos, no que diz respeito ao direcionamento a alvos específicos e ao maior tempo de permanência na circulação. (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013). Por conseguinte, o Brasil vem despertando um mercado potencial para esta classe de moléculas, atraindo atenção de grupos de pesquisas internacionais e empresas, representando cerca de 2/3 de patentes registradas em território nacional (SPEZIALI, SINISTERRA, 2015).

Neste âmbito é válido destacar que as propriedades biológicas dos líquidos iônicos representam importância ímpar, principalmente no que tange sua aplicabilidade nos sistemas carreadores de fármacos. Inicialmente os líquidos iônicos foram vastamente estudados a fim de substituir solventes voláteis no setor químico, em especial na área de química orgânica. No entanto, suas aplicações pela indústria farmacêutica vão além da sua utilidade como solvente em meios reacionais, ao passo que a indústria vem explorando sua utilização em processos biológicos (MALHOTRA, 2010).

Em função de sua abrangente atividade biológica, os líquidos iônicos têm despertado interesse para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Os principais campos envolvendo o emprego dos líquidos iônicos compreende sua utilização como componentes de sistemas de administração de fármacos, além de também participar da síntese destes fármacos como elementos complementares (EGOROVA, GORDEEV, ANANIKOV, 2017).

Diversas metodologias existentes são empregadas para contornar problemas pertinentes à ineficiência do efeito terapêutico e que conseqüentemente melhoram

as formulações dos medicamentos. Os líquidos iônicos atuam modificando química e estruturalmente os sistemas matriciais, auxiliando a resolver impasses como o polimorfismo exibido pelos fármacos, além de contribuir para o direcionamento de fármacos. Por ser um campo de pesquisa totalmente inovador, a utilização dos líquidos iônicos vêm sendo uma alternativa valiosa para auxiliar a resolver questões referentes à inefetividade terapêutica (EGOROVA, GORDEEV, ANANIKOV, 2017).

No que tange esta aplicação de sistemas matriciais para o desenvolvimento de mecanismos de liberação controlada *in vitro* é necessário que haja uma seleção de um agente apropriado e apto para liberar o fármaco de forma controlada, no sítio correto, na dose propícia e no tempo requerido (COLOMBO et al 1996 ; CUNLIFFE, KIRBY, ALEXANDER, 2005).

Nestes tipos de sistemas de liberação envolvendo matrizes o uso de polímeros é uma opção extremamente interessante, tendo em vista a versatilidade, eficácia, o baixo custo além do fato de que a produção não carece de equipamentos nem técnicas sofisticadas. Embora a simplicidade no preparo, estes sistemas também apresentam desvantagens, especialmente no que diz respeito à liberação repentina do fármaco por um colapso da matriz acarretando consequências potencialmente desastrosas e comprometedoras para a saúde do paciente. Estudos desenvolvidos por Mehuys et al (2005) aponta que a erosão das matrizes pode eventualmente sofrer interferência de alimentos provenientes da dieta ocasionados pelas forças mecânicas decorrentes da motilidade do TGI (LIGÓRIO et al 2003).

Atualmente existem diferentes tipos de matrizes (minerais, hidrofílicas, inertes, lipídicas e biodegradáveis não lipídicas) que diferem entre si pelo modo de ação, sejam eles por intumescimento, difusão ou bio-erosão (LYRA et al 2007).

No caso das matrizes inertes, o tipo de sistema é monolítico e a liberação controlada do fármaco é ditada pela difusão no meio. Este tipo de sistema tem atraído notável interesse, principalmente porque este sistema matricial corresponde a incorporação do fármaco ao polímero inerte que apresenta insolubilidade nos fluidos gastrointestinais. Alguns materiais como etilcelulose, celulose microcristalina, poliamida, copolímeros de metacrilato e fosfatos de cálcio têm sido amplamente utilizados para o desenvolvimento deste sistema matricial inerte (LYRA et al 2007).

Diversos polímeros biodegradáveis e biocompatíveis disponíveis no mercado, como a celulose microcristalina tem sido utilizados como componentes importantes na composição de matrizes inertes que serão utilizadas posteriormente

para o desenvolvimento de novos mecanismos de liberação controlada de fármacos (LIGÓRIO et al 2003).

A grande vantagem da utilização destes polímeros na formação de sistemas matriciais está na aptidão dos mesmos em controlar a taxa de liberação do princípio ativo sem a necessidade da retirada da matriz após a liberação do fármaco. Além disso, outra característica relevante que merece considerável atenção é que estas matrizes inertes que utilizam polímeros exibem solubilidade somente em pH neutro, não sendo, portanto, solúvel em pH ácido (LIGÓRIO et al 2003).

Com efeito, os sistemas matriciais envolvendo polímeros naturais e líquidos iônicos detêm de grande vantagem frente aos sistemas carreadores de fármacos já conhecidos, por possuir uma ampla eficiência em alterar a carga e a forma de nanopartículas de polímeros como a celulose por exemplo. As alterações desencadeadas na superfície dos polímeros pelos líquidos iônicos propiciam a elaboração de um sistema capaz de carrear o fármaco e liberá-lo de maneira controlada e por tempos prolongados, tendo em vista que uma mudança significativa no padrão de cristalinidade dos polímeros pode ser observada contribuindo para que haja uma maior taxa de impregnação de fármacos impactando consequentemente em uma maior liberação do fármaco no meio.

Em suma, convém salientar que a importância dos líquidos iônicos frente ao seu arsenal infindável de propriedades acarreta em crescente desenvolvimento tecnológico, principalmente nas áreas que compreende a biotecnologia, a farmacêutica e química. Somado a este fato a utilização de matrizes poliméricas para a aplicação em sistemas carreadores de fármacos envolvendo polímeros naturais biocompatíveis também representa um progresso considerável no âmbito técnico-científico. Assim sendo, a demanda por novas tecnologias relacionadas à administração de fármacos especialmente os já conhecidos é um ponto almejado pelas indústrias, tendo em vista o grande benefício terapêutico do paciente e ganhos em termos econômicos e financeiros para a empresa.

2.6- FÁRMACOS

De acordo com os dados do Ministério da Saúde as principais doenças crônicas não transmissíveis são multifatoriais e envolvem doenças cardiovasculares

associadas especialmente à hipertensão, neoplasias, doenças respiratórias, além do diabetes mellitus e doenças relacionadas a dores articulares.

O crescente número de doenças crônicas que acometem a sociedade desperta possibilidades para o desenvolvimento de mecanismos que tragam uma maior comodidade para os pacientes, tendo em vista que na maioria dos casos o uso desta medicação torna-se necessária por longos períodos de tempo, estendendo-se por vezes até o fim da vida.

Reconhecendo a importância dos medicamentos que atuam nestas patologias, a escolha do fármaco modelo assim como os demais se refere especialmente a busca por alternativas que visam controlar a liberação do fármaco no organismo, permitindo um menor número de doses no decorrer do dia.

Na literatura é possível observar estudos que já utilizam os fármacos deste trabalho para atuação em sistemas de liberação controlada usando outras matrizes de liberação. No trabalho de LOPES, et al. (2014) observa-se o uso de indometacina, naproxeno, cimetidina e eritromicina para incorporação em copolímero graftizado PMMA-g-PEG.

2.6.1- Losartana Potássica

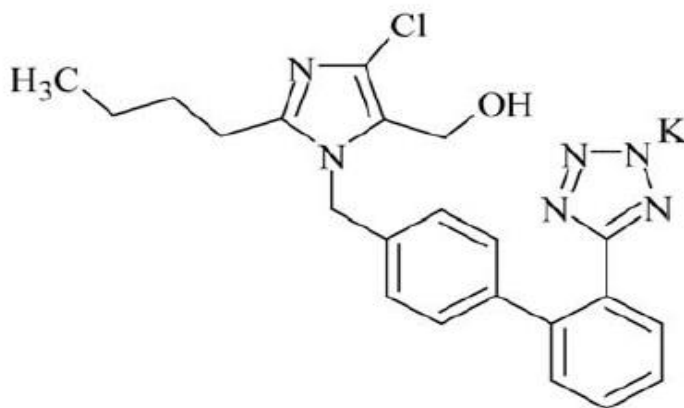
Denominado como 2-n-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1-((2'- (1H-tetrazol-5-il) (bifenil-4-il) metil) imidazol, o losartan(Figura 6) é comercializado como um sal de potássio e está no mercado sob a forma farmacêutica de comprimidos (LASTRA et al, 2003)

É um sólido de coloração branca ou levemente amarelado que apresenta fórmula química igual a $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, correspondendo ao peso molecular de 461g/mol. Exibe ótima solubilidade em água ($3,3 \text{ mg.ml}^{-1}$ em pH 7,8) e etanol, sendo praticamente insolúvel em acetato de etila e clorofórmio. Além disso, o ponto de fusão está entre $183,5 \text{ }^\circ\text{C}$ e $184,5 \text{ }^\circ\text{C}$ e apresenta um pK_a igual 4,9 (LASTRA et al, 2003; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

É um forte anti-hipertensivo, não peptídico e exerce seu efeito a partir do bloqueio dos receptores de angiotensina II de maneira seletiva e específica (LASTRA et al, 2003). Este mecanismo de ação compreende a inibição dos receptores AT1 de angiotensina II (BRA-II), que se configura um vasoconstritor

extremamente potente formado pela angiotensina I e pela enzima conversora de angiotensina (BARREIRO; FRAGA, 2001).

Figura 6: Fórmula estrutural da Losartana Potássica (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).



A hipertensão arterial corresponde um problema de saúde pública de cunho multifatorial e está intimamente ligada aos hábitos de vida e aos fatores constitucionais e ambientais. Os fatores constitucionais representam a idade, o sexo e também os fatores genéticos (histórico familiar e raça), enquanto que os fatores ambientais compreendem especialmente a ingestão demasiada de sal, alimentos ricos em gorduras, tabagismo, além de fatores relacionados à classe social e ao trabalho (SIMÃO, 2005).

Fármacos que estão incluídos na classe dos bloqueadores dos receptores de AT1 de angiotensina II têm sido amplamente utilizados e o consumo aumentou significativamente nos últimos anos em virtude do fato de que são bastante eficazes no controle da pressão arterial, além de proteger os órgãos-alvo, apresentar baixa incidência de efeitos adversos, alta seletividade, tolerabilidade e a comodidade de administração apenas uma vez ao dia (CONLIN, 2001)

2.6.2- Naproxeno

O naproxeno (Figura 7) quimicamente denominado ácido S-2-(6-metóxi-2-naftil) propiônico é um potente anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que apresenta

atividades analgésicas e antipiréticas. Contudo, sua administração por via oral acarreta efeitos indesejáveis, especialmente em nível gastrointestinal. Por conseguinte, diferentes metodologias envolvendo a administração deste fármaco vêm sendo desenvolvidas com o intuito de contornar esse impasse (AMARAL, 1997).

Seu mecanismo de ação se relaciona com inibição não seletiva de uma cascata enzimática que se forma partir da ativação da enzima Fosfolipase A_2 em resposta a diferentes estímulos, culminando na hidrólise dos fosfolipídios de membrana. Uma vez hidrolisados, estes liberam ácido araquidônico, que é um substrato crucial para duas vias enzimáticas importantes: ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LOX). Pela via da COX é formada a prostaglandina (PG) H_2 que estimulará a formação de novas prostaglandinas e tromboxano A_2 que são mediadores da resposta inflamatória. Já pela via da LOX originará os leucotrienos e lipoxinas (BATLOUNI, 2010).

Duas isoformas da enzima ciclo-oxigenase foram elucidadas em 1991, sendo estas designadas por COX 1 e COX 2. A primeira é constitutiva, e exibe intensa atividade citoprotetora da mucosa gástrica, sendo essencial para manutenção dos processos fisiológicos normais do organismo, enquanto que a segunda é induzida apenas nas inflamações. O efeito do Naproxeno sobre essas duas vias acarreta a inibição de prostaglandinas presentes na mucosa gastrointestinal, contribuindo para o desenvolvimento de úlcera gástrica e sangramento (BATLOUNI, 2010).

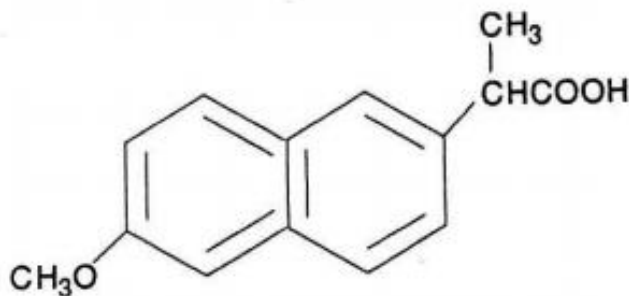
O naproxeno é um pó cristalino de cor branca que apresenta sabor amargo e exibe pouco cheiro, sendo este comercializado enantiomericamente puro, tendo em vista que o estereoisômero R acarreta hepatotoxicidade. (AMARAL, 1997).

A fórmula molecular do naproxeno é $C_{14}H_{14}O_3$, condizente com a massa molecular correspondente a 230,3 g/mol. Em relação a suas características físico-químicas possui pK_a de 4,2 a 25°C e exibe boa solubilidade em álcool, clorofórmio, metanol, acetona e lipídios, sendo praticamente insolúvel em água. Em pH baixo este composto se apresenta pouco solúvel, com coeficiente de partição a pH 7 entre 1,4 e 1,8, conferindo ao naproxeno um caráter lipofílico (PEREIRA, 2009 ; AMARAL, 1997).

A administração por via oral do naproxeno representa uma biodisponibilidade de cerca de 90%, onde os picos plasmáticos são atingidos entre

2-3 horas após a ingestão. Embora este composto também seja administrado pelas vias cutânea e retal, os picos de administração são atingidos mais lentamente quando comparados com a via oral (GOODMAN, 2012).

Figura 7: Fórmula estrutural do Naproxeno (AMARAL, 1997)



A maior desvantagem atrelada ao uso do naproxeno pela via oral é a irritação gastrointestinal provocada, que traz ao paciente um maior desconforto e efeitos colaterais indesejáveis. Desta forma, novos estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de contornar estes problemas, visando uma forma de tornar a administração deste fármaco mais cômoda e eficiente.

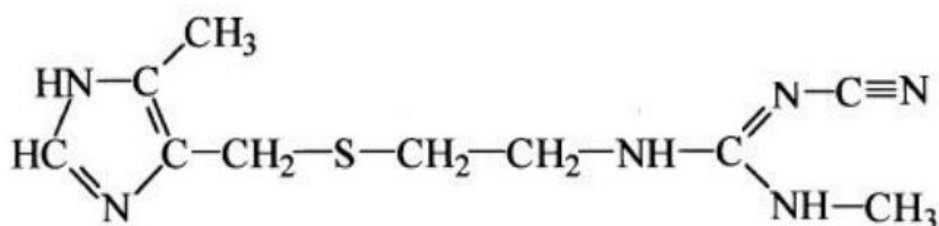
2.6.3- Cimetidina

A cimetidina (Figura 8) é um antagonista dos receptores H₂ utilizado frequentemente em situações em que a inibição da secreção gástrica é benéfica, como nos casos de úlceras gástricas e duodenais. O mecanismo de ação deste fármaco se relaciona com a redução da pepsina, uma enzima proteolítica presente no suco gástrico, além de competir pelo sítio ativo dos receptores de H₂, impedindo a ligação da histamina nas células parietais (JANTRATID et al., 2006).

A cimetidina ou N-ciano-N'-metil-N''-[2-([(5-metil-1-Himidazol-4-il)-metil]-tio)-etil]-guanidina é uma base fraca, levemente solúvel em água. Apresenta um coeficiente de partição etanol /água (Log P) 2,5 em pH 9,2 e um pK_a em torno de 6,80 e 6,93. Assim sendo, sua forma ionizada está presente em partes no trato gastrointestinal superior (JANTRATID et al., 2006).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, a cimetidina apresenta-se como um pó branco ou quase branco, solúvel em etanol e praticamente insolúvel em cloreto de metileno e em éter etílico. A faixa de fusão do fármaco está compreendida entre 139°C e 144°C.

Figura 8: Fórmula estrutural da cimetidina (HEGEDUS, GORGOG, 1985)



É categorizada como fármaco pertencente à Classe 3 da Classificação Biofarmacêutica, (Tabela 1) exibindo portanto alta solubilidade, onde a relação dose/solubilidade é de 133 (WAGH, PATEL, 2010). Contudo a cimetidina apresenta baixa permeabilidade já que se trata de um fármaco hidrofílico, sendo este transportado através das membranas plasmáticas pela via paracelular. Este último fato contribui para que a permeação in vitro da cimetidina seja uma etapa limitante para absorção (JANTRATID et al., 2006).

Tabela 1: Tabela de Classificação Biofarmacêutica

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

2.6.4- Eritromicina

A eritromicina (Figura 9) é um antibiótico macrolídeo originado da cepa *Streptomyces erythreus*, que contém em sua estrutura molecular um grande anel

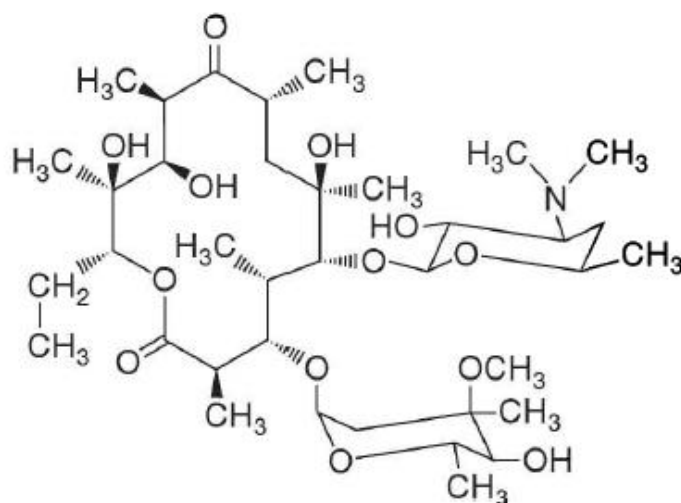
lactônico de muitos membros (14 membros) ao qual se liga um ou mais açúcares desóxi. Descoberta em 1952 por McGuire este fármaco mostrou-se extremamente eficaz contra infecções causadas por cocos gram-positivos (GOODMAN, 1996; SCHEINFELD et al, 2003; RESENDE, 2004).

O mecanismo de ação da eritromicina decorre de uma interferência na síntese proteica dos microorganismos susceptíveis, através de uma ligação irreversível do fármaco a subunidade 50S dos ribossomos da bactéria, impedindo que as reações de transpeptidase aconteçam, inibindo conseqüentemente a síntese proteica, impossibilitando o crescimento celular.

Em relação a atividade e seu espectro de ação, a eritromicina pode ser considerada bacteriostática, embora seja observado que em altas concentrações esta possa ser bactericida contra microorganismos sensíveis. No que tange seu espectro de ação, este antibiótico é mais eficaz *in vitro* contra cocos gram-positivos e bacilos, sendo ativo também contra alguns cocos gram-negativos, espiroquetas, clamídias, riquetsias e micoplasmas (SCHEINFELD at al, 2003; SOTIRO, 2007; GOODMAN, 2012).

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, a eritromicina é um pó cristalino, branco, praticamente insolúvel em água e solúvel em etanol, acetona e clorofórmio. A temperatura de fusão do fármaco está entre 135°C a 138°C, onde se observa decomposição do composto.

Figura 9: Fórmula estrutural da Eritromicina (GOODMAN, 2012)

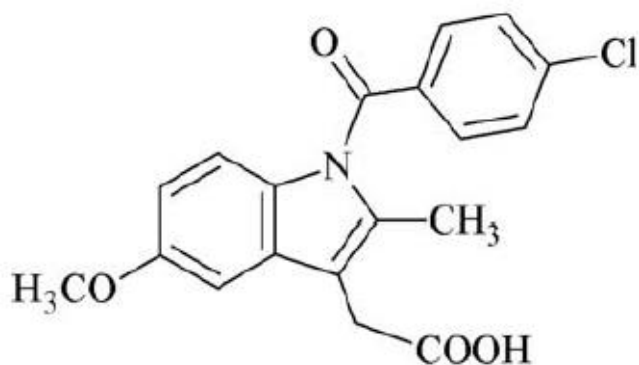


O antibiótico em questão pode ser encontrado como base livre ou na forma de sal (estearato) ou ésteres (estolato e etilsuccinato), sendo que as duas últimas formas constituem formas latentes da eritromicina (SOTIRO, 2007). A eritromicina base é inativada pelo ácido gástrico presente no estômago e por esta razão deve ser administrada na forma de comprimidos com revestimento entérico, que vão se dissolver no duodeno (GOODMAN, 2012).

2.6.5 – Indometacina

A indometacina (Figura 10) é um anti-inflamatório pertencente à classe dos não esteroides, derivado do ácido indoloacético. Introduzida no mercado no ano de 1963 este fármaco é indicado principalmente para o tratamento de artrite reumatoide moderada a grave, dor aguda de ombro, osteoartrite, dentre outras patologias. Assim como o Naproxeno, atua através da inibição da ciclo-oxigenase, diminuindo a produção das prostaglandinas que são mediadores de processos inflamatórios no organismo (GOODMAN, 2012).

Figura 10: Fórmula estrutural indometacina (Farmacopeia Brasileira 5ª Ed)



Quimicamente denominada como ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-acético e com a fórmula química C₁₉H₁₆ClNO₄, esta substância apresenta-se como um pó cristalino branco ou amarelo e exibe polimorfismo. É praticamente insolúvel em água e pouco solúvel em etanol, clorofórmio e éter etílico e a faixa de fusão compreendem temperaturas entre 158°C e 162°C (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5º Ed).

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral

Obter partículas de celulose (polímero natural biocompatível) modificada em sua superfície com líquidos iônicos e impregnadas com fármacos modelo para obtenção de um sistema matricial de liberação controlada.

3.2- Objetivos específicos

- Preparar e caracterizar os carreadores baseados em celulose e modificados com os líquidos iônicos utilizando as técnicas:
 - Análise Termogravimétrica
 - Difração de Raios-X
 - Análise Elementar CHN
 - Espectroscopia na região do infravermelho
 - Ressonância Magnética Nuclear em estado sólido
 - Potencial zeta/ Dispersão de luz dinâmica
- Incorporar fármacos iônicos nas matrizes
- Determinar o perfil de liberação controlada *in vitro* das moléculas incorporadas nas matrizes funcionalizadas por meio da técnica de espectroscopia UV-Vis.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1- MATERIAIS

N-metilimidazol e 3-cloropropiltrimetoxissilano foram adquiridos da Aldrich; celulose microcristalina Microcel® MC-122 Blanver Ltda, São Paulo, Brasil (tamanho médio de partícula 100 mm, teor de umidade <3%, Mw ~ 36 kDa, número n de repetição de monômero: n = 220) foi fornecida pela Blanver; clorofórmio, acetona, éter dietílico, diclorometano e hidróxido de sódio foram obtidos da Vetec; fármacos utilizados: losartan, naproxeno, indometacina, cimetidina e eritromicina foram fornecidos através da empresa Drogamed- Farmácia de Manipulação de Ouro Preto; PBS (solução tampão fosfato) pH 7,4 e SGF (fluido gástrico simulado) pH 3,0 foram preparados conforme descrito na literatura (Marques, Loebenberg, & Almukainzi, 2011).

4.2- CARACTERIZAÇÃO

Os materiais derivados da modificação química da celulose microcristalina foram caracterizados por técnicas físico-químicas, a fim de evidenciar as alterações na estrutura cristalina do polímero a partir da utilização do líquido iônico.

As análises realizadas compreendem a utilização de técnicas termogravimétricas, análise elementar - CHN, espectroscopia na região do infravermelho, dispersão de luz dinâmica (DLS) e potencial zeta, espectrometria de ressonância magnética nuclear, além da análise DRX.

4.2.1- Análise Termogravimétrica

A análise termogravimétrica pode ser definida como um processo que compreende a variação da massa da amostra em função da temperatura. É um processo contínuo que envolve o aquecimento ou o resfriamento do material, a uma velocidade pré-determinada, sendo que para sistemas poliméricos a operação mais utilizada é a programação de aquecimento. O resultado é expresso através de um

gráfico que correlaciona no eixo da abcissa a temperatura/tempo e na ordenada o percentual de massa perdida ou ganha (LUCAS et. al., 2001).

Quando submetidos a um tratamento térmico, os polímeros podem exibir mudanças de comportamento, especialmente no que tange modificações em termos estruturais, marcados principalmente por quebra de ligações químicas das cadeias principais e laterais, culminando em um ganho ou perda de massa em relação a temperatura (LUCAS et. al., 2001).

A análise termogravimétrica foi realizada no Laboratório de Encapsulamento Molecular do Departamento de Química da UFMG(LEMB/ Dq/ UFMG), utilizando um equipamento Mettler Toledo - TgA / DSC1 Star.

4.2.2- Análise Elementar - CHN

A técnica de análise elementar é um procedimento que tem por finalidade detectar os elementos químicos presentes em uma substância, assim como definir a proporção entre esses elementos. Baseado no método de Pregl- Dumas, as amostras são sujeitas à combustão e através dos gases desprendidos a partir da decomposição, torna-se possível determinar a composição percentual em massa dos elementos.

A análise elementar- CHN das amostras referentes ao material polimérico modificado e a celulose microcristalina pura foram feitas em duplicatas utilizando um analisador Perkin Elmer, Elementar Analyzer 2400 Series II pelo Laboratório de Encapsulamento Molecular do Departamento de Química da UFMG (LEMB/ Dq/ UFMG).

4.2.3- Espectroscopia na região do infravermelho

Com o intuito de identificar funções químicas características dos materiais de partida e verificar comparativamente as alterações ocorridas nas moléculas após o processo de incorporação do líquido iônico, a espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi realizada.

As amostras foram compactadas para obtenção de pastilhas de KBr. Os espectros no infravermelho foram obtidos utilizando um equipamento Perkin Elmer FTIR BX, na região entre 400 a 4000 cm^{-1} a partir da vibração dos grupos funcionais quando

estes absorvem energia. A análise foi realizada no Laboratório de Encapsulamento Molecular do Departamento de Química da UFMG (LEMB/ Dq/ UFMG).

4.2.4- DLS / Potencial Zeta

Dispersão de luz dinâmica (DLS) e potencial zeta foram medidos usando um equipamento Malvern Zetasizer Nano ZS. Prepararam-se amostras para DLS sonicando-as durante 5 minutos utilizando uma sonda de ultra-sson Sonics Vibra Cell. Para realização da técnica utilizou-se os equipamentos do Laboratório de Encapsulamento Molecular do Departamento de Química da UFMG (LEMB/ Dq/ UFMG).

4.2.5- Ressonância magnética nuclear em estado sólido

A análise de ressonância magnética nuclear em estado sólido - ^{13}C foi feita pela Central Analítica do Instituto de Química da UFRGS utilizando um espectrofotômetro VNMR5 Varian, 125,70 MHz com 12000 pulsos.

4.2.6- Análise DRX

Para a análise de DRX utilizou-se um difratômetro de Raios-X Shimadzu XRD-7000 com um tubo de cobre com velocidade de varredura 0.05 a 25 graus/mim, raio de 200 mm a 275 mm e potência de 3KW.

A técnica de Difração de Raios X é amplamente utilizada e extremamente útil como ferramenta de análise qualitativa de estruturas cristalinas e filmes em multicamadas (TAVARES, 1997).

A análise foi realizada no Laboratório de Encapsulamento Molecular do Departamento de Química da UFMG (LEMB/ Dq/ UFMG).

4.2.7- Espectrofotometria UV-Vis

Para a construção das curvas de calibração e a quantificação do percentual de liberação, utilizou-se um Espectrofotômetro UV-Visível Evolution 60S- Thermo Fisher presente no Laboratório de Líquidos Iônicos Suportados (SILTLAB) – UFOP.

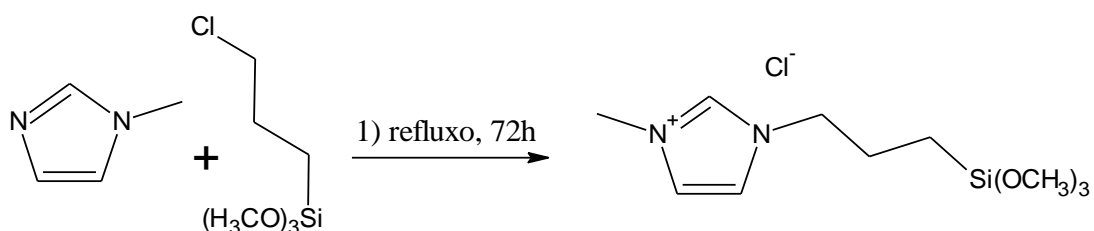
4.3- METODOLOGIA

4.3.1- Síntese do Líquido Iônico [(MeO)₃Sipmim][Cl]

O processo de obtenção do líquido iônico foi realizado com base no trabalho de Safari & Zarnegar (2013) onde a primeira etapa encontra-se representada no esquema 1 .

A reação de síntese se processou a partir de 34,1 mmol de N-metilimidazol (2,7 mL) e de 34 mmol de 3-cloropropiltrimetoxissilano (6,2 mL) para a formação do cloreto de 1 - (trimetoxissililpropil) - 3 – metilimidazólio. Assim sendo, em um balão de fundo redondo tri-tubulado sob atmosfera de argônio foram adicionados os reagentes supracitados nas proporções estabelecidas. A mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa a 100 °C em um sistema de refluxo por 72 horas. O produto resultante foi utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

Esquema 1: Síntese do Líquido Iônico



4.3.2- Funcionalização da celulose microcristalina a partir do [(MeO)₃Sipmim][Cl]- (Celulose[(MeO)₃Sipmim][Cl])

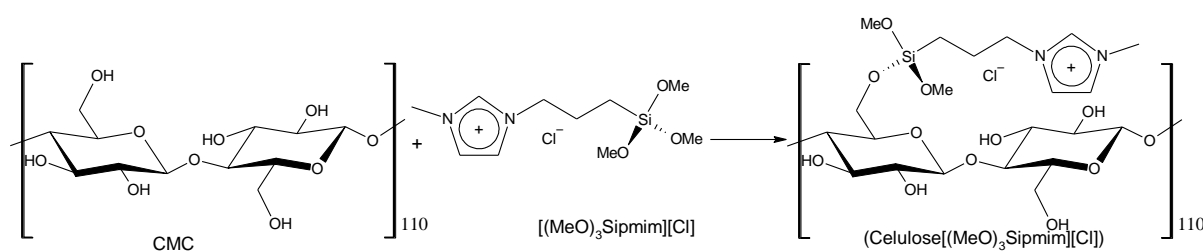
No que tange a funcionalização da celulose microcristalina (CMC), foram adicionados em um balão de fundo redondo 1,98g de CMC, que corresponde aproximadamente 12,3 mmol de monômero de celulose, juntamente com o líquido iônico previamente obtido na etapa anterior.

A mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa por cerca de sessenta minutos a 100°C. Decorrido este tempo, a mistura se transformou em um

gel de alta viscosidade (gel iônico) impedindo a agitação. Para contornar este impasse tornou-se necessário inserir no sistema reacional um solvente para auxiliar o movimento. Dada esta necessidade, o balão de reação foi então retirado do aquecimento sendo deixado em temperatura ambiente por cerca de 2 horas para que o solvente fosse adicionado. Desta forma, 40 mL de diclorometano foram adicionados com auxílio de uma seringa e a reação permaneceu por mais 72 horas em uma temperatura de 90°C. Após este período, os sólidos foram filtrados e lavados com clorofórmio, acetona e éter dietílico respectivamente. O produto obtido em questão permaneceu em estufa por 24 horas a 50 °C até a completa secagem.

O esquema 2 representa o processo de funcionalização do polímero através do líquido iônico preparado na etapa anterior.

Esquema 2 : Processo de funcionalização da celulose



4.3.3- Incorporação dos fármacos na matriz polimérica modificada - Preparação dos dispositivos

- Metátese

Partindo do produto funcionalizado na etapa anterior (Celulose [(MeO)₃Sipmim][Cl]) adicionou-se em um balão de reação 1,5429 g deste produto, juntamente com 138 mL de solução de NaOH (0,111 mol /L), sendo este material mantido sob agitação constante por cerca de 2 horas. Decorrido o tempo de troca iônica, filtrou-se o produto sendo este lavado majoritariamente com 300 mL de solução de NaOH (0,111 mol /L) e em seguida com cerca de 250 mL de água. Após este procedimento, o produto foi seco em temperatura ambiente.

- Incorporação dos fármacos

Na sequência e seguindo as proporções estabelecidas conforme demonstra a Tabela 2 abaixo, os fármacos foram colocados em contato com uma solução etanólica 99,8% juntamente com o produto oriundo da metátese, que permaneceu sob agitação por 5 dias (120 horas). Utilizou-se um volume total de 25 ml de etanol para todas as reações.

Tabela 2: Valores referentes as reações de incorporação dos fármacos na matriz de celulose modificada

Fármacos	Massa de fármaco / (g)	Matriz de celulose / (g)
Naproxeno	0,9981	0,1820
Indometacina	1,6479	0,1869
Losartan	0,1834	0,1834
Eritromicina	1,7620	0,0966
Cimetidina	2,0000	0,1850

4.3.4- Experimentos de liberação controlada de fármacos

Dois diferentes meios biológicos foram simulados a fim de avaliar o perfil de liberação controlada dos fármacos com base nas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos mesmos. Portanto, foram preparadas soluções tampão fosfato (pH 7,4) e soluções fluido gástrico (pH 3,0) afim de reproduzir o pH fisiológico do organismo e o pH ácido do estômago respectivamente.

Para os testes iniciais realizados com fármaco modelo (Losartan) foram utilizados os dois meios biológicos propostos (PBS e FGS). Os dados obtidos para este fármaco serviram de norteamento para delinear o perfil de liberação dos demais. Assim sendo para os insumos farmacêuticos ativos naproxeno, cimetidina, eritromicina e indometacina os testes procederam somente em pH fisiológico (7,4).

Por conseguinte, os estudos de liberação *in vitro* foram realizados respeitando a razão de 1mg de fármaco adsorvido por mL de PBS (solução tampão fosfato) pH 7,4 ou SGF (fluido gástrico simulado) pH 3,0. O volume total do sistema para todos os fármacos foi de 5 ml.

A mistura foi mantida a $(37 \pm 1)^\circ \text{C}$ sob agitação magnética. Em intervalos de tempo predeterminados, a mistura de liberação foi centrifugada a 3000 RPM durante 5 minutos onde amostras de 0,5 mL foram retiradas para posteriormente serem analisadas espectrofotometricamente. Após cada nova retirada de alíquota do sistema para análise, a mesma proporção de meio fresco foi devidamente repostada.

As curvas de calibração foram traçadas mediante a uma varredura para detecção do comprimento de onda máximo de cada fármaco, conforme demonstra a tabela 3. O percentual de liberação foi obtido através de medições em espectrofotômetro UV-Visível.

Tabela 3: Comprimento de onda máximo em nanômetros dos fármacos utilizados

FÁRMACO	COMPRIMENTO DE ONDA MÁXIMO (nm)
Naproxeno	230
Indometacina	230
Losartan	241
Eritromicina	205
Cimetidina	220

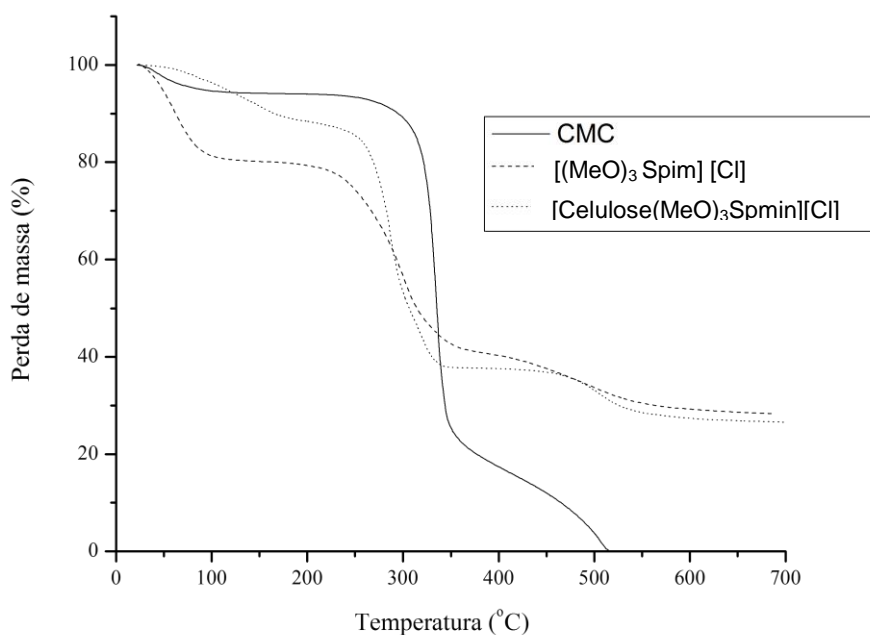
5- RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- CARACTERIZAÇÃO

5.1.1- Análise Termogravimétrica

A figura 11 representa comparativamente as curvas termogravimétricas para o cloreto de 1- (trimetoxissililpropil)-3-metilimidazólio- $(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$, celulose microcristalina (CMC) e seu derivado (Celulose $(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$).

Figura 11: Análise Termogravimétrica da celulose microcristalina e celulose modificada utilizando líquido iônico



Com base na curva termogravimétrica comparativa entre as matérias primas e o produto decorrente da funcionalização é possível observar uma menor estabilidade térmica para $[\text{Celulose}(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ em relação à celulose microcristalina e ao líquido iônico. Este fato está intimamente ligado ao maior número de ligações de hidrogênio apresentadas pela celulose microcristalina quando comparada com o produto funcionalizado.

Analisando as curvas $[\text{Celulose}(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ e $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ infere-se que a primeira perda de peso pode estar intimamente ligada à dessorção

de água da matriz [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] devido a característica higroscópica do líquido iônico halogenado.

Uma maior decomposição também é visualizada em uma faixa estreita de temperatura, entre 350 a 360 ° C para a amostra inicial de celulose microcristalina. Em contrapartida, a celulose modificada exibe uma temperatura inicial mais baixa para a decomposição, contudo fornece um alto rendimento de material carbonoso não volátil na pirólise, indicado pelas massas residuais elevadas após a etapa de decomposição em comparação com a celulose pura. É possível constatar através destes dados, que a celulose microcristalina apresenta-se termodinamicamente mais resistente que a modificada em virtude do maior número de ligações de hidrogênio intra e intermolecular. O elevado número de ligações de hidrogênio apresentados pela celulose confere uma linearização da molécula, possibilitando a formação de uma rede cristalina que necessita de uma quantidade mais elevada de energia para ser rompida (KABIR, et. al., 2013). É válido ainda ressaltar que o processo de degradação da celulose envolve processos de despolimerização das cadeias, desidratação e decomposição das unidades glicosídicas que fazem parte da constituição molecular do polímero (SILVÉRIO et. al., 2013).

A partir da análise térmica também foi possível determinar o grau de funcionalização da celulose microcristalina. Entre 200-600 °C observa-se uma perda de 50% do peso para o [(MeO)₃Sipmim][Cl] puro, permanecendo no final apenas o resíduo inerte de SiO₂. Neste mesmo intervalo de temperatura observa-se que se para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] cerca de 61% do peso é perdido indicando 76% m/m de funcionalização.

5.1.2- Técnica de Análise Elementar- CHN

A análise elementar dos elementos Carbono(C), Hidrogênio (H) e Nitrogênio (N) realizada em duplicata para o material [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] modificado e para a celulose microcristalina pura encontra-se representada na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de análise elementar para o material polimérico funcionalizado com líquido iônico em duplicata

Elemento/Massa	CMC		Material Funcionalizado	
	2,22	2,10	3,50	3,50
C	41,63	41,68	33,19	33,49
H	6,14	5,96	6,60	6,45
N	0,23	0,22	6,99	7,10

Com base nos resultados é possível observar a presença de nitrogênio nas amostras de celulose modificada. A partir da detecção deste elemento é possível inferir que houve a funcionalização do polímero, uma vez que o anel imidazólio presente na molécula de líquido iônico possui dois átomos de nitrogênio e a molécula de celulose não possui N em sua estrutura molecular.

Para dectar a porcentagem de funcionalização e a quantidade exata de líquido iônico incorporado na matriz tornou-se necessário realizar a conversão dos valores de teor obtido para cada elemento para mol.

Assim sendo ao calcular o valor em massa para cada elemento, encontrou-se: C: 1,1670 mg ; H: 0,2283 mg e para N: 0,2465 mg. A partir destes valores e seguindo a equação abaixo que correlaciona a quantidade de massa para cada elemento e a massa molar obtiveram-se os valores em mol para os elementos presentes nas amostras modificadas a saber: para o carbono encontrou-se 0,10 mol, para o hidrogênio 0,23 mol e para o nitrogênio um valor igual a 0,02 mol.

$$\text{Quantidade do elemento em mol} = \frac{\text{Massa encontrada para o elemento}}{\text{Massa molar}}$$

Sabendo que cada molécula de líquido iônico possui em sua estrutura um anel imidazólio com dois átomos de nitrogênio é possível inferir que em 3,50 g de amostra estão presentes 0,01 mol de líquido iônico. Normalizando estes valores para 1 g, obteve-se um valor de 2,9 mmol, que significa que em 1g de amostra tem-se 2,9 mmol de líquido iônico incorporado.

Levando ainda em consideração a massa molar do líquido iônico, que corresponde a 280,82 g/mol, tornou-se possível expressar o resultado obtido em termos de porcentagem m/m. Multiplicando o valor em mmol encontrado (2,9 mmol) pela massa molar do LI, obteve-se uma relação de 0,81g de líquido iônico incorporado em 1g de material. Portanto, de acordo com a análise de CHN, o conteúdo de líquido iônico incorporado à matriz de celulose foi de 2,9 mmol por grama de material ou 81% m/m de funcionalização.

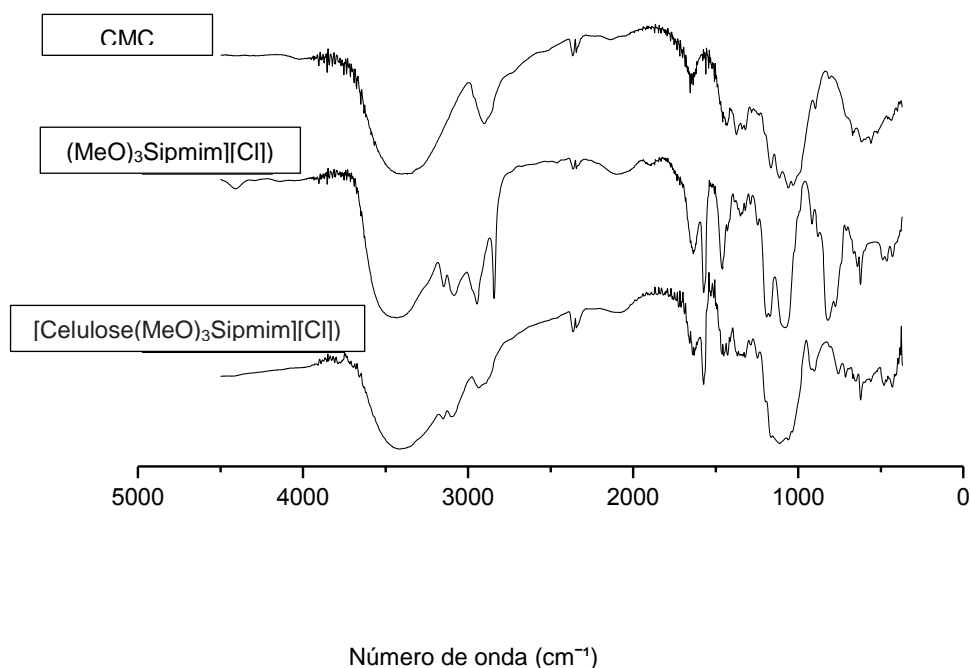
Os dados de funcionalização encontrados pela técnica de análise elementar estão semelhantes com aqueles encontrados pela técnica termogravimétrica, evidenciando, portanto que a celulose microcristalina apresentou um alto grau de funcionalização quando reagida com o líquido iônico.

5.1.3- Espectroscopia no Infravermelho (IV)

A Figura 12 demonstra a análise de espectroscopia na região do infravermelho para a celulose microcristalina (CMC), [(MeO)₃Sipmim][Cl] e [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl]. De forma comparativa, observa-se pela construção dos espectros de IV que modificações ocorreram nas bandas de absorção.

Analisando os espectro no infravermelho referente à [(MeO)₃Sipmim][Cl] mostrados na Figura 12 e sua correlação na Tabela 4, observa-se que as bandas de absorção em 1078 cm⁻¹ e 1084 cm⁻¹ podem estar associados ao estiramento ν CO e à deformação δ OH da celulose. Observa-se ainda que as bandas referentes ao estiramento ν CH de grupos metilênicos e metilas presentes na molécula de celulose em 2902 cm⁻¹ encontram-se presentes no espectro de [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] comprovando portanto a presença da matriz celulósica.

Figura 12: Espectros comparativos no infravermelho para CMC, [(MeO)₃Sipmim][Cl] e [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl].



Comparando as bandas referentes aos estiramentos das ligações C=C, C=N, -N=C Cl^- pertencentes ao líquido iônico com o produto [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] representadas por 1634 cm⁻¹, 1570 cm⁻¹, 2096 cm⁻¹ respectivamente, nota-se que as bandas de absorção encontram-se visivelmente sobrepostas nos dois espectros, indicando que o processo de incorporação do líquido iônico na matriz de celulose tornou-se efetiva.

Somado a este fato também é possível visualizar que as bandas das unidades silano em 1462 cm⁻¹, 822 cm⁻¹ e 776 cm⁻¹ diminuíram e os dois últimos sofreram um deslocamento hipsocrômico de 66 e 62 unidades respectivamente. Estas alterações de sinal indicam claramente uma modificação química nesta parte da molécula de que é responsável pela formação de uma nova ligação covalente entre a celulose microcristalina e o líquido iônico.

Tabela 5: Atribuição das bandas de absorção no infravermelho para CMC, [(MeO)₃Sipmim][Cl] e [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl].

Atribuição	CMC	[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Cl]
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν _{OH}	3368	3400
ν _{CH}	2902	2904
H ₂ O absorção	1654	
δ _{CH2}	1438	
δ _{CH2} , ν _{COO-}	1373	
ν _{C-O} , δ _{OH}	1166	
ν _{CO}	1060	1025
δ _{CH2}	896	
δ _{CH2}	896	
δ _{C-OH}	670	660

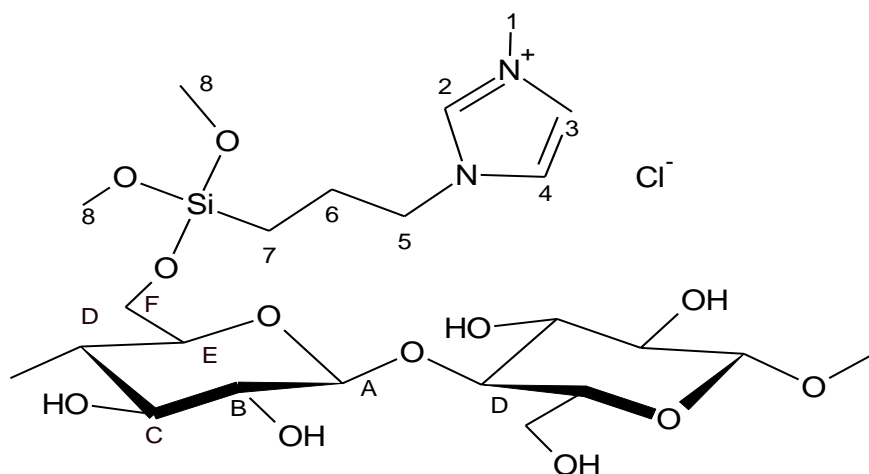
Atribuição	[(MeO) ₃ Sipmim][Cl]	[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Cl]
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν _{-N=C}	3148	3154
ν _{C=C-H}	3086	
ν _{CH}	2946	
ν _{CH3}	2841	
ν _{-N=C} , Cl ⁻	2096	2092
ν _{C=C} , ν _{C=N}	1634	1636
ν _{C=C} , ν _{C=N}	1570	1550
ν _{CH3-O-Si}	1462	1462
ν _{C-N}	1184	Coberto por bandas MCC
ν _{Si-O}	1078	Coberto por bandas MCC
	902	902
	916	922
ν _{Si-O-C}	822	756
	776	714

5.1.4- Análise de Ressonância Magnética Nuclear em fase Sólida

Os espectros de RMN de ^{13}C do estado sólido foram obtidos por um espectrofotômetro VNMRS Varian, 125,70 MHz com 12000 varreduras. Os espectros em questão também foram obtidos a partir da técnica de CP/ MAS, que utiliza polarização cruzada com rotação no ângulo mágico com o intuito de aumentar os sinais de núcleos que possuem baixa razão giromagnética.

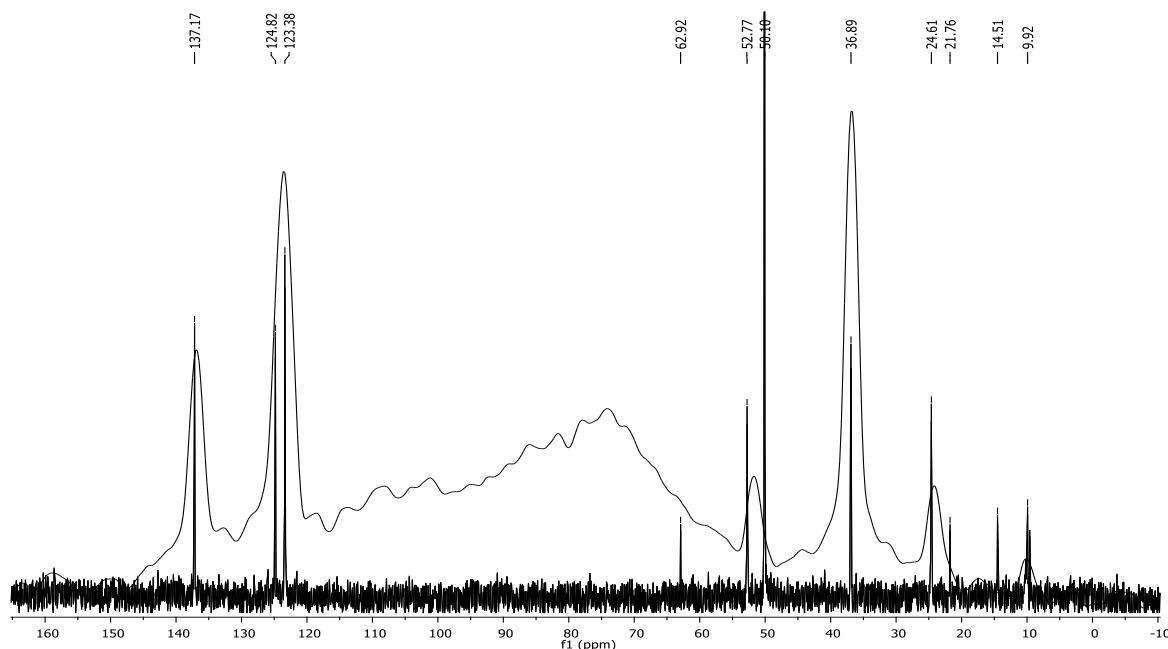
Os sinais de carbono inerentes a celulose do dispositivo de liberação controlada estão representados como letras maiúsculas e os sinais de $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ encontram-se representados como números na mesma Figura 13. Os espectros para $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ e $[\text{Celulose}(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ e seus sinais de correlação ^{13}C estão representados respectivamente na Figura 14

Figura 13: Dispositivo de liberação formado a partir do Líquido Iônico e Celulose



Todos os sinais de carbono presentes na molécula do líquido iônico apareceram no CPMAS RMN ^{13}C . É possível identificar uma região típica para os sinais de carbono oriundos da celulose que se alarga consideravelmente, onde os sinais se fundem em uma larga faixa. Este comportamento realça um alto grau de fase amorfa apresentada pela matriz de celulose após a incorporação do líquido iônico. O baixo grau de cristalinidade pode também ser observado na análise de DRX apresentada posteriormente (Figura 15).

Figura 14: CPMAS / RMN ^{13}C sobreposto para líquido iônico [(MeO) $_3$ Sipmim][Cl] e [Celulose(MeO) $_3$ Sipmim][Cl].



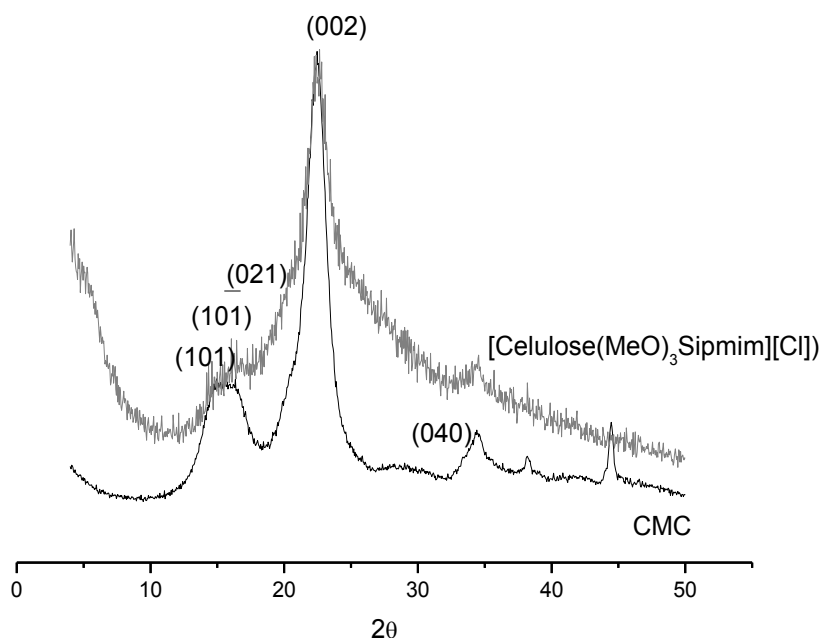
Os sinais atribuídos para [Celulose(MeO) $_3$ Sipmim][Cl] são: RMN ^1H (400 MHz, CDC13) δ H: H1- 3,78 s (3H); H2- 8,62 s (1H); H3 - 7,34 s (1H); H4 - 7,38 s (1H); H5 - 4,09 t (2H, $J_{\text{H6-H5}} = 14$ Hz); H6 - 1,86 quint. (2H, $J_{\text{H5-H6}} = 14$ Hz, $J_{\text{H7-H6}} = 16$ Hz); H7 - 0,53 m (2H); H8 - 3,23 s (9H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDC13) δ C: C1- 36.89; C2-137.17; C3- 123.38; C4- 124.82; C5- 52,77; C6- 24.61; C7-9.92; C8- 50.10.

Picos típicos de CMC nos padrões ^{13}C NMR e DRX podem ser verificados em (Park, Baker, Himmel, Parilla, & Johnson, 2010).

5.1.5- DRX (Difração de Raios X)

Os difratogramas sobrepostos para CMC e [Celulose(MeO) $_3$ Sipmim][Cl] são mostrados na Figura 15. Índices de Miller dos correspondentes planos cristalográficos são representados imediatamente acima dos picos.

Figura 15: Padrão de DRX para celulose microcristalina e [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl]



Com base nos difratogramas acima é possível depreender que o processo de funcionalização da celulose mudou drasticamente sua estrutura cristalina promovendo a quebra das ligações de hidrogênio das unidades D-glicose. O índice de cristalinidade da celulose (IC) foi calculado pelo método DRX peak height descrito por (Park et al., 2010) e (Segal, Creely, Martin, & Conrad, 1959) em seu trabalho.

Seguindo a Equação 6: onde I_{002} e I_{AM} são as intensidades máximas (u.a) do sinal DRX para o plano cristalino (002) a $2\theta = 22,5$ e para a reflexão amorfa a $2\theta = 18,6$ respectivamente.

$$IC = \frac{I_{002} - I_{AM}}{I_{002}} \cdot 100\% \quad \text{Equação 6}$$

Desta forma, para a celulose microcristalina utilizada neste trabalho o IC calculado com base na equação 6 acima representou 90,2% e 67,1% para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl]. Estes valores evidenciam um baixo grau de

crystalinidade para a matriz polimérica modificada quando comparada com a celulose pura.

5.2- RESULTADOS DE INCORPORAÇÃO

A tabela 6 evidencia a incorporação dos fármacos na matriz de celulose modificada com líquido iônico [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl].

O material [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] foi utilizado eficientemente como matriz adsorvente, embora a porcentagem de incorporação na matriz variasse de acordo com o fármaco. Este aspecto está intimamente ligado à estrutura molecular de cada fármaco interferindo, portanto no percentual de incorporação. Assim sendo, observa-se que para fármacos como a eritromicina, que exibe grupos volumosos em sua estrutura, há uma inefetividade da ligação do fármaco com o dispositivo, em decorrência do efeito estérico provocado pelos grupamentos. Este fato culmina em uma menor porcentagem de impregnação, como demonstra os dados para a eritromicina em comparação com os demais.

Para os demais fármacos, com exceção do Naproxeno todos apresentaram um ganho de massa expressivo, com destaque para a Indometacina que adquiriu um ganho de 87%.

Tabela 6: Resultados de incorporação - Ganho relativo de massa obtido nas reações de incorporação na matriz de celulose modificada

Fármacos	Matriz de Celulose(g)	Fármaco (g)	Fármaco Incorporado (g)	Massa Total (g) Celulose + Fármaco	Ganho de Massa (g)	Matriz (mol/ g) %
Indometacina	0,1869	1,6479	1,3693	1,5562	87,9%	2,05
Naproxeno	0,1820	0,9981	0,0888	0,2708	32,7%	0,21
Eritromicina	0,0966	1,7620	0,2584	0,3550	72,7%	0,36
Cimetidina	0,1850	1,1908	0,6268	0,8118	77,2%	1,34
Losartan	0,1834	2,0000	0,8529	1,0363	82,3%	0,99

*Losartan protonado foi usado para experimentos de adsorção em vez do comercial Losartanato de potássio.

5.2.1 - Dispersão Dinâmica de Luz (DLS) / Potencial Zeta

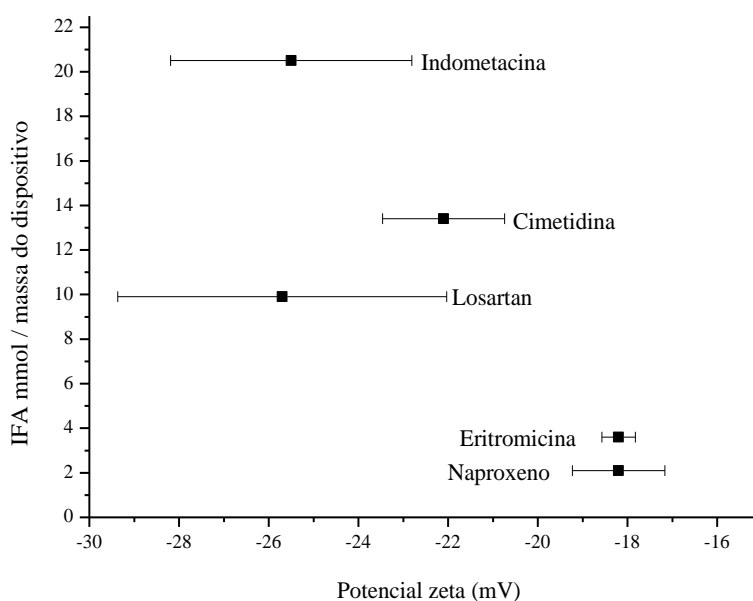
O potencial Zeta da matéria prima (celulose microcristalina), da celulose modificada, juntamente com os insumos farmacêuticos utilizados para o desenvolvimento dos dispositivos de liberação controlada se encontram representados na Tabela 7.

Tabela 7: Análise do potencial zeta da celulose modificada, dos insumos farmacêuticos ativos e dos fármacos puros.

AMOSTRA	ζ POTENCIAL (mV)
CMC	21.7 ± 2.35
[Celulose (MeO) ₃ Sipmim][Cl]	21.2 ± 3.60
[Celulose (MeO) ₃ Sipmim][Losartan]	25.7 ± 3.67
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Eritromicina]	-18.2 ± 0.37
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Naproxeno]	18.2 ± 1.03
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Cimetidina]	-22.1 ± 1.36
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Indometacina]	-25.5 ± 2.69
Eritromicina	-72.4 ± 1.81
Naproxeno	-22.7 ± 8.53
Cimetidina	-16.9 ± 0.88
Indometacina	-31.1 ± 1.48
Losartan	-25.7 ± 3.67

Uma correlação linear entre o potencial zeta para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] incorporada com cada fármaco(Tabela 7) e a razão entre a massa de fármaco mmol / massa do dispositivo em porcentagem pode ser observada no gráfico em sequência (Figura 16).

Figura 16: Correlação entre o potencial Zeta do Dispositivo *versus* a quantidade molar do fármaco relativa carregada



De acordo com a Figura 16 é possível observar que quanto maior a porcentagem de incorporação do fármaco no dispositivo menor é o potencial zeta encontrado.

A única exceção foi observada para Losartan, que devido à sua baixa solubilidade fez com que o dispositivo [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl] não incorporasse apenas Losartan, mas também uma quantidade de fármaco que não foi solubilizado durante a etapa de metátese. Assim, a correlação Zeta Vs fármaco mmol carga / massa do dispositivo em porcentagem não foi bem ajustada na regressão linear para este fármaco. Excluindo o ponto para Losartan, um ajuste linear resultou a equação: $y = - (4,16 \pm 0,35) - (0,25 \pm 0,02) x$ com um coeficiente de regressão de $R = 0,99$.

5.3-CARACTERIZAÇÃO DOS DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO BASEADOS NOS FÁRMACOS

Os dispositivos de Liberação controlada baseados nos fármacos também foram caracterizados. Para caracterização dos produtos foram usadas as técnicas de Análise Térmica (Tg) e espectroscopia na região do infravermelho.

5.3.1- Análise Termogravimétrica

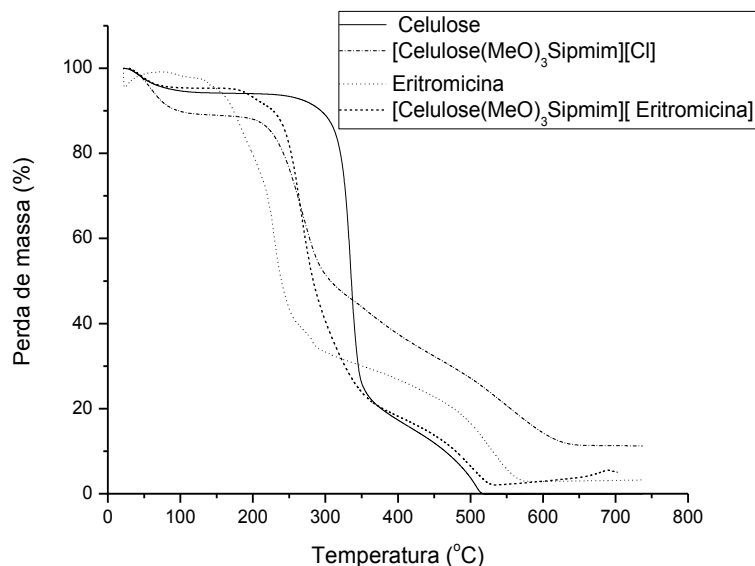
5.3.1.1- Eritromicina

A partir dos dados obtidos pela Tg é possível verificar o comportamento obtido pelo dispositivo [Celulose(MeO)₃Sipmim][Eritromicina] em função da temperatura. Na Figura 17 observa-se a curva que correlaciona as perdas de massa em função da temperatura (°C) para a celulose microcristalina, celulose modificada com o líquido iônico, o fármaco Eritromicina puro e o dispositivo de liberação.

Através desta análise comparativa é possível inferir que a degradação térmica apresentada pelo fármaco Eritromicina se inicia em aproximadamente 160°C com uma perda de massa correspondente a 2%, indicando possivelmente uma perda de água presente no material.

Para o dispositivo de liberação baseado em Eritromicina é possível observar duas perdas iniciais subsequentes, representadas por uma inflexão em 100°C para a primeira perda em massa, representando 5%. A segunda perda é mais expressiva em comparação com a primeira, sendo que esta se encontra compreendida entre a faixa de 270°C indicando uma perda em massa de 13%. A partir desta temperatura há uma perda considerável de massa na faixa de 350°C, indicando perda de 75% em massa. Após esta queda, outro platô de decréscimo em massa é estabelecido novamente em 520 °C, obtendo uma perda de 98% que permanece constante até aproximadamente 660°C. Para o fármaco, a degradação encontra-se na faixa de 320°C e 550°C respectivamente, representando 65% e 98% de perda em massa.

Figura 17: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em eritromicina.



Os resultados obtidos evidenciam, portanto que para o dispositivo as duas primeiras perdas podem estar associadas a dessorção de água da matriz e a presença do líquido iônico halogenado. Nota-se também uma menor estabilidade térmica para o dispositivo quando se compara com o fármaco puro e a celulose microcristalina.

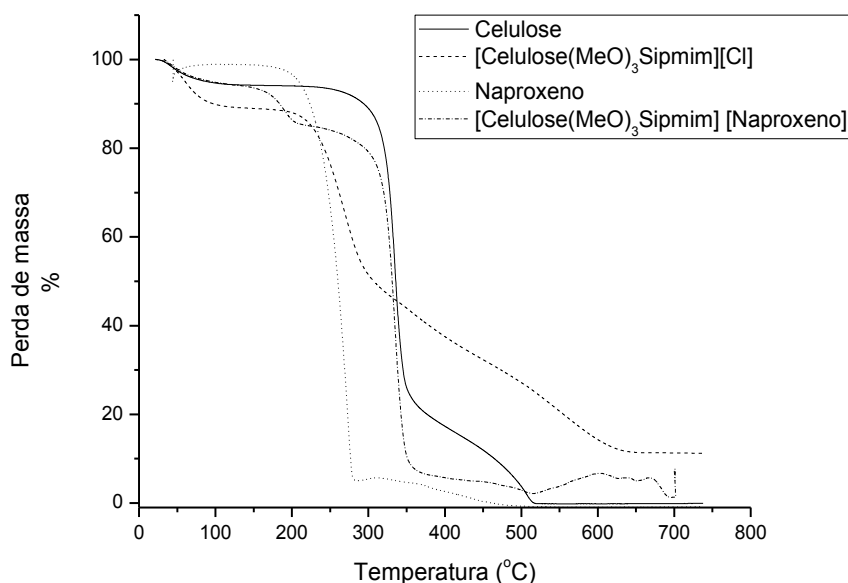
5.3.1.2- Naproxeno

A figura 18 demonstra o perfil termogravimétrico traçado para o dispositivo [Celulose(MeO)₃Sipmim][Naproxeno] em comparação com a matriz e o fármaco puro impregnado.

É possível inferir através da curva para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Naproxeno] que a primeira degradação térmica provocada está compreendida na faixa de 190°C com uma perda de 10% do valor em massa. A segunda perda encontra-se em uma faixa de temperatura mais elevada (350°C), correspondendo a um valor de 20%. Uma queda brusca da porcentagem em massa é acompanhada por uma

estabilização da temperatura em 360 °C, representando uma perda efetiva de 91% em relação á massa inicial. Por fim é possível observar também um ganho de massa final em torno de 600°C para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Naproxeno].

Figura 18: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em naproxeno.



Para o fármaco puro a curva de Tg indica que este é termodinamicamente estável até 300°C e a decomposição térmica ocorre em duas etapas. Uma degradação térmica pontual na faixa de 170°C representa uma perda mínima de 10% em massa Naproxeno para a primeira curvatura e uma perda final de praticamente 95% em 280°C. Este último ponto marca o processo de degradação do fármaco, alcançando praticamente 100% de perda de massa em uma única etapa. O perfil apresentado para o fármaco está em consonância com os dados apresentados na literatura para o Naproxeno, visto que para a molécula pura a temperatura de decomposição inicial é de 170°C.

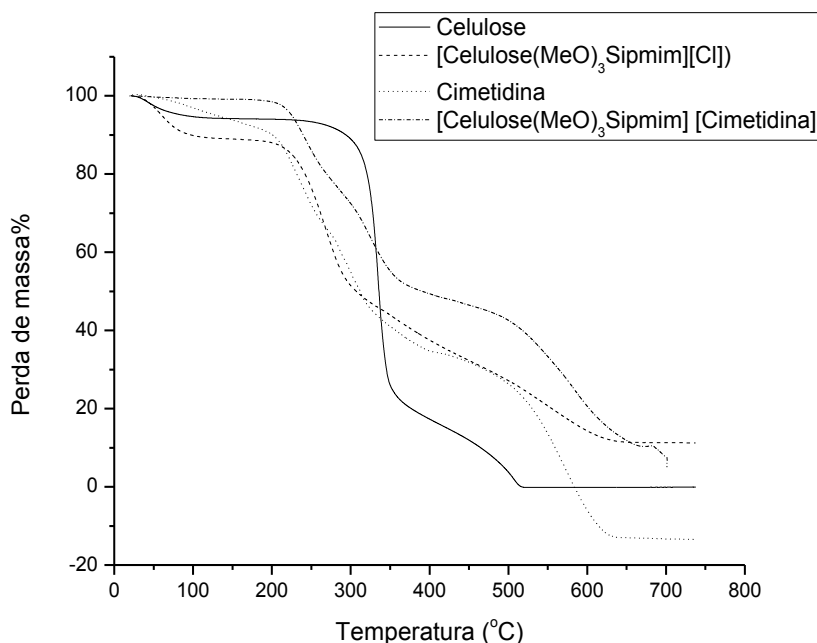
Assim sendo, quando se compara o dispositivo de liberação com o fármaco puro é possível verificar o notável aumento de estabilidade para o naproxeno quando este se encontra incorporado á matriz polimérica modificada.

5.3.1.3- Cimetidina

A figura 19 representa a curva de Tg para o fármaco cimetidina e seu respectivo dispositivo de liberação.

Observa-se através do gráfico em questão que para o dispositivo, uma ligeira perda de massa é visualizada logo no início do aquecimento, representando 10% do total em uma temperatura de 100°C. Em sequência, uma degradação térmica na faixa de 250°C- 300°C pode ser observada, resultando em uma perda de 40%. A partir deste ponto há um declínio considerável, resultando em uma estabilidade alcançada em 650°C com uma perda final de aproximadamente 80% em massa. Já para o fármaco puro, perdas com o aumento da temperatura são observadas especialmente na faixa de 250°C a 350°C.

Figura 19: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em cimetidina.

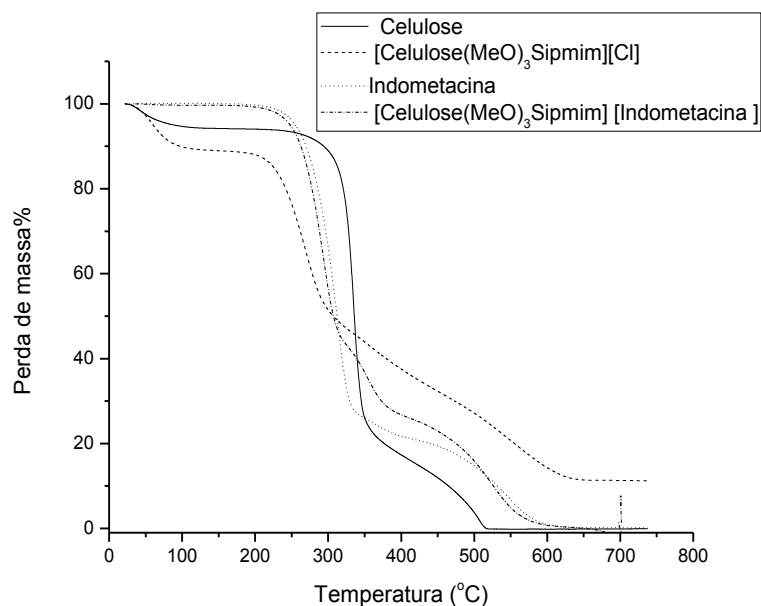


O perfil exibido remonta uma menor estabilidade térmica para o dispositivo baseado em cimetidina quando comparado com o fármaco em questão e com as matérias primas.

5.3.1.4- Indometacina

Com base na curva termogravimétrica traçada para o Fármaco Indometacina e seu dispositivo de liberação é possível inferir através de uma análise comparativa que praticamente o mesmo padrão de degradação térmica foi encontrada para o fármaco puro e seu respectivo dispositivo, salvo alguns pontos na curva. É possível observar que em 320°C há uma perda expressiva de massa para ambos, sendo que para a Indometacina uma perda referente a 73% e para (Celulose(MeO)₃Sipmim][Indometacina] um valor de 65%. Observa-se também que ao atingir 500°C há uma nova perda de massa representando praticamente 100% de degradação, que é efetivamente atingida em 600°C para ambos.

Figura 20: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em indometacina.



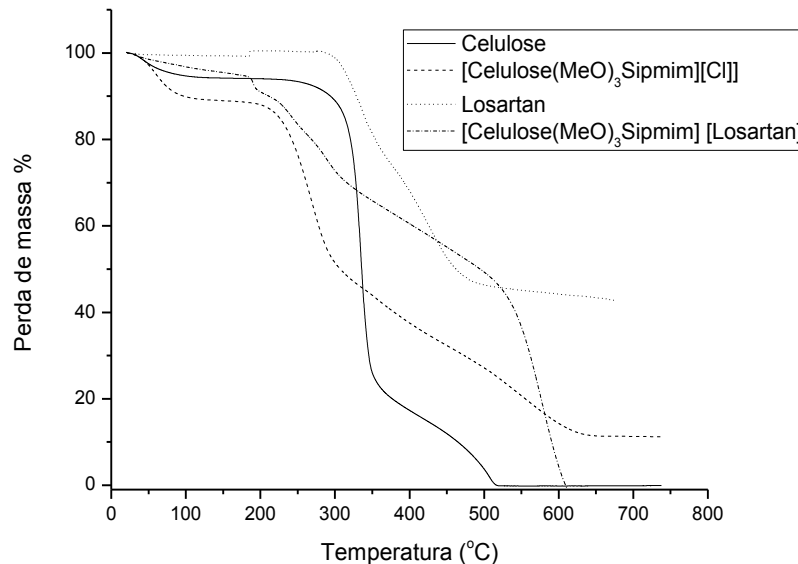
A semelhante estabilidade térmica observada para o fármaco puro e para o seu respectivo dispositivo pode ser explicada pelo teor considerável de fármaco adsorvido na matriz, conforme demonstrado na Tabela 5. A impregnação do fármaco na matriz representou um ganho em massa de 89%, conferindo, portanto, um aumento de estabilidade para o dispositivo.

5.3.1.5- Losartan

O gráfico abaixo (Figura 21) representa as curvas termogravimétricas traçadas para o Losartan e para o dispositivo de liberação baseado no fármaco em questão.

Observa-se para o fármaco puro o perfil de degradação térmica compreende apenas uma etapa. Um declínio na curva é visualizado em torno de 310°C representando uma perda de aproximadamente 50% do valor total em massa. Para o dispositivo [Celulose(MeO)₃Sipmim][Losartan] a perda inicial de massa é observada em 210°C, representada por uma perda pontual de aproximadamente 8%. A partir deste ponto um novo declínio é observado culminando em uma perda total de massa em 600°C.

Figura 21: Curva termogravimétrica comparativa da celulose, celulose modificada usando líquido iônico, IFA e o dispositivo de liberação baseado em losartan.



O perfil apresentado para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Losartan] indica claramente que devido a reduzida solubilidade do Losartan na matriz polimérica modificada, este dispositivo apresenta partes do fármaco que não conseguiu ser solubilizado. Portanto este fato implica em uma taxa de degradação total do dispositivo em temperaturas mais elevadas (600°C).

5.3.2- Análise por Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Espectros comparativos foram traçados para cada um dos fármacos utilizados para o desenvolvimento dos dispositivos de liberação controlada.

5.3.2.1- Eritromicina

A figura 22 abaixo mostra a correlação existente entre as bandas de absorção na região do infravermelho para o Fármaco Eritromicina e seu respectivo dispositivo de liberação. As principais atribuições das bandas de absorção representadas na Figura 22 estão evidenciadas na tabela 8 conforme apresentado na sequência.

Figura 22: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com Líquido Iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em eritromicina.

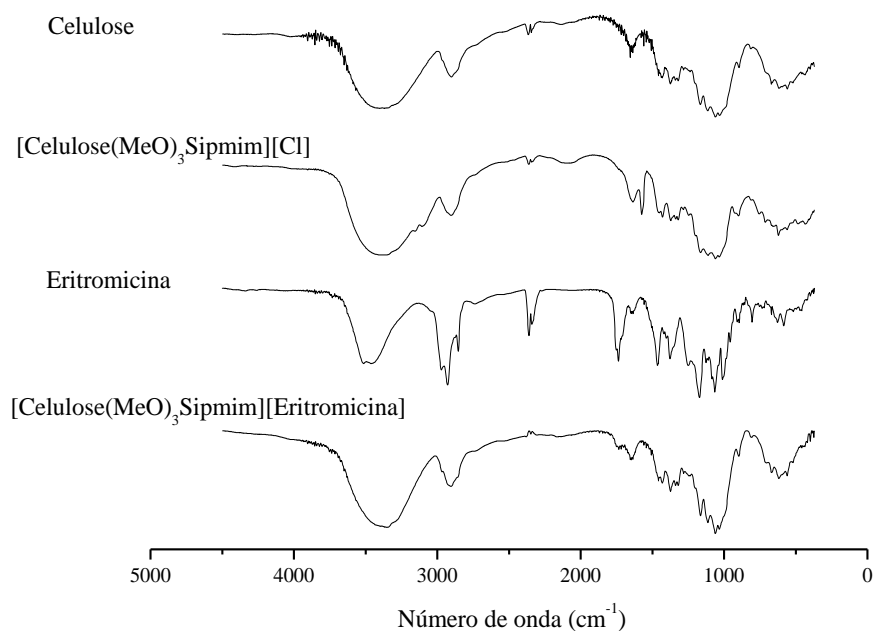


Tabela 8: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Eritromicina e o dispositivo de liberação.

Atribuição	Eritromicina	[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Eritromicina]
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν_{OH}	3514	
	3448	
ν_{CH}	2928	
$\nu_{C=O}$ cetona	1736	1734
ν_{COO} éster	1750	1750
$\delta_{CH_2-CH_3}$	1378	

Atribuição	CMC	[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Eritromicina]
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν_{OH}	3368	3400
ν_{CH}	2902	2904
H ₂ O absorção	1654	1654
δ_{CH_2}	1438	1430
$\delta_{CH_2}, \nu_{COO-}$	1373	1374
ν_{C-O}, δ_{OH}	1166	1114
ν_{CO}	1060	1060
δ_{COH}	670	670
δ_{CH_2}	896	898

De acordo com os sinais demonstrados na tabela 8 para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Eritromicina] é possível detectar que bandas de absorção características do fármaco Eritromicina estão presentes. Estas bandas

compreendem especialmente o estiramento ν COO de éster em 1750 cm^{-1} e estiramento ν C=O de cetona em 1734 cm^{-1} .

Outro aspecto relevante é que todas as bandas de absorção referentes à celulose microcristalina encontram-se em correlação com as bandas encontradas para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Eritromicina] evidenciando, portanto, que o dispositivo de liberação apresenta a estrutura polimérica.

As bandas referentes ao líquido iônico encontraram-se sobrepostas pelos sinais referentes à celulose microcristalina, impedindo, portanto sua detecção.

5.3.2.2- Cimetidina

A figura 23 abaixo mostra a correlação existente entre as bandas de absorção na região do infravermelho para o Fármaco Cimetidina e seu respectivo dispositivo de liberação. As principais atribuições das bandas de absorção representadas na Figura 23 estão evidenciadas na tabela 9 conforme apresentado na sequência.

Figura 23: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com Líquido Iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em cimetidina.

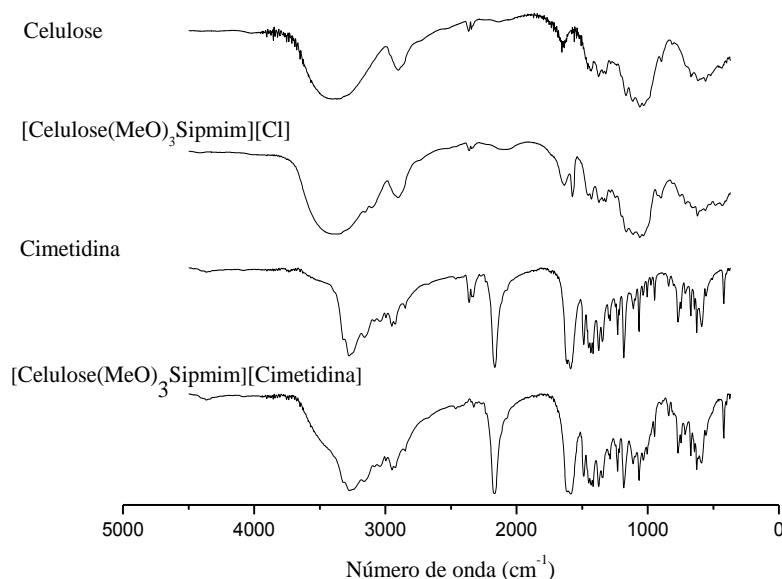


Tabela 9: Atribuição das bandas de absorção para CMC, [(MeO)₃Sipmim], Cimetidina e o dispositivo de liberação.

[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Cimetidina]		
Atribuição	Cimetidina	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν_{NH}	3278	3273
ν_{SH}	2848	2848
$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	2166	2166
$\nu_{\text{C}=\text{N}}$	1418	1418
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Cimetidina]		
Atribuição	CMC	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν_{OH}	3368	3320
ν_{CH}	2902	
H ₂ O absorção	1654	
δ_{CH_2}	1438	1432
$\delta_{\text{CH}_2}, \nu_{\text{COO}^-}$	1373	1374
$\nu_{\text{C-O}}, \delta_{\text{OH}}$	1166	1182
ν_{CO}	1060	1066
δ_{COH}	670	670
δ_{CH_2}	896	
(MeO) ₃ Sipmim][Cl]		
$\nu_{\text{N}=\text{C}}$	3154	3162

O espectro da Cimetidina na região do infravermelho representado na Figura 23 apresenta o perfil típico esperado para o fármaco em questão. É observado bandas características de estiramento $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ em 2166 cm⁻¹, estiramento $\nu_{\text{N-H}}$ em 3278 cm⁻¹, além de estiramentos referente á $\nu_{\text{S-H}}$ em 2848 cm⁻¹ e $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ em 1418 cm⁻¹. Através de uma análise comparativa entre o fármaco e o produto

Celulose(MeO)₃Sipmim][Cimetidina] é possível inferir que as bandas de absorção apresentaram correlação direta com as exibidas pelo fármaco puro.

Além disso, é notório destacar que para o dispositivo observa-se também a presença de bandas correspondentes à celulose microcristalina e ao líquido iônico. É possível visualizar um deslocamento de 48 unidades para da banda correspondente ao estiramento ν_{OH} da celulose, fato este que pode ser justificado pela presença de hidroxilas primárias que são passíveis de modificação.

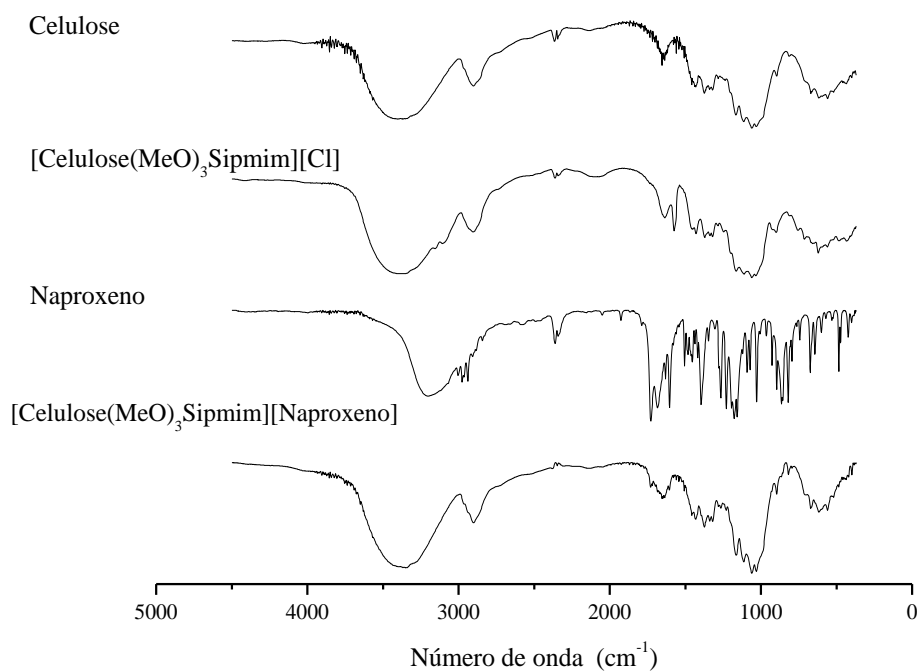
A banda característica correspondente ao líquido iônico representado pelo estiramento $\nu_{N=C}$ em 3154 cm^{-1} não foi encoberta pelas bandas oriundas da celulose como nos demais fármacos, sendo possível sua identificação. Estes fatos colaboram para a caracterização do dispositivo de liberação, tendo em vista que apresenta efetividade das ligações covalentes estabelecidas entre o líquido iônico e o polímero e as interações eletrostáticas com o fármaco.

5.3.2.3- Naproxeno

A figura 24 mostra a correlação existente entre as bandas de absorção na região do infravermelho para o Fármaco Naproxeno e seu respectivo dispositivo de liberação. As principais atribuições das bandas de absorção representadas na Figura 24 estão evidenciadas na tabela 10 conforme apresentado na sequência.

O perfil observado nos espectros referentes ao fármaco puro e ao dispositivo de liberação é típico para o Naproxeno, sendo que as principais bandas são referentes aos sinais em 1264 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação O-CH₃ e ao sinal em 1578 cm^{-1} atribuída ao estiramento pertencente aos anéis aromáticos presentes na molécula. Além disso, somente uma banda correspondente ao estiramento da ligação C-O foi encontrada para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Naproxeno] com um deslocamento hipsocrômico de 22 unidades.

Figura 24: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com Líquido Iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em naproxeno.



No que tange os sinais apresentados pelo dispositivo baseado em Naproxeno em relação á celulose microcristalina é possível observar um padrão muito semelhante entre as bandas. Este fato culmina na evidência de que a matriz polimérica encontra-se presente nos dispositivos de forma geral. As bandas referentes ao líquido iônico encontram-se encobertas pelas bandas da celulose, especialmente o estiramento característico da ligação $\text{N}=\text{C}$ em 3154 cm^{-1} .

Tabela 10: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Naproxeno e o dispositivo de liberação.

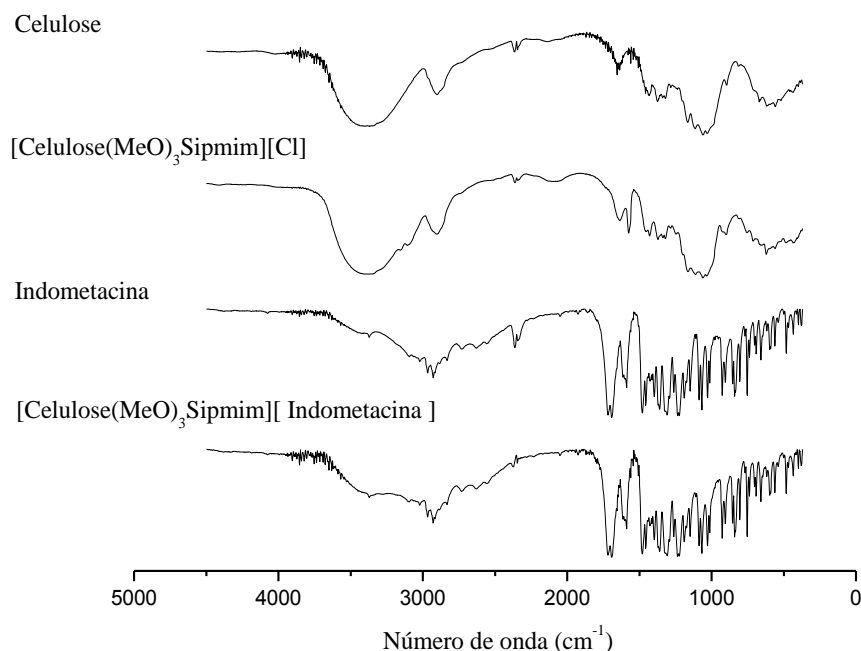
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Naproxeno]		
Atribuição	Naproxeno	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν_{OH}	3200	3350
$\nu_{Anéis\ Condensados}$	1578	1542
ν_{CO}	1418	
	1396	1374
$\nu_{O-CH_3\ \text{éter\ aromático}}$	1264	1270

[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Naproxeno]		
Atribuição	CMC	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν_{OH}	3368	3368
ν_{CH}	2902	2902
H ₂ O absorção	1654	1654
δ_{CH_2}	1438	1432
$\delta_{CH_2}, \nu_{COO^-}$	1373	1374
ν_{C-O}, δ_{OH}	1166	1164
ν_{CO}	1060	1060
δ_{COH}	670	670
δ_{CH_2}	896	896

5.3.2.4- Indometacina

A figura 25 mostra a correlação existente entre as bandas de absorção na região do infravermelho para o Fármaco Naproxeno e seu respectivo dispositivo de liberação. As principais atribuições das bandas de absorção representadas na Figura 25 estão evidenciadas na tabela 11 conforme apresentado na sequência.

Figura 25: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com Líquido Iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em indometacina.



Através de uma análise comparativa entre os espectros de absorção na região do infravermelho para o fármaco Indometacina pura e seu respectivo dispositivo de liberação é notório destacar que praticamente nenhuma alteração de sinal ocorreu. Bandas de absorção características, como o estiramento da ligação O-H de ácidos carboxílicos estão presentes em 2928 cm^{-1} , assim como estiramentos pertencentes as ligações O-CH₃ de éter aromático e C-Cl em 1234 cm^{-1} e 752 cm^{-1} respectivamente.

Sendo a Indometacina o fármaco que exibiu a maior porcentagem de impregnação é possível inferir que esta característica esta intimamente ligada ao perfil apresentado pelo espectro de absorção de [Celulose(MeO)₃Sipmim][Indometacina] uma vez que os espectros que correlacionam o fármaco puro e o dispositivo são idênticos, comprovando portanto a porcentagem elevada de fármaco impregnado como demonstrado na Tabela 6.

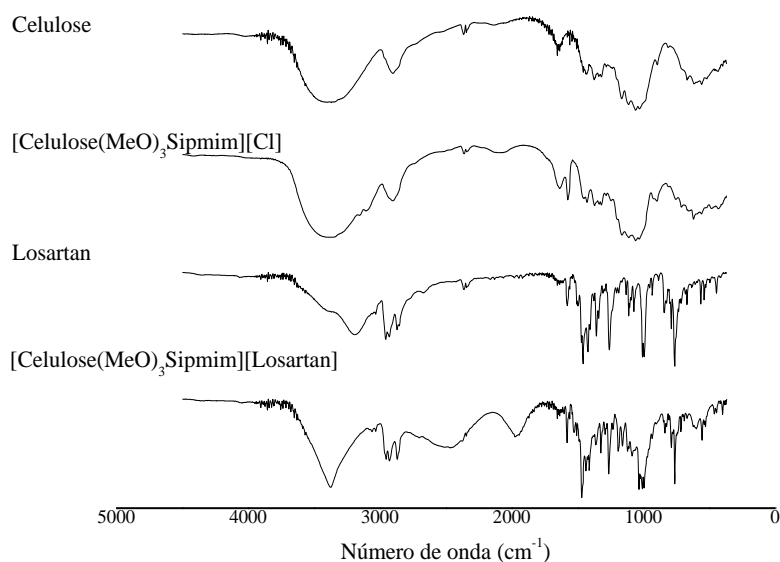
Tabela 11: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Indometacina e o dispositivo de liberação.

[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Indometacina]		
Atribuição	Indometacina	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν OH Ácido Carboxílico	2928	2928
ν N-C=O	1692	1692
ν C=C aromático	1588	1588
ν CO Ácido carboxílico	1396	1396
ν O-CH ₃ éter aromático	1234	1234
ν C-Cl	752	752
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Indometacina]		
Atribuição	CMC	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν OH	3368	3372
ν CH	2902	
H ₂ O absorção	1654	
δ _{CH2}	1438	
δ _{CH2} , ν _{COO-}	1373	1360
ν _{C-O} , δ _{OH}	1166	
ν _{CO}	1060	1068
δ _{COH}	670	658
δ _{CH2}	896	880

5.3.2.5- Losartan

A figura 26 abaixo mostra a correlação existente entre as bandas de absorção na região do infravermelho para o fármaco Naproxeno e seu respectivo dispositivo de liberação. As principais atribuições das bandas de absorção representadas na Figura 26 estão evidenciadas na tabela 12 conforme apresentado na sequência.

Figura 26: Espectros comparativos no infravermelho para celulose, celulose modificada com Líquido Iônico, IFA e dispositivo de liberação baseado em losartan.



Os espectros comparativos entre Losartan e o seu dispositivo de liberação configuram notória semelhança, especialmente no que se refere às bandas típicas deste fármaco. Em 1580 cm⁻¹ é possível observar uma deformação angular do plano e um estiramento da ligação C-N característico do Losartan, assim como é exibido para [Celulose(MeO)₃Sipmim][Losartan] em 1470 cm⁻¹ um deslocamento batocrômico de 10 unidades referente ao estiramento da ligação C=N e em 764 cm⁻¹ um deslocamento semelhante de 2 unidades para a ligação C-Cl.

Em relação ao perfil exibido pelas bandas referentes à celulose microcristalina em comparação com aqueles apresentados pelo dispositivo, observa-se que algumas bandas sofreram modificações e outras não puderam ser visualizadas. Este fato relaciona-se com a baixa solubilidade do Losartan, visto que o dispositivo não demonstrou possuir quantidades consideráveis do fármaco, já que boa parte do Losartan não conseguiu ser solubilizado eficientemente no processo de metátese.

Tabela 12: Atribuição das bandas de absorção para CMC, Losartan e o dispositivo de liberação.

[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Losartan]		
Atribuição	Losartan	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν NH	3190	2928
ν CH anel aromático	2932	2926
ν δ C-C	1578	1580
ν C=N	1460	1470
ν C=C aromático	1424	1436
ν δ C-N	1258	1264
ν Anel aromático	840	838
ν C-Cl	762	764
[Celulose(MeO) ₃ Sipmim][Losartan]		
Atribuição	CMC	
	Número de onda (cm ⁻¹)	
ν OH	3368	3370
ν CH	2902	
H ₂ O absorção	1654	1654
δ CH ₂	1438	
δ CH ₂ , ν COO ⁻	1373	1360
ν C-O, δ OH	1166	
ν CO	1060	
δ COH	670	690
δ CH ₂	896	

5.4- RESULTADOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Com o intuito de verificar o potencial do sistema matricial como carreador de fármacos realizaram-se estudos cinéticos de liberação controlada para os IFA - indometacina, eritromicina, cimetidina, naproxeno e losartan. O perfil de liberação traçado para cada fármaco seguiu as mesmas condições experimentais que o fármaco modelo: Losartan.

5.4.1- Perfil de Liberação Controlada: Losartan

Sendo o Losartan o fármaco modelo escolhido para os testes iniciais *in vitro*, foram testados dois meios biológicos distintos, a fim de avaliar os perfis de liberação controlada e observar o comportamento do sistema matricial frente à mudança significativa de pH. Portanto para os testes envolvendo este fármaco foram preparadas soluções tampão fosfato (PBS) pH 7,4 e soluções simulando o fluido gástrico (SFG) em pH 3,0 com o intuito de reproduzir o pH fisiológico e o estomacal respectivamente.

Com base nos resultados obtidos a partir dos experimentos realizados com o Losartan, traçaram-se novas estratégias para a realização dos testes com os demais fármacos.

A Figura 27 demonstra o perfil cinético de liberação do Losartan. É possível constatar através do gráfico que para os testes envolvendo pH 7,4 atingiu-se uma porcentagem de liberação máxima (c.a) de 75% após 450 minutos. Em contrapartida, em pH 3,0 a liberação máxima atingida representou (c.a) 85% após 300 minutos. Embora uma maior porcentagem do fármaco tenha sido liberada em pH 3,0, o tempo de liberação obtido foi inferior ao encontrado em pH 7,4, evidenciando, portanto, que o melhor perfil cinético *in vitro* de liberação para o Losartan compreende o pH fisiológico.

Um ajuste matemático também foi traçado para ambas as curvas de liberação controlada, conforme explicitado na figura 27. Para o SGF um ajuste de $y = 16,41x^{0,28}$ com um $r^2 = 0,99$ foi obtido enquanto que para o PBS a equação que melhor se ajusta aos pontos experimentais foi $y = 63,69 \ln(0,51 \ln(x))$ com um $r^2 = 0,99$.

Uma linearização de ambas as curvas forneceu uma equação como: log (tempo) Vs log (Liberação cumulativa). Assim para pH 7,4: $y = (-0,95 \pm 0,07) + (0,34 \pm 0,04) x$; com um $R^2 = 0,98$ e para pH 3,0: $y = (-0,89 \pm 0,07) + (0,34 \pm 0,04) x$; com um $R^2 = 0,98$.

Modelando ambas as curvas de acordo com o modelo de Korsmeyer - Peppas, representado pela equação abaixo é possível determinar o valor de n como: $0,338 \pm 0,037$ para liberação em PBS e $0,343 \pm 0,037$ para SGF.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Onde M_t / M_∞ = liberação cumulativa e n = expoente de difusão para dispositivos de polímeros com diferentes formas geométricas.

É válido ressaltar que de acordo com (Ritger & Peppas, 1987) o valor de $n \leq 0,30$ significa uma distribuição de tamanho multimodal de partículas.

Neste caso, para uma difusão Fickiana, um tempo médio de difusão para o sistema deve ser considerado, enquanto que a aceleração da parte inicial da curva de liberação é o resultado de partículas menores que o tamanho médio. Associado a este fato, partículas maiores que o tamanho médio causa o retardamento do transporte em períodos longos, influenciando o perfil de liberação do fármaco no meio.

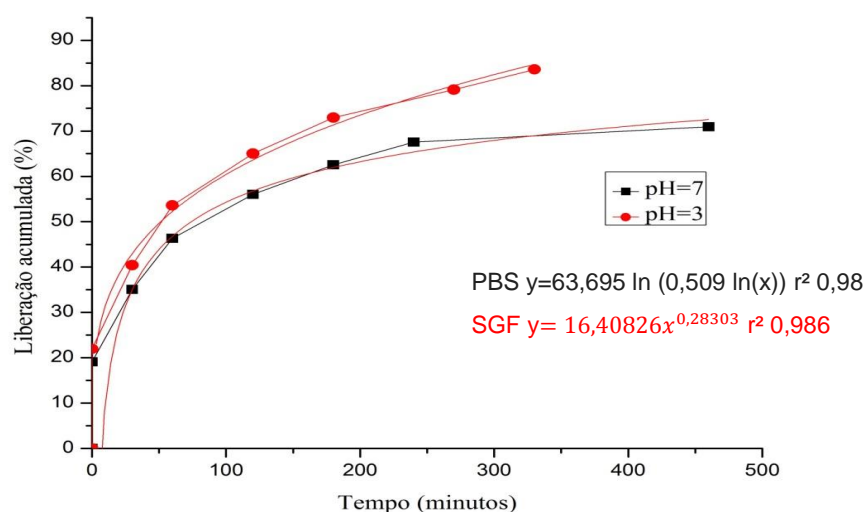
A partir do valor de n calculado para os testes de liberação em questão é possível verificar que praticamente o mesmo valor foi encontrado para ambos os meios de afundamento, o que pode ser explicado, pois a mesma amostra foi usada para ambos os testes, diferindo apenas nas condições dependentes do pH.

Mesmo assim, extrapolando as duas curvas (PBS e SGF) para t^∞ , ou seja, o tempo necessário para atingir o equilíbrio de liberação cumulativa, é possível obter um valor de $t = 12621$ minutos para PBS e $t = 593$ minutos para SGF.

A enorme lacuna entre os valores para PBS e liberação de SGF t^∞ pode ser explicada pela possibilidade de hidrólise do limite entre $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ e CMC Si-O durante os testes de afundamento. Considerando esta hipótese, a liberação de Losartan no meio não é controlada apenas pelo expoente difusional n obtido pela equação acima descrita, mas também a partir da taxa de reação de hidrólise usando

um meio ácido como catalisador. Assim, a matriz [Celulose(MeO)₃Sipmim][Cl]-Fármaco pode ser considerada um dispositivo de administração de fármacos dependente do pH elevado.

Figura 27: Perfil de liberação controlada em pH 7,4 e pH 3,0 para o fármaco Losartan.



Uma vez reconhecendo a característica exibida pela matriz em sofrer hidrólise da ligação Si-O responsável pela ancoragem do líquido iônico no polímero, constatou-se que sendo esta matriz um dispositivo dependente de pH elevado, os testes de liberação controlada para os demais fármacos deveriam ser feitos impreterivelmente no pH 7,4.

Desta forma, os testes realizados para os fármacos, eritromicina, naproxeno, cimetidina e eritromicina procederam conforme a constatação anterior baseada nos experimentos referentes ao perfil exibido pela liberação do fármaco modelo: Losartan.

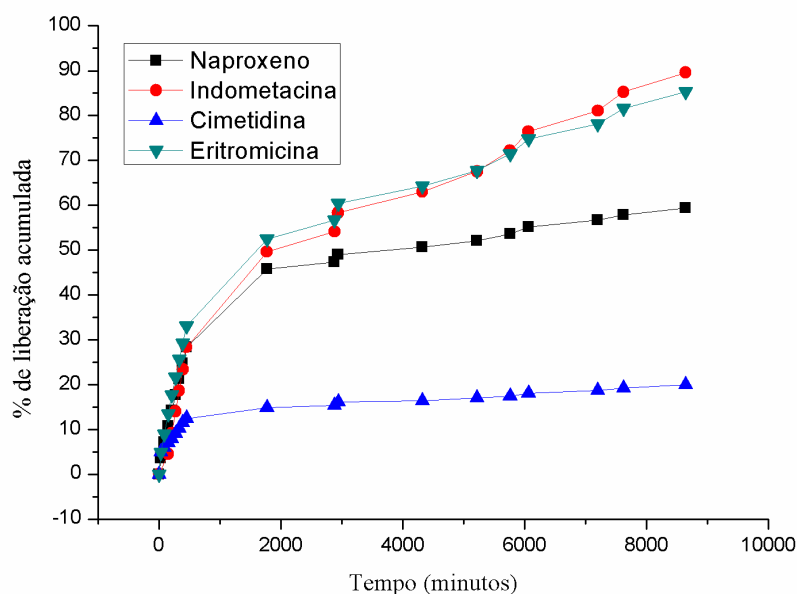
5.4.2- Perfil de Liberação Controlada para os demais fármacos

A figura 28 representa o perfil cinético de liberação controlada obtida para os fármacos: naproxeno, cimetidina, indometacina e eritromicina. A mesma metodologia

e condições experimentais empregadas para o fármaco modelo losartan foi seguida para os testes envolvendo os demais fármacos.

Dada a possibilidade da matriz ser sensível a pH ácido e conhecendo as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmica dos princípios ativos, os testes foram executados em pH 7,4 em um tempo total superior a seis dias.

Figura 28: Perfil cinético de liberação controlada para os fármacos naproxeno, indometacina, cimetidina e eritromicina em pH 7,4.



É possível inferir através do gráfico que em um período total de liberação igual a 8640 minutos, cada fármaco exibiu uma porcentagem de liberação, embora alguns deles possuíssem perfis bastante semelhante, como é o caso da Eritromicina e da Indometacina. Estes fatos podem estar intimamente ligados à porcentagem de incorporação de cada fármaco na matriz ou estar relacionados com o potencial zeta encontrado para cada dispositivo, uma vez que já foi observada uma relação direta entre a porcentagem de incorporação do fármaco com a diminuição do potencial zeta.

Observa-se que para os fármacos Indometacina e Eritromicina a porcentagem de liberação máxima atingida foi de 90,0% e 85,0% respectivamente. É notório destacar que estes foram os dispositivos que liberaram uma maior porcentagem de fármaco no meio representando, portanto, as melhores cinéticas de liberação.

Embora o percentual de impregnação da eritromicina tenha representado um ganho de massa de apenas 32% (Tabela 6), o perfil de liberação pode ser justificado pelo fato de que a elevada estabilidade das cargas, demonstrado pelos valores de potencial zeta do dispositivo contribuíram para uma melhor distribuição de partículas no meio.

Os resultados de adsorção e o ganho de massa expressivo correspondente à impregnação da Indometacina na matriz polimérica modificada, evidenciados na Tabela 6 estão em consonância com o perfil de liberação exibido pela indometacina. Somando a este fato, as análises de espectroscopia na região do infravermelho para a matriz [Celulose(MeO)₃Sipmim][Indometacina] demonstra claramente as bandas de absorção do fármaco praticamente inalteradas quando comparada com o fármaco puro.

Para o fármaco naproxeno, a porcentagem máxima de liberação encontrada foi de 59,0% embora acretida-se que, de acordo com o perfil de liberação encontrado se a reação de liberação perdurasse por um maior período de tempo o fármaco continuaria sendo liberado de forma contínua no meio.

Já para o dispositivo baseado em cimetidina, os resultados encontrados demonstram que apenas 19,5% do fármaco foi liberado no meio. Acredita-se que a pequena porcentagem liberada está relacionada com a característica físico-química da molécula, ao passo que, apesar de ser uma molécula hidrofílica, a cimetidina não apresenta boa permeabilidade.

Um ajuste matemático também foi traçado para cada fármaco deste estudo e uma linearização das curvas forneceu uma equação linear $y = ax + b$. Desta forma, observou-se que duas curvas puderam ser obtidas para cada dispositivo, sendo que a primeira reta demonstra a região do (“burst effect”) e outra reta indica a liberação mais lenta do fármaco no meio.

Para o estudo das cinéticas de liberação foram utilizadas as equações que representam a liberação contínua e mais lenta do fármaco no meio, tendo em vista que esta é a etapa crucial para a manutenção do princípio ativo em concentrações desejadas e constantes. Portanto, para o fármaco naproxeno a equação encontrada foi $y = 1,2315x + 0,0606$ com $r^2 = 0,99$; para a cimetidina $y = 13,4802x + 7,30914 \times 10^{-5}$ com $r^2 = 0,98$; para eritromicina a equação foi $y = 44,1337x + 0,0048$ com $r^2 = 0,99$; para indometacina $y = 38,4976x + 0,00596$ com $r^2 = 0,99$

De acordo com as equações obtidas através da linearização foi possível detectar o modelo matemático que melhor se aplica para os dispositivos quando o perfil cinético de liberação envolve uma equação linear.

Com exceção do losartan, todos os demais fármacos apresentaram uma equação linear e, portanto o modelo de liberação que se adequa a este tipo de caso é o de Siepmann e Peppas, evidenciado pela equação abaixo:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 t + b$$

Neste modelo, o fenômeno de liberação imediata (“burst effect”) é frequentemente observado. De acordo com o gráfico (Figura 28) que correlaciona a liberação para os diferentes dispositivos é possível visualizar o “burst effect” especialmente nos primeiros minutos de reação. Nota-se também que pequenas variações no tempo implicam em uma liberação rápida e contínua do princípio ativo no meio.

6- CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos através deste trabalho constata-se que como se trata de um estudo inovador e de caráter inventivo os resultados encontrados são de grande relevância.

O polímero funcionalizado a partir da celulose microcristalina e do líquido iônico silanizado usados como matéria-prima foi obtido e totalmente caracterizado. Através do processo de funcionalização, utilizando o líquido iônico para alterar a carga líquida da celulose em um material polimérico catiônico, o mesmo $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ foi responsável não só pela funcionalização, mas também pelo inchamento da celulose. Um aumento de cerca 81% m / m ou equivalente a uma quantidade de 2,9 mmol / g $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ indica uma celulose com um elevado grau de funcionalização.

A alta cristalinidade do CMC foi quebrada pela forte interação entre grupos hidroxil celulósicos e anel de imidazólio carregado do líquido iônico. O material foi totalmente caracterizado e a redução da cristalinidade foi comprovada pela determinação do índice de cristalinidade usando análise de DRX.

A ligação covalente Si-O estabelecida entre a celulose e $[(\text{MeO})_3\text{Sipmim}][\text{Cl}]$ mostrou-se dependente do pH quando os materiais impregnados com o fármaco modelo (Losartan) foram submetidos as reações de liberação nos diferentes meios biológicos simulados.

A constatação da característica dependente do pH da ligação Si – O foi observada quando comparou-se o t^∞ para PBS e SFG, onde o tempo necessário para atingir o equilíbrio de liberação apresentou um valor bastante elevado para o teste envolvendo pH 7,4 ($t = 12621$ min) quando comparado com os resultados obtidos em pH 3,0 ($t = 593$ min). Em outras palavras, o losartan foi liberado mais rapidamente em SGF do que em PBS, embora tivesse quase o mesmo expoente de difusão n , determinado pelo modelo de Korsmeyer-Peppas. Esta dependência de pH pode ser uma chave valiosa para obter dispositivos mais eficientes para a IFA dessorvida em diferentes locais ao fazer testes in vivo.

A partir dos testes realizados para o losartan foi possível preparar um material de sorção eficiente para os demais fármacos (naproxeno, cimetidina, eritromicina e indometacina) e submetê-los a condições favoráveis de reação. Portanto como a ligação Si-O apresentou hidrólise em meio ácido, todas as demais

reações de liberação controlada foram realizadas em pH 7,4 (pH fisiológico) apresentando porcentagens de liberação que variaram de 20% até 90%.

De acordo com os testes cinéticos de liberação foi possível depreender que os dispositivos baseados em Indometacina e Eritromicina foram aqueles que liberaram uma maior porcentagem do fármaco no meio representando as melhores cinéticas de liberação. Estes resultados são significativos do ponto de vista cinético e realçam que o processo de incorporação destes fármacos na matriz foi efetivo.

O processo de funcionalização da celulose em apenas uma etapa usando a mesma molécula para modificar a superfície do polímero e o processo de impregnação de diferentes fármacos com mecanismos de ação distintos abre uma grande variedade de oportunidades tecnológicas, especialmente nas áreas que envolvem a Química e a Farmácia.

Como visto, para se obter um dispositivo de liberação controlada eficiente é interessante que o grau de incorporação do fármaco na matriz e o de funcionalização do polímero sejam elevados. Espera-se, portanto que estudos futuros envolvendo novas variações na superfície da celulose sejam desenvolvidos a fim de obter resultados ainda mais significativos.

No que tange os processos de liberação controlada *in vitro* almeja-se que este estudo possa ser o norte para delinear trabalhos *in vivo* que até o presente momento não foram realizados por nenhum grupo de pesquisa.

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2013. p. 716.

AMARAL, MHAR. Estudo do naproxeno em formas de aplicação cutânea. 1997. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade). Universidade do Porto, Portugal.

AZEVEDO, Marcelo Mantovani Martiniano et al. Sistemas poliméricos de liberação controlada utilizando micro e nanopartículas encapsulando violaceína: caracterização, atividade biológica, consequências e perspectivas. 2005.

BARREIRO, E. J; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. São Paulo/Porto Alegre: Artmed Editora, 2001, cap.3, p.97

BATLOUNI, Michel. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. Arq Bras Cardiol, v. 94, n. 4, p. 556-63, 2010.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1-2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

BOWDITCH, Ron D. et al. Identification of a novel integrin binding site in fibronectin. Differential utilization by beta 3 integrins. Journal of Biological Chemistry, v. 269, n. 14, p. 10856-10863, 1994.

CHAVANPATIL, Mahesh D. et al. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. International journal of pharmaceutics, v. 316, n. 1-2, p. 86-92, 2006.

CIOLACU, Diana; CIOLACU, Florin; POPA, Valentin I. Amorphous cellulose—structure and characterization. *Cellulose chemistry and technology*, v. 45, n. 1, p. 13, 2011.

COLLETT, John; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. AULTON, ME Delineamento de formas farmacêuticas, v. 2, p. 299-313, 2005.

COLOMBO, P. et al. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *Journal of controlled release*, v. 39, n. 2-3, p. 231-237, 1996.

CONLIN, Paul R. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers: A review of Losartan in essential hypertension. *Current therapeutic research*, v. 62, n. 2, p. 79-91, 2001.

CUNLIFFE, David; KIRBY, Andrew; ALEXANDER, Cameron. Molecularly imprinted drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, v. 57, n. 12, p. 1836-1853, 2005.

DAS, Nandita G.; DAS, Sudip K. Controlled release of oral dosage forms. *Pharmaceutical technology*, v. 15, p. 10-17, 2003

DE SOUZA LIMA, M. Miriam; BORSALI, Redouane. Rodlike cellulose microcrystals: structure, properties, and applications. *Macromolecular rapid communications*, v. 25, n. 7, p. 771-787, 2004.

DUPONT, Jairton; DE SOUZA, Roberto F.; SUAREZ, Paulo AZ. Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis. *Chemical reviews*, v. 102, n. 10, p. 3667-3692, 2002

EGOROVA, Ksenia S.; GORDEEV, Evgeniy G.; ANANIKOV, Valentine P. Biological activity of ionic liquids and their application in pharmaceuticals and medicine. *Chemical reviews*, v. 117, p. 7132-7189, 2017.

FAN, Liang-tseng; GHARPURAY, Mahendra Moreshwar; LEE, Yong-Hyun. Nature of cellulosic material. In: Cellulose hydrolysis. Springer, Berlin, Heidelberg, 1987. p. 5-20.

FENGEL, Dietrich; WEGENER, Gerd (Ed.). Wood: chemistry, ultrastructure, reactions. Walter de Gruyter, 1983.

FERRERO, Miguel; GOTOR, Vicente. Biocatalytic selective modifications of conventional nucleosides, carbocyclic nucleosides, and C-nucleosides. *Chemical reviews*, v. 100, n. 12, p. 4319-4348, 2000.

FRADE, Raquel FM et al. Toxicological evaluation on human colon carcinoma cell line (CaCo-2) of ionic liquids based on imidazolium, guanidinium, ammonium, phosphonium, pyridinium and pyrrolidinium cations. *Green Chemistry*, v. 11, n. 10, p. 1660-1665, 2009.

GÔMEZ, C. H. R. J. Sacarificação da hemicelulose do bagaço de cana de açúcar e sua fermentação por *Pachysolen tannophillus*. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 1985.

HALLETT, Jason P.; WELTON, Tom. Room-temperature ionic liquids: solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chemical reviews*, v. 111, n. 5, p. 3508-3576, 2011.

HEGEDUS, B., GOROG, S., The polymorphism of cimetidine. *Journal of Pharmaceutial & Biomedical Analysis*. v. 3, n. 4, p. 303-313, 1985.

HOUGH, Whitney L.; SMIGLAK, M., Rodriguez, H., SWATLOSKI, R. P., Spear, S. K., Daly, D. T., et al. The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients. *New Journal of Chemistry*, v. 31, n. 8, p. 1429-1436, 2007.

JANTRATID, E. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Cimetidine. *Journal of Pharmaceutical Science*. v. 95, n. 5, p. 974-984, 2006.

KADLA, John F.; GILBERT, Richard D. Cellulose structure: A review. *Cellulose Chemistry and Technology*, v. 34, n. 3-4, p. 197-216, 2000.

KIIL, Søren; DAM-JOHANSEN, Kim. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. *Journal of Controlled Release*, v. 90, n. 1, p. 1-21, 2003.

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H. P.; BOHN, A.. Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angewandte Chemie International*, v.44, p.3358–3393, 2005.

KOEL, Mihkel. Ionic liquids in chemical analysis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, v. 35, n. 3, p. 177-192, 2005.

KUANG, D. B., COMTE, P., Zakeeruddin, S. M., HAGBERG, D. P., KARLSSON, K. M., SUN, L. C., et al. Stable dye-sensitized solar cells based on organic chromophores and ionic liquid electrolyte. *Solar energy*, v. 85, n. 6, p. 1189-1194, 2011.

LASTRA, Olga C. et al. Development and validation of an UV derivative spectrophotometric determination of Losartan potassium in tablets. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 33, n. 2, p. 175-180, 2003.

GIUNTI, C.; KIM, C. W.; LEE, U. W. Running coupling constants and grand unification models. *Modern Physics Letters A*, v. 6, n. 19, p. 1745-1755, 1991.

LIGÓRIO, Fialho Sílvia et al. Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 66, n. 6, p. 891-896, 2003.

LYRA, M. A. M, SOBRINHO, J. L. S., BRASILEIR, M. T., LA ROCA, M. F., BARRAZA, J. A., VIANA, O. S., ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 5, p. 784-93, 2007.

LENARDÃO, Eder João et al. Green chemistry: the 12 principles of green chemistry and its insertion in the teaching and research activities. *Química Nova*, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003

LOPES, Carla Martins; LOBO, José Manuel Sousa; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

LOPES, S. A. et al. Caracterização Morfológica de Inéditos Derivados do Copolímero PMMA-g-PEG. XXVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química–MG, São João del-Rei–MG, 2013.

MALHOTRA, Sanjay V. Ionic liquid applications: pharmaceuticals, therapeutics, and biotechnology. Washington: American Chemical Society, 2010. p 226

MARQUES, Margareth RC; LOEBENBERG, Raimar; ALMUKAINZI, May. Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. *Dissolution Technol*, v. 18, n. 3, p. 15-28, 2011.

MEHUYS, Els et al. Human bioavailability of propranolol from a matrix-in-cylinder system with a HPMC-Gelucire® core. *Journal of controlled release*, v. 107, n. 3, p. 523-536, 2005.

MEIER, Marcia M.; KANIS, Luiz A.; SOLDI, Valdir. Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: influence of plasticizer and pore forming agent. *International journal of pharmaceuticals*, v. 278, n. 1, p. 99-110, 2004.

PARK, Sunkyung et al. Cellulose crystallinity index: measurement techniques and their impact on interpreting cellulase performance. *Biotechnology for biofuels*, v. 3, n. 1, p. 10, 2010.

PATEL, Divia Dinesh; LEE, Jong-Min. Applications of ionic liquids. *The Chemical Record*, v. 12, n. 3, p. 329-355, 2012.

PAYEN, Anselme. Mémoire sur la composition du tissu propre des plantes et du ligneux. Comptes rendus, v. 7, p. 1052-1056, 1838.

PEREIRA, Rafael Nicolay et al. Avaliação de complexos de sílica mesoporosa (SBA-15) com fármacos (Naproxeno e Estavudina). 2009.

PHILIPP, Paul; D'ALMEIDA, M. L. O. Celulose e papel: tecnologia de fabricação da pasta celulósica. São Paulo: ITP, 1988.

RESENDE, K. X. Obtenção e caracterização física de sistemas microemulsionados não-iônicos e estudo da atividade antibiótica in vitro de eritromicina base nesses sistemas. 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2004.

RIBEIRO, Sabrina Dias et al. Síntese e caracterização de membranas de triacetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de drogas. 2012.

SAFARI, Javad; ZARNEGAR, Zohre. A highly efficient magnetic solid acid catalyst for synthesis of 2, 4, 5-trisubstituted imidazoles under ultrasound irradiation. Ultrasonics sonochemistry, v. 20, n. 2, p. 740-746, 2013.

SCHEINFELD, N.S.; TUTRONE, W.D.; TORRES, O.; WEINBERG, J.M. Macrolides In Dermatology. DisMon, v.50, p, 350-368, 2003.

SEDDON, Kenneth R. Ionic liquids for clean technology. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, v. 68, n. 4, p. 351-356, 1997.

SEGAL, LGJMA et al. An empirical method for estimating the degree of crystallinity of native cellulose using the X-ray diffractometer. *Textile Research Journal*, v. 29, n. 10, p. 786-794, 1959.

SJÖSTRÖM, E. Wood Chemistry fundamentals and applications. Nova York. Academic Press. 223p. 1981

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced drug delivery reviews*, v. 64, p. 163-174, 2012.

SILVA, B. Thiago. *Líquidos Iônicos- Alguns aspectos sobre as propriedades, preparação e aplicações*. 2004. 49f. Monografia (Curso de Bacharelado e licenciatura em Química). Universidade Federal de Pelotas. Rio Grande do Sul, 2004.

SIMAO, Manuel. Hipertensão arterial e fatores de risco associados: estudo entre universitários da cidade de Lubango-Angola. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química orgânica, LTC. Rio de Janeiro, 1996.

SPEZIALI, Marcelo Gomes; SINISTERRA, Ruben Dario. Buscas de informações tecnológicas com base em dados de patentes: estudo de caso dos líquidos iônicos no Brasil. *Química Nova*, v 38, p. 1132-1138, 2015.

SOTIRO, Karen Rossit. Estudo da Estabilidade química, física e liberação in vitro da Eritromicina veiculada em sistemas Líquido-Cristalinos para Tratamento da Acne Vulgaris. 2007.

TANG, Shaokun; BAKER, Gary A.; ZHAO, Hua. Ether-and alcohol-functionalized task-specific ionic liquids: attractive properties and applications. *Chemical Society Reviews*, v. 41, n. 10, p. 4030-4066, 2012.

VENDRUSCOLO, C. W. et al. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *International journal of Pharmaceutics*, v. 296, n. 1-2, p. 1-11, 2005.

WAGH, M. P.; PATEL, J. S. Biopharmaceutical classification system: Scientific basis for biowaiver extensions. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. v.2, n. 1, p. 12-19, 2010.

WASSERSCHEID, Peter; WELTON, Thomas (Ed.). *Ionic liquids in synthesis*. John Wiley & Sons, 2008. p.776,v. 2.

WASSERSCHEID, Peter; KEIM, Wilhelm. Ionic liquids—new “solutions” for transition metal catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 39, n. 21, p. 3772-3789, 2000.

ZUGENMAIER, Peter. Conformation and packing of various crystalline cellulose fibers. *Progress in polymer science*, v. 26, n. 9, p. 1341-1417, 2001.



ESCOLA DE FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO


Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

CERTIFICADO DE CORREÇÃO

Certifico que a discente **Stefânia Sales de Oliveira Santos**, número de matrícula 13.2.2228, defendeu a Monografia intitulada "**Modificação química da celulose microcristalina para aplicação em sistemas carreadores de fármacos**", em 03 de Dezembro de 2018 e **REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.**

Ouro Preto, 14/12/2018



Prof. Dr. Marcelo Gomes Speziali
Orientador
(DEQUI-ICEB-UFOP)