



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



ESTUDO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COM SECNIDAZOL

BEATRIZ SENCOVICI DE OLIVEIRA

Ouro Preto
Janeiro – 2022



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



BEATRIZ SENCOVICI DE OLIVEIRA

ESTUDO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COM SECNIDAZOL

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Viviane Martins Rebello dos Santos
Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Gomes Speziali

Ouro Preto
Janeiro - 2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

O48e Oliveira, Beatriz Sencovici de.
Estudo de liberação controlada com secnidazol. [manuscrito] / Beatriz Sencovici de Oliveira. - 2022.
46 f.: il.: color., gráf..

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Martins Rebello dos Santos.
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Gomes Speziali.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Anti-infecciosos. 2. Celulose. 3. Liberação Controlada de fármacos. 4. Líquidos Iônicos. I. Speziali, Marcelo Gomes. II. dos Santos, Viviane Martins Rebello. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 615.32

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Beatriz Sencovici de Oliveira

Estudo de Liberação de Fármacos com Secnidazol

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

Aprovada em 12 de janeiro de 2022

Membros da banca

[Doutorado] - Viviane Martins Rebello dos Santos - Orientadora- Universidade Federal de Ouro Preto.
[Doutorado] - Marcelo Gomes Speziali - Coorientador- Universidade Federal de Ouro Preto.
[Doutorado] - Louise Aparecida Mendes - Universidade Federal de Ouro Preto.

Viviane Martins Rebello dos Santos, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 12/01/2022



Documento assinado eletronicamente por **Viviane Martins Rebello dos Santos, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 12/01/2022, às 13:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Gomes Speziali, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 12/01/2022, às 14:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Louise Aparecida Mendes, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 12/01/2022, às 15:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0267571** e o código CRC **6E3EF7F9**.

AGRADECIMENTOS

Obrigada primeiramente ao Senhor, por me conduzir nessa jornada de cinco anos de graduação. Agradeço todos os dias, por ter me dado a coragem necessária para trilhar esse percurso.

Aos meus pais, Claudia e Fernando agradeço imensamente pelo suporte e carinho para a realização desta enorme conquista. Ao meu irmão Gabriel pelo apoio incondicional nesses anos. Eu não conseguiria sem vocês.

À República Peça Rara meu lar de coração, que me amparou nesses anos e que me fez crescer como pessoa.

Ao Matheus Carlis por todo cuidado e paciência.

Aos amigos e futuros farmacêuticos: Daiane, Laura, Patrícia e Marco Túlio por estarem diariamente compartilhando alegrias e angústias do curso.

Ao Prof. Marcelo, não só pela valiosa orientação, mas por todos os aprendizados que me foi proporcionado nesses dois anos como bolsista no SILT Lab.

Agradeço a UFOP e a EFAR pela formação acadêmica de qualidade.

Agradecimentos a FAPEMIG e a UFOP pelo apoio financeiro prestado.

Dedico esse trabalho aos meus pais, Fernando e Claudia e ao meu irmão, Gabriel, pelo apoio do início ao fim, por serem alicerce e força para que esse sonho se tornasse realidade.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1	BIOMATERIAIS.....	3
2.2	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	4
2.3	MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	7
2.4	CINÉTICA DE ANÁLISE DE MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	9
2.5	LÍQUIDOS IÔNICOS.....	12
2.6	SECNIDAZOL.....	14
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1	SÍNTESE DO LÍQUIDO IÔNICO [(MeO) ₃ Sipmim][Cl].....	17
4.2	FUNCIONALIZAÇÃO DA CELULOSE MICROCRISTALINA COM [(MeO) ₃ Sipmim][Cl].....	17
4.3	INCORPORAÇÃO DOS FÁRMACOS NA MATRIZ POLIMÉRICA MODIFICADA - PREPARAÇÃO DOS DISPOSITIVOS.....	18
4.4	EXPERIMENTOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS	19
5	CARACTERIZAÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA.....	20
6	RESULTADOS DA LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	21
6.1	RESULTADO DA INCORPORAÇÃO PARA O FÁRMACO SECNIDAZOL.	21
7	CONCLUSÃO.....	28
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Comparativo dos perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.....	5
Figura 2: Mecanismos de liberação de substâncias ativas em sistemas matriciais.....	8
Figura 3: Diagrama de categorização dos sistemas iônicos de sais fundidos até a definição atual de líquidos iônicos.....	13
Figura 4: Estrutura do 5-nitroimidazol a esquerda e a direita a estrutura do Secnidazol com o grupo Nitroimidazol em destaque.....	15
Figura 5: Síntese do Líquido Iônico [(MeO) ₃ Sipmim][Cl].....	17
Figura 6: Processo de funcionalização da celulose com o líquido iônico [(MeO) ₃ Sipmim][Cl]- (Celulose[(MeO) ₃ Sipmim][Cl]).....	18
Figura 7: Perfil de liberação controlada em pH 7,4, sem membrana de diálise para o fármaco Secnidazol.....	20
Figura 8: Perfil de liberação controlada em pH 7,4, com membrana de diálise para o fármaco Secnidazol sem nenhum aumento escala.....	21
Figura 9: Perfil de liberação controlada em pH 7,4, para o fármaco Secnidazol em escala de 0- 800 minutos	22
Figura 10: Ajuste matemático do Perfil de liberação controlada em pH 7,4 para o fármaco Secnidazol (aumento de escala entre 0 – 400 minutos)	23
Figura 11: Ajuste matemático do Perfil de liberação controlada em pH 7,4, para o fármaco Secnidazol (aumento de escala entre 400 – 750 minutos)	24
Figura 12: Ajuste matemático do Perfil de liberação controlada em pH 7,4, com membrana de diálise para o fármaco Secnidazol (aumento de escala entre 2000 – 4500 minutos)	25

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CHN- Análise Elementar de Carbono- Hidrogênio – Nitrogênio

CMC - Celulose microcristalina

DRX- Difração de raios-X

IFA - Insumo Farmacêutico Ativo

IV – Infravermelho

LI- Líquido Iônico

PBS - Solução salina de fosfato tamponada

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

RPM- Rotação por minuto

Tg – Análise Termogravimétrica

UV-Vis

RESUMO

A liberação controlada de fármacos tem sido alvo de inúmeros estudos em diversas áreas, prevendo com a manipulação por meio de modelos matemáticos, o comportamento do fármaco no meio fisiológico pelo tempo. Existem diversas oportunidades tecnológicas principalmente na avaliação do comportamento do fármaco no meio, para que dispositivos robustos sejam criados para melhorar a qualidade de vida do paciente. Este trabalho se refere a liberação controlada de um fármaco por um dispositivo baseado na celulose microcristalina funcionalizada por líquido iônico e o fármaco Secnidazol. Para avaliar o perfil de liberação do fármaco foi simulado um meio biológico que retrata o pH fisiológico. 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. A matriz polimérica, já sintetizada previamente em outro experimento, foi utilizada para a incorporação do fármaco de escolha (Secnidazol), resultando no material modificado (Celulose[(MeO)₃Sipmim] [Secnidazol]). A porcentagem de impregnação na matriz polimérica foi relativamente baixa, cerca de 26% em relação a massa inicial. Em relação aos testes cinéticos de liberação, temos um fármaco que se comporta de duas maneiras diferentes no meio simulado (PBS), isso nos abre suposições a sua solubilidade deste fármaco e adsorção na matriz funcionalizada. Este trabalho nos mostra que os dispositivos de liberação controlada derivados de uma matriz de celulose, podem ser promissores, além de melhorar a adesão do paciente ao fármaco, com diminuição das doses aplicadas diariamente e redução dos efeitos colaterais.

Palavras – chave: Liberação Controlada, Líquidos Iônicos, Celulose, Secnidazol.

ABSTRACT

The controlled release of drugs has been the subject of numerous studies in several areas, predicting with manipulation through mathematical models, the behavior of the drug in the physiological environment over time. There are several technological opportunities, mainly in the evaluation of drug behavior in the environment, so that robust devices are created to improve the patient's quality of life. This work refers to the controlled release of a drug by a device based on microcrystalline cellulose functionalized by ionic liquid and the drug Secnidazole. To evaluate the drug release profile, a biological medium was simulated that portrays the physiological pH. The percentage of release was evaluated as a function of the accumulated concentration versus time and the samples were quantified by UV-Visible Spectroscopy. The polymer matrix, previously synthesized in another experiment, was used to incorporate the drug of choice (Secnidazole), resulting in the modified material (Cellulose[(MeO)₃Sipmim][Secnidazole]). The percentage of impregnation in the polymer matrix was relatively low, around 26% in relation to the initial mass. Regarding the release kinetic tests, we have a drug that behaves in two different ways in the simulated medium (PBS), which opens assumptions about its solubility of this drug and adsorption in the functionalized matrix. This work shows us that controlled release devices derived from a cellulose matrix can be promising, in addition to improving patient adherence to the drug, with reduced doses applied daily and reduction of side effects.

Key words: Controlled Release, Ionic Liquids, Cellulose, Secnidazole.

1 INTRODUÇÃO

Biomateriais são definidos como dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos (incluindo fluidos biológicos), que podem ser de origem natural ou de origem sintética. Esses materiais poliméricos resultam de uma combinação de propriedades tanto mecânicas, químicas e biológicas que torna viável sua utilização em sistemas biológicos por sua biocompatibilidade (ORÉFICE, 2005). Esses biomateriais podem ser combinados com outros compostos, como os líquidos iônicos (LIs) gerando respostas biológicas específicas, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente, principalmente na redução de administrações, promovendo uma comodidade ao paciente (LYRA *et al.*, 2007). Esses LI podem ser amplamente empregados em diversas áreas, em especial a farmacêutica, a fim de realizar aprimoramentos e obter fármacos mais eficientes (LYRA *et al.*, 2007).

Os Líquidos Iônicos constituem uma classe de substâncias com um dos potenciais de inovação mais promissores da atualidade. Os LI são definidos como sais compostos de cátions orgânicos e ânions orgânicos ou inorgânicos (MACHANNOVÁ, *et al.*, 2014). Esses compostos possuem uma diversidade de propriedades, a saber: pressão de vapor comparada à dos sólidos, cargas iônicas, solubilidade seletiva e, em especial, a capacidade de serem modelados para gerarem produtos com atividade biológica específica. A utilização de líquidos iônicos para a modificação química de polímeros tem se mostrado promissor e de grande impacto, uma vez que os testes referentes a liberação controlada demonstram resultados satisfatórios (FRADE *et al.*, 2009).

Segundo Das e Das, (2003), nas últimas décadas as formas farmacêuticas associadas as tecnologias de modificação de liberação controladas de fármacos, sofreram mudanças na tentativa de maximizar as vantagens inerentes a essas preparações, como redução de efeitos adversos e manutenção do nível plasmático do fármaco por um período maior em relação as formas convencionais de administração. Em contrapartida, essa tecnologia já havia sido descrita na década de 1950 em sistemas simples que envolviam *pellets* de liberação controlada (SANTOS *et al.*, 2004).

Vale ressaltar, que há uma ampla variedade de sistemas e que estes visam condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos. Desta forma, quando pensamos na utilização de sistemas matriciais no desenvolvimento de formulações de

liberação modificada, a utilização de diversos polímeros se torna uma opção estratégica frente aos sistemas convencionais, visto que estes podem carrear uma quantidade maior de fármaco em sua matriz (LOPES *et al.*, 2005).

No processo de desenvolvimento de um sistema matricial é notório destacar os diversos fatores que juntos colaboram para a sua efetividade. No que diz ao comportamento estrutural, quando este se encontra em contato com fluidos biológicos simulados ou meios de solução, causa um entumescimento do sistema matriz e consequente erosão, levando a uma liberação controlada do fármaco (LEE, CHIEN, 1996).

Segundo FRADE *et al.* (2009) sistemas carreadores de fármacos baseado em polímeros naturais biocompatíveis juntamente com os líquidos iônicos vem sendo amplamente estudado. Em virtude da versatilidade dos LIs, esses compostos são capazes de realizar alterações em superfícies poliméricas, propiciando a formação de um sistema matricial capaz de carrear o fármaco modelo e o liberar de maneira controlada, assim prolongando sua ação no sítio alvo. Essa estratégia modifica totalmente a administração convencional, pois atrelados aos sistemas matriciais poliméricos, o fármaco chega ao seu local de ação sem perdas em seu processo de metabolização e excreção.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BIOMATERIAIS

Os biomateriais compreendem uma representativa fração dos produtos utilizados na área de saúde. O seu uso não é recente, e sua aplicação na correção dos mais diversos tipos de problemas relacionados à saúde humana remonta à antiguidade (RATNER, 2013). Biomateriais são definidos como dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos (incluindo fluidos biológicos), estes podem ser de origem natural, como o colágeno purificado, fibras de proteínas (seda, lã e pelo), polissacarídeos (algodão e material celulósico) e de origem sintética como os metais, cerâmicas e polímeros, que são frequentemente denominados materiais biomédicos para se diferenciarem dos biomateriais naturais (LYMAN e ROWLAND, 1989).

Os de origem sintética, diferenciam-se de outros por conter uma combinação de propriedades mecânicas, químicas, físicas e biológicas que torna viável sua utilização no corpo humano (ORÉFICE, 2005). Esses biomateriais vem sendo amplamente utilizados na área biomédica devido a sua versatilidade e, em função do baixo custo de produção em relação aos outros tipos de materiais relacionados (ALMEIDA, 2010).

Polímeros são macromoléculas de alta massa molar formadas pela ligação de unidades repetitivas menores ao longo de uma cadeia principal (PARK e WANG *et al.*, 2007). Os compostos poliméricos para serem utilizados em pacientes devem ser obrigatoriamente biocompatíveis com a estrutura tecidual. Além disso, os agentes devem ser quimicamente inertes, não carcinogênicos e hipoalergênicos. Nesse sentido, o material não deve ser fisicamente ou quimicamente alterado pelo tecido, local de ação, ou ainda provocar qualquer resposta inflamatória (DASH *et al.*, 1998). Em detrimento disso, a degradação de um biomaterial polimérico deve ser bem elucidada estruturalmente para que haja segurança na aplicação *in vivo*, visto que, seu contato com o meio fisiológico do paciente pode acarretar reações citotóxicas (NAIR *et al.*, 2007).

Por outro lado, a utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas

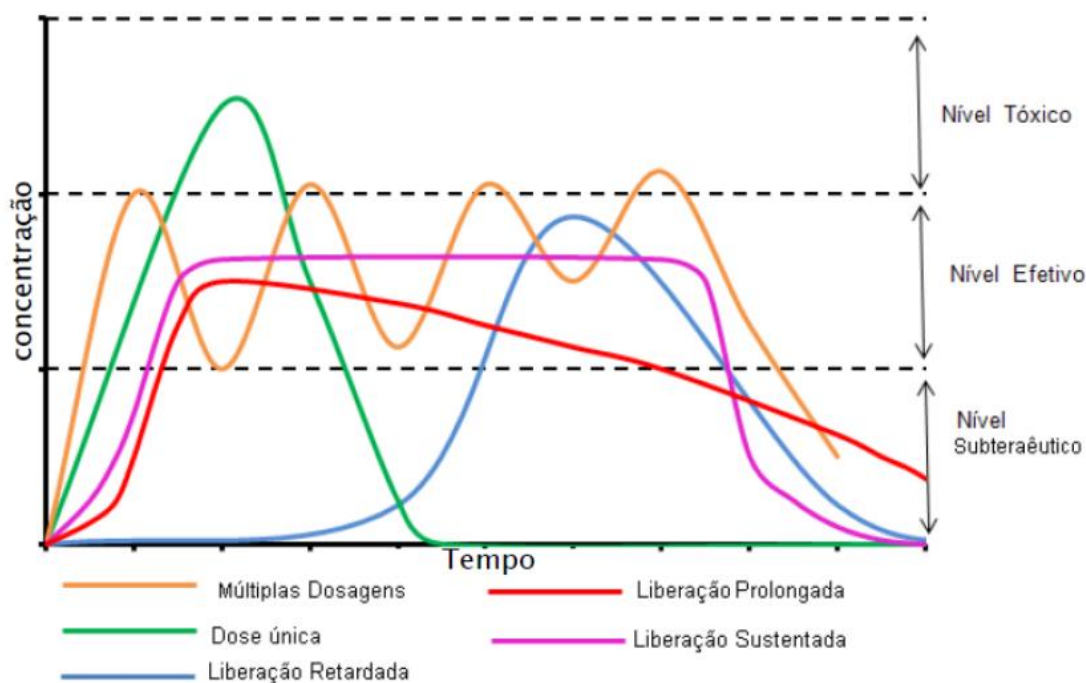
no desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada. Além disso, a utilização de sistemas matriciais permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos em sua matriz (LOPES *et al.*, 2005). Segundo FRADE *et al.* (2009), a obtenção de um sistema que seja carreador de fármacos baseado em polímeros naturais biocompatíveis, vem sendo alvo de uma gama de estudos nas mais diversas áreas.

2.2 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os métodos convencionais de administração, como a administração oral, são desenvolvidos para liberar rapidamente o agente ativo (moléculas bioativas) ou terapêutico (fármaco) (AZEVEDO *et al.*, 2005). Diversos trabalhos disponíveis na literatura farmacêutica têm demonstrado a eficácia dos sistemas de liberação controlada de fármacos frente aos métodos convencionais de tratamento, por apresentarem menores variações dos níveis plasmáticos do fármaco (Figura 1). Entretanto, ainda existem alguns inconvenientes associados a esses tipos de sistemas, tais como a impossibilidade de interrupção da ação farmacológica em caso de irritação ou a intolerância pelo paciente (SOSKOLONE, FREIDMAN, 1996).

Concentrações acima da faixa terapêutica podem prejudicar o paciente levando a toxicidade, enquanto concentrações subterapêuticas podem conduzir o paciente a quadros de resistência ao fármaco e ineficácia do tratamento (BIZERRA, *et al.*, 2016). Na figura 1 temos um comparativo de concentrações plasmáticas de fármacos administrados por métodos convencionais e sistemas de liberação controlada.

Figura 1 - Comparativo dos perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.



FONTE: Retirado de (ALBANEZ, 2012).

A curva verde é caracterizada por uma forma farmacêutica convencional de dose única, onde o ativo é liberado imediatamente no organismo após a sua ingestão, formando um pico plasmático único. São representados pelos comprimidos efervescentes, sublinguais e mastigáveis (ANSEL *et al.*, 2007; VEIGA, 1988; LYRA *et al.*, 2007).

Em contrapartida, a curva laranja é representada por uma forma farmacêutica resultante da administração de múltiplas doses diárias de medicamento de liberação convencional, sendo que, quando a concentração de ativo chega em um nível baixo, uma nova dose é administrada, resultando em um pico na concentração plasmática do paciente. Essa administração no ponto de vista de comodidade ao paciente não é tão vantajosa, visto que pode resultar em menor aderência ao tratamento e esquecimento por parte do paciente (ALBANEZ, 2012). Este tipo de liberação se destina a formas farmacêuticas em comprimidos que são administrados em um intervalo (janela terapêutica) de seis a oito horas.

Já a liberação sustentada, representada na curva rosa, tem como característica manter constante a concentração plasmática do fármaco por um longo período – geralmente 8 a 12 horas, intervalo de tempo maior que a formas farmacêuticas convencionais. Após a administração temos uma liberação rápida do fármaco e em seguida ocorre a conservação do efeito, por meio da liberação gradual e contínua do mesmo, caracterizado por uma cinética de liberação de ordem zero (ALBANEZ, 2012). Podem ser representados por comprimidos de desintegração lenta, como o Voltaren SR® que possui ação anti-inflamatória.

Em azul, temos um perfil típico de liberação retardada, essa forma farmacêutica é desenvolvida para que o ativo seja liberado com atraso, ou seja, são desenvolvidos para passarem intactos pelo estômago. É uma estratégia inteligente pois protege a mucosa gástrica da ação irritante do fármaco; impede a destruição do ativo pela ação do suco gástrico e direciona o fármaco para ser absorvido em regiões específicas do intestino. Essa liberação é destinada, principalmente, às formas farmacêuticas gastrorresistentes ou entéricas (ANSEL *et al.*, 2007; SOARES, 1992). Como exemplo podemos citar o Normogastrol®, que tem como insumo farmacêutico ativo o pantoprazol, utilizado para tratamento a curto prazo de sintomas de refluxo.

Na curva vermelha, representada pela liberação prolongada, é formada por duas doses de fármaco. A primeira dose corresponde a uma concentração superior de ativo, possibilitando que seja suficiente para gerar um efeito terapêutico. Posteriormente a segunda dose é liberada de forma gradual, com a finalidade de prolongar a extensão da resposta farmacológica, essa segunda dose é chamada de dose de manutenção por alguns autores, entretanto conforme a curva ilustrada não produz uma concentração plasmática constante (ALBANEZ, 2012; MARANHO, 2000; VEIGA, 1988). Podemos citar entre uma das formas mais utilizadas com o perfil de liberação controlada as suspensões injetáveis, baseadas na aplicação intramuscular do fármaco sob a fórmula de partículas, que formam um “depósito” de fármaco, que é liberado lentamente para a corrente sanguínea (SOSKOLONE, FREIDMAN, 1996).

Tendo em vista esses diversos perfis de liberação e suas peculiaridades, os estudos referentes às novas possibilidades de sistemas que monitoram a velocidade e local de liberação de fármacos vêm sendo investigados principalmente na indústria farmacêutica, a fim de melhorar a comodidade do paciente frente às formas farmacêuticas convencionais de administração (LOPES *et al.*, 2005).

2.3 MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Os dispositivos de liberação de fármacos, vem sendo desenvolvidos com a finalidade de propiciar uma liberação lenta e contínua da dose terapêutica em níveis plasmáticos seguros. O sucesso desses sistemas está relacionado com a tecnologia de fabricação e com as características físico-químicas do polímero, responsáveis pelo mecanismo de liberação. A utilização desses sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros vem se tornando uma opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas no desenvolvimento tanto de fórmulas farmacêuticas convencionais como de dispositivos inéditos de liberação controlada (AZEVEDO *et al.*, 2005).

Os polímeros são uma das classes mais versáteis, gerando um grande avanço para a inovação no âmbito farmacêutico e no desenvolvimento de sistemas matriciais. Estes são os excipientes mais utilizados no ponto de vista da tecnologia farmacêutica, a escolha depende dos excipientes empregados nas formulações e do princípio ativo utilizado (ZARONI, 2006). Para a elaboração de um sistema de liberação robusto a permeabilidade, hidroflicidade, lubrificação, lisura, adesão e solubilidade devem ser consideradas no momento de construção de um sistema matricial polimérico (RIOS, 2005).

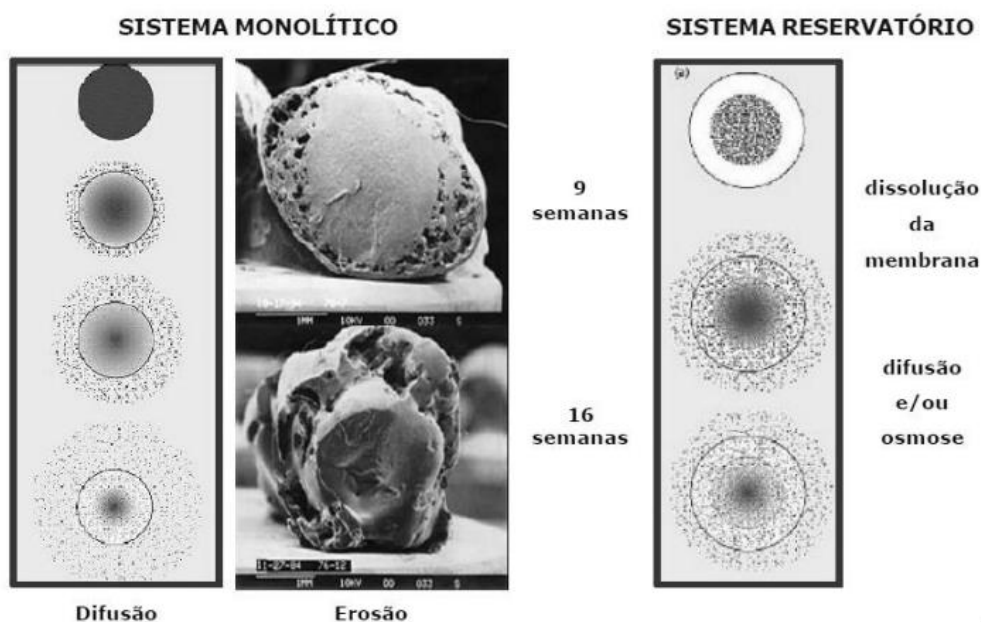
Podemos dividir as classes utilizadas para formular sistemas matriciais em três grandes grupos: matrizes insolúveis e inertes como os polímeros insolúveis, que não se alteram estruturalmente ao longo do trato intestinal, como por exemplo polietileno e cloreto de polivinila. O segundo grupo são as matrizes insolúveis em água e erodíveis que se apresentam como estruturas lipídicas e hidrofóbicas, que não se alteram na presença de água apresentando o mesmo mecanismo de liberação que os polímeros insolúveis, citamos como exemplo os triglicerídeos, óleo de rícino hidrogenado e a cera de carnaúba (LORDI, 1970). E por último os polímeros hidrofílicos, derivados da celulose como a metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose que são amplamente utilizados na indústria farmacêutica e que recentemente estão sendo empregados como agentes moduladores da liberação na preparação de comprimidos de liberação controlada (EYJOLFSSON, 1999).

A partir de dois diferentes mecanismos podemos ter o processo de liberação das substâncias ativas incorporadas em uma matriz: difusão ou erosão, na maioria dos sistemas esses dois diferentes mecanismos acontecem de maneira simultânea

(Figura 2). Esses processos dependem exclusivamente das propriedades do polímero utilizado no processo (LOPES *et al.*, 2005).

No primeiro, o agente bioativo encontra-se envolvido por um filme ou membrana polimérica (sistema reservatório), ou disperso uniformemente em um sistema matricial. O mecanismo de erosão da matriz polimérica, compreende em sua fragmentação, sendo essa, por meio do contato com o sistema biológico do indivíduo, liberando o fármaco para o meio externo. Esse processo é de grande valia, pois nota-se que a matriz polimérica sofrerá degradação e não será necessário qualquer tipo de intervenção no sistema para sua posterior retirada (BIZERRA *et al.*, 2016).

Figura 2 - Mecanismos de liberação de substâncias ativas em sistemas matriciais.



Fonte: Retirado de AZEVEDO *et al.*, 2002.

Há também um terceiro tipo de mecanismo que envolve o processo de ativação por solvente, por intumescimento (expansão), fazendo com que água atinja as regiões poliméricas mais densas, causando uma clivagem (desestabilização da rede cristalina), com posterior degradação, ocorrendo assim, a liberação do agente ativo (LOPES *et al.*, 2005; SOUZA, 2007).

2.4 CINÉTICA DE ANÁLISE DE MECANISMOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Apesar de ser um sistema complexo no que envolve fenômenos de liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais poliméricos, alguns modelos bem conhecidos são usados extensivamente para a análise da liberação de substâncias ativas a partir destes sistemas (COSTA, SOUSA LOBO, 2001). É de grande relevância a utilização de modelos matemáticos de liberação para o desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada. Estes, contribuem significativamente para a simulação de parâmetros e para a viabilização do desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, desde que esses perfis sejam traçados de maneira adequada para a liberação (SIEPMANN, PEPPAS, 2012). Modelos matemáticos são extremamente importantes pois elucidam com maior clareza os aspectos inerentes à cinética envolvendo os sistemas matriciais de liberação controlada de fármacos.

Modelo Peppas e Siepmann

O modelo matemático proposto por Siepmann e Peppas, prevê com precisão a composição e as dimensões necessárias das matrizes poliméricas hidrofílicas para que estes alcancem o perfil de liberação desejado. Esse modelo envolve cinéticas de liberação *in vivo*, e é frequentemente utilizado para descrever a liberação de inúmeros tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada. Este é designado por uma cinética de ordem zero, que se baseia na liberação lenta do insumo farmacêutico ativo partir de formas farmacêuticas que não se fragmentam (LOPES *et al.*, 2005; SIEPMANN, PEPPAS, 2001).

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

A equação 1 acima, corresponde ao modelo citado em LOPES *et.al*, 2005, onde, M_t representa a quantidade absoluta do fármaco ou da substância liberada no tempo t , M_∞ é a quantidade total de fármaco ou substância encapsulada, M_t / M_∞ é a fração de fármaco ou da substância no tempo t e K é a constante de difusão,

dependendo do modelo cinético usado (PEPPAS, 1985; SIEPMANN, PEPPAS, 2001; RITGER, PEPPAS, 1987).

Sistemas de liberação controlada de fármacos ideais devem apresentar um perfil cinético de liberação de ordem zero, em linhas gerais o sistema deve propiciar a formação de uma solução saturada capaz de permitir a constante liberação do fármaco no meio. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de obter na prática. A aplicação deste modelo ainda apresenta diversas limitações, em virtude aos poucos fatores de ajuste ao modelo (LOPES *et al.*, 2005).

Modelo de Weibull

A equação 2 mostra o modelo de Weibull, que pode ser aplicado com sucesso na maioria das curvas de dissolução. Está expressa a fração acumulada do fármaco no material em solução no tempo t . Esse modelo corresponde precisamente na forma de um perfil exponencial (LANGENBUCHER, 1972).

$$y = y_0 + \left(1 - e^{-\frac{t^b}{k}} \right) \text{Equação 2}$$

Modelo de Higuchi

Em resumo, este modelo representado na equação 3 estabelece que a quantidade de fármaco liberado no meio no tempo t é diretamente proporcional à raiz quadrada do tempo (t), considerando-se ainda uma constante de liberação (Kh) que incorpora premissas e condições experimentais. (HIGUCHI, 1961; HIGUCHI, 1963). Esse modelo apresenta fortes limitações na interpretação dos mecanismos de liberação controlada, mas ainda é o mais próximo do que ocorre nos sistemas matriciais de ordem zero (TAHARA *et al.*, 1996).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kh \sqrt{t} + b \quad \text{Equação 3}$$

Modelo Peppas e Sahlin

Outra referência de modelo matemático é o de Peppas e Sahlin (1989), a equação 4 expressa a difusão fickiniana, onde K_1 e K_2 representam constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão e o coeficiente m é o expoente para a cinética da preparação farmacêutica que apresente uma liberação modificada, qualquer que seja a sua forma (LOPES *et al.*, 2005).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad \text{Equação 4}$$

Modelo Korsmeyer Peppas

Este modelo é representado pela equação 5, onde n é o chamado expoente de liberação e M_t / M_∞ é a fração do fármaco liberada ao longo do tempo t (RITGER, PEPPAS, 1987). A equação empírica que possibilita o entendimento dos mecanismos de dissolução a partir da matriz. Os autores descrevem uma equação simples para um sistema polimérico de drug release:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Equação 5}$$

Lei de Fick

Segundo Atkins e Paula, (2012) a difusão fickiniana mostra que, se a concentração varia acentuadamente com a posição, conseqüentemente essa difusão será mais rápida. Nesse sentido esses autores afirmam que o fluxo de matéria (número de partículas que passam por uma área imaginária, durante um certo intervalo de tempo, dividido pela área e pelo intervalo de tempo) é proporcional ao gradiente da densidade numérica da partícula nas vizinhanças da área. Este modelo é representado pela equação 6 abaixo.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DS\Delta C}{e} \quad \text{Equação 6}$$

Os modelos matemáticos citados acima, nos apresentam novas possibilidades de inovação científica e tecnológica, principalmente no desenvolvimento e pesquisa de novos fármacos. A modelagem matemática e computacional reduz tempo e custos, trazendo benefícios, principalmente para fármacos mais potentes, com uma janela terapêutica estreita (SIEPMANN, 2001). As simulações são fundamentais, pois nos dão previsibilidade do comportamento da dinâmica de difusão das partículas de ativos de um sistema no meio, mediante variáveis do sistema, como tempo e acúmulo de partículas de ativo, influência e desempenho de membranas ou matrizes na velocidade de dispensação (SOUZA, 2007).

2.5 LÍQUIDOS IÔNICOS

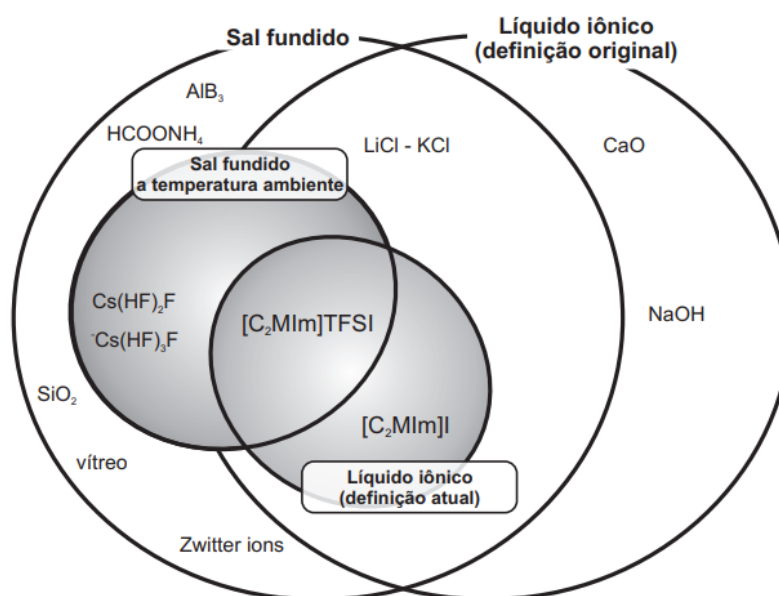
Os líquidos iônicos (LI) podem ser entendidos como sais fundidos que apresentam ponto de fusão abaixo do ponto de ebulição da água (100°C). São constituídos inteiramente por íons e podem ser classificados em apróticos e próticos. Os LI apróticos são também conhecidos como clássicos e convencionais, constituídos por cátions orgânicos volumosos e grande variedade de ânions (MACHANNOVÁ *et al.*, 2014; PERIC *et al.*, 2014).

Em princípio, pode-se dizer que estes compostos têm em comum uma energia livre de Gibbs de solvatação negativa, consequência de serem compostos por grandes cátions orgânicos (ou um cátion com um grupo central inorgânico, contendo por exemplo, enxofre, fósforo ou nitrogênio, ligado a longas cadeias carbônicas) e ânions pouco coordenantes e/ou bastante flexíveis, resultando em uma baixa energia reticular e grande entropia e, portanto, baixo ponto de fusão. Ou seja, o estado líquido nesses compostos é termodinamicamente favorável, mesmo em baixas temperaturas (KROSSING *et al.*, 2006).

No entanto, o conhecimento sobre suas propriedades físicas e químicas dos LI é ainda limitado e o grande número de diferentes combinações de cátions e ânions

intensifica ainda mais o problema (WEI *et al.*, 2008). Um esquema ilustrando a evolução da nomenclatura desses sais, comparado a outros sistemas, elaborado pela Sociedade Eletroquímica do Japão é mostrado na Figura 3.

Figura 3 - Diagrama de categorização dos sistemas iônicos de sais fundidos até a definição atual de líquidos iônicos.



Fonte: Adaptado de TORIMOTO *et al.*, 2010.

Embora uma quantidade enorme de pesquisas recentes tenha focado sobre as propriedades físicas dos LI e, as propriedades químicas, toxicidade e propriedades biológicas foram tópicos mais debatidos neste campo (PEPLOW, 2005). De fato, a toxicidade também é uma propriedade ajustável dos líquidos iônicos, dadas semelhanças entre muitos componentes comuns dos LI com insumos farmacêuticos ativos (IFAs) ou precursores de IFAs. Biologicamente, íons ativos têm sido usados para produzir novos LI, no entanto, o principal fator para esses materiais foi o uso de íons de baixa toxicidade conhecida para obter o conjunto de propriedades físicas dos líquidos iônicos (CARTER *et al.*, 2004). Uma classe importante de LI são os antimicrobianos derivados de cátions de amônio quaternário conhecidos há algum tempo, e que recentemente, foram mostrados estudos onde estes derivados se mostravam biologicamente ativos (PERNAK *et al.*, 2003).

A utilização de sais de amônio quaternário, por exemplo, ultrapassou o âmbito no qual eram utilizados como compostos de transferência de fase, para fazerem parte do escopo de cátions para a obtenção de líquidos iônicos. Além disso, há uma grande variedade de cátions de amônio quaternário, que apresentam eficazmente propriedades antibacterianas frente a uma variedade de cepas (TROUTMAN *et al.*, 2009). Durante a última década o uso de LI contendo substâncias farmacologicamente ativas tem aberto novas discussões em relação as aplicações futuras destes compostos no âmbito farmacêutico.

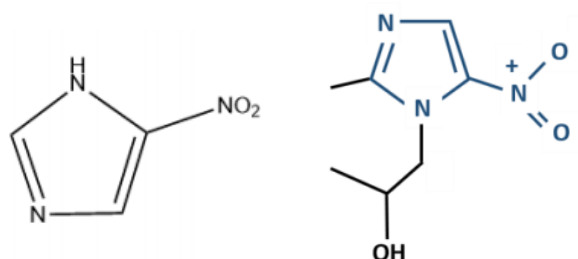
2.6 SECNIDAZOL

O Secnidazol, 1-(hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol, é um fármaco do grupo do 5-nitroimidazol. Este é considerado de grande importância para amebíase sistêmica e intestinal, incluindo abscessos hepáticos relacionados a amebíase. Sendo um fármaco efetivo em infecções bacterianas, giardíase, tricomoniase e outras doenças relacionadas a protozoários (LICHTIG *et al.*, 1996). O fármaco possui dois hidrogênios ionizáveis, apresentando dois pKa com valores de 2,62 e 14,5 (HERNÁNDEZ *et al.*, 2014).

Estudos sugerem que o Secnidazol em relação a outros fármacos da mesma classe é mais eficaz para o tratamento de infecções causadas por protozoários e vaginose bacteriana (BAKSHI e SINGH, 2004). Segundo GILLS e WISEMAN, (1996), ressalta a facilidade de administração do Secnidazol frente a outros fármacos da classe dos 5- nitroimidazóis, por combinar uma terapia de dose única e um bom perfil de tolerabilidade, fazendo que este fármaco seja uma alternativa em relação aos outros medicamentos dessa classe, que possuem administrações sucessivas para um sucesso terapêutico.

Os fármacos desta família, representado na figura 4 agem diretamente no metabolismo oxidativo dos microrganismos. As ferredoxinas de microrganismos anaeróbicos são responsáveis pela redução do grupo nitro presente nos fármacos dessa classe. Estes grupos reduzidos lesam o DNA, proteínas e membranas de microrganismos anaeróbicos, explicando sua ação terapêutica (MACIEL *et al.*, 2004).

Figura 4 - Estrutura do 5-nitroimidazol a esquerda e a direita a estrutura do Secnidazol com o grupo nitroimidazol em destaque.



Fonte: Adaptado de BUSCHINI *et al.*, 2007.

Os fármacos dessa classe, são considerados pró-fármacos por requererem uma ativação metabólica do grupo nitro pelas nitrorredutases para o seu efeito farmacológico. A presença do grupo nitro pode tornar a molécula bastante biorreativa, uma vez que ele é um forte retirador de elétrons, leve, polar e capaz de formar ligações de hidrogênio. (BUSCHINI *et al.*, 2007).

Este trabalho foi baseado em um estudo de liberação controlada utilizando um fármaco modelo impregnado em uma matriz funcionalizada. Assim, criando um dispositivo robusto, que foi colocado em um meio simulado avaliando seu perfil de liberação. Na literatura já foi demonstrado que quando é criado um dispositivo funcionalizado, que incorpora diferentes tipos de fármacos com mecanismos de ações distintos, podem abrir um grande leque de possibilidades, como por exemplo melhorar a qualidade de vida do paciente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Impregnar um fármaco (Secnidazol) em um sistema matricial modificado de liberação controlada, baseado em celulose funcionalizada com líquido iônico (Celulose [(MeO)₃Sipmim] [Cl]) e realizar testes de liberação controlada comparando dois meios de liberação com e sem membrana de diálise.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

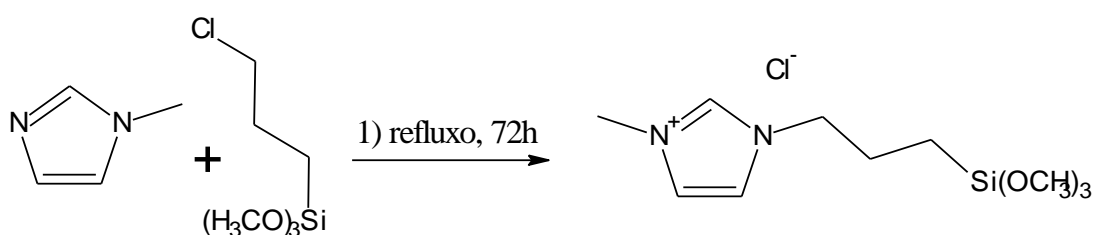
- Incorporar um fármaco na matriz;
- Determinar o perfil de liberação controlada in vitro das moléculas por meio da técnica de espectroscopia UV-Vis em um meio de solução salina tamponada PBS (pH 7,4);
- Determinar modelos matemáticos específicos para os perfis de liberação controlada do fármaco escolhido.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SÍNTESE DO LÍQUIDO IÔNICO [(MeO)₃Sipmim][Cl]

O líquido iônico sintetizado seguiu o protocolo descrito por SALES *et al.* (2020) e teve como base a referência de SAFARI & ZARNEGAR (2013), onde a primeira etapa está elucidada na Figura 5. Em um balão de fundo redondo tri-tubulado sob atmosfera de argônio foram adicionados 34,1 mmol (2,7 mL) de N-metilimidazol com 34,0 mmol (6,2 mL) 3-cloropropiltrimetoxissilano, essa mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa a 100 °C em um sistema de refluxo por 72 horas, resultando no cloreto de 1 - (trimetoxissililpropil) - 3 - metilimidazólio ([[(MeO)₃Sipmim][Cl]). O produto foi utilizado na etapa posterior sem nenhuma purificação adicional.

Figura 5 - Síntese do Líquido Iônico [(MeO)₃Sipmim][Cl].



Fonte: Retirado de SANTOS *et al.*, (2020).

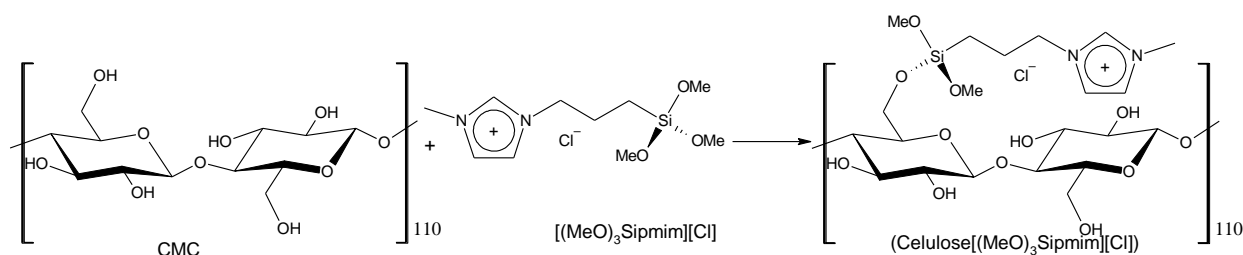
4.2 FUNCIONALIZAÇÃO DA CELULOSE MICROCRISTALINA COM [(MeO)₃Sipmim][Cl]

Para funcionalizar a celulose microcristalina (CMC), foi adicionado em um balão de fundo redondo 1,98g de CMC, que corresponde aproximadamente 12,3 mmol de monômero de celulose com o líquido iônico citado na etapa anterior sintetizado por SALES *et al.* (2020). Essa mistura ficou sob agitação 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 e necessitando de um solvente

para auxiliar o movimento do agitador. Após a mistura estar em temperatura ambiente, foi adicionado 40 mL de diclorometano com auxílio de uma seringa, permanecendo por mais de 72 horas em uma temperatura de 90°C. Após isso os sólidos foram filtrados e lavados com clorofórmio, acetona e éter dietílico respectivamente. O produto resultante do processo de funcionalização permaneceu em estufa por 24 horas a 50 °C até a completa secagem.

Na figura 6, é vista a reação resultante do processo de funcionalização da celulose microcristalina com o líquido iônico sintetizado previamente. Em relação a estrutura resultante (Celulose[(MeO)₃Sipmim][Cl]), é observado que o líquido iônico está ligado covalentemente a estrutura com o seu contra-íon cloreto no meio em questão.

Figura 6 - Processo de funcionalização da celulose com o líquido iônico [(MeO)₃Sipmim][Cl]- (Celulose[(MeO)₃Sipmim][Cl]).



Fonte: Retirado de SANTOS *et al.*, (2020).

4.3 INCORPORAÇÃO DOS FÁRMACOS NA MATRIZ POLIMÉRICA MODIFICADA - PREPARAÇÃO DOS DISPOSITIVOS

- Metatese

Após a preparação da CMC funcionalizada com o líquido iônico na etapa anterior adicionou-se em um balão de reação 2,3466 g de Celulose [(MeO)₃Sipmim][Cl] juntamente com 30,151 de Secnidazol em contato com um 250 mL de solução etanólica a 99,8%. A solução ficou sob agitação vigorosa por aproximadamente 72 horas. Posteriormente, solução foi retirada da agitação e submetida a uma filtração

simples. O filtrado foi que ficou retido no papel de filtro dando um total de 2,9066 g (aproximadamente 0,56 g de Secnidazol incorporado na matriz).

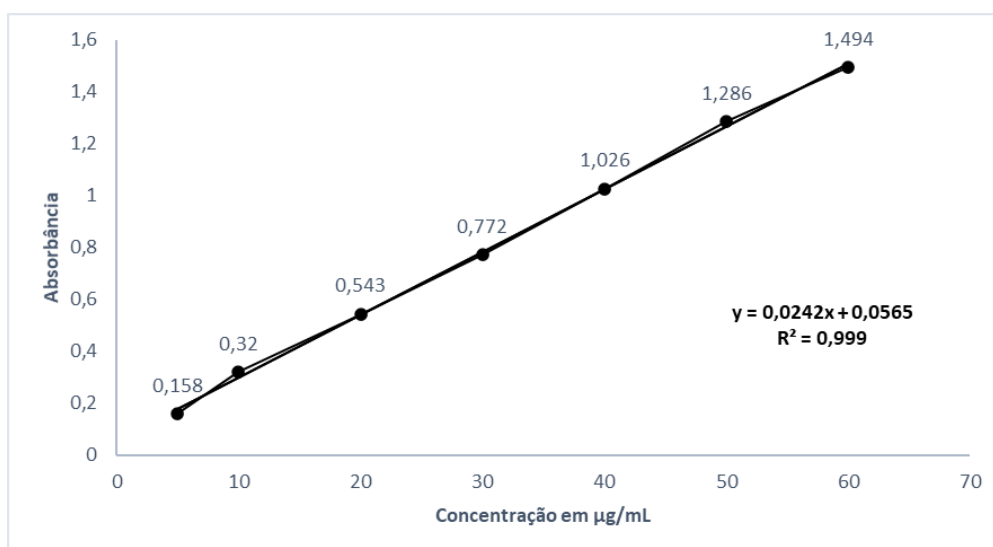
Em relação a essa incorporação do fármaco a matriz, é visto um fenômeno de adsorção sendo o Secnidazol o contra-íon da reação ao invés do cloreto (troca iônica), resultando em no produto (Celulose[(MeO)₃Sipmim][Secnidazol]).

4.4 EXPERIMENTOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Para a construção da curva 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. Para os testes iniciais foi preparado com o fármaco de estudo Secnidazol, um meio biológico simulando o do pH fisiológico do organismo.

Primeiramente, uma análise de varrefura foi feita, para que o comprimento de onda máximo absorvido pelo fármaco de escolha, fosse detectado. Posteriormente, foram feitas sucessivas soluções com diferentes concentrações, realizado em triplicata do fármaco Secnidazol em µg/mL e medidas em um espectrofotômetro UV-Vis a 320 nm. O comprimento de absorção máxima e também, indicado em literatura era condizente. Na figura 7 é apresentado a curva analítica obtida no espectrofotômetro, onde abaixo as soluções de diversas concentrações do fármaco, foram submetidas a leitura da absorbância no espectrofotômetro.

Figura 7. Curva analítica para análise do Secnidazol



Para avaliar o perfil de liberação controlada do fármaco Secnidazol, o meio biológico de escolha foi o PBS (solução tampão fosfato) para a simulação do pH fisiológico do organismo. Foram escolhidos dois diferentes tipos de sistemas para avaliação do perfil de liberação. O primeiro sistema foi constituído por uma membrana de diálise semipermeável, que utiliza um processo de separação de moléculas de acordo com o seu tamanho (difusão) e o segundo sistema escolhido foi o sem membrana de diálise. Assim, posteriormente com o objetivo de comparar os dois perfis de liberação do fármaco de escolha Secnidazol. Ambos os experimentos foram realizados em triplicata. A razão utilizada para cada um dos experimentos foi 1 mg de fármaco adsorvido por 1 mL de meio de PBS (solução tampão fosfato) pH 7,4. O volume total do sistema para ambos os experimentos foi de 5 mL.

No sistema composto pela membrana de diálise, o líquido foi analisado sem centrifugação, e foram recolhidas alíquotas de 0,5 mL para serem analisadas no espectrofotômetro, após cada nova retirada de alíquota do sistema para análise, a mesma proporção de meio tamponado foi colocado novamente no tubo. Para o sistema sem membrana, todas as amostras retiradas, foram centrifugadas a 3000 rpm com o objetivo de deixar o meio límpido para a análise UV – Visível.

5 CARACTERIZAÇÃO DA MATRIZ POLIMÉRICA

A caracterização da matriz polimérica funcionalizada com o líquido iônico (Celulose[(MeO)₃Sipmim][Cl]), está descrita em SALES *et al.* (2020), onde temos diversas análises que comprovam a incorporação o líquido iônico [(MeO)₃Sipmim][Cl] na matriz polimérica de celulose, são elas: análise termogravimétrica, análise elementar (CHN), espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear em fase sólida e difração de raios X (DRX).

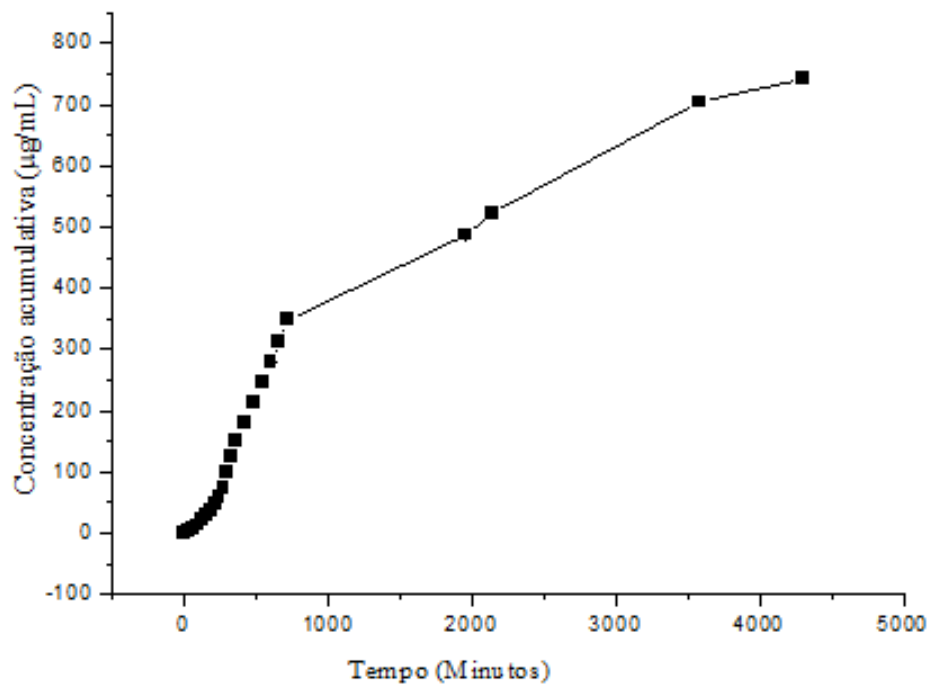
6 RESULTADOS DA LIBERAÇÃO CONTROLADA

6.1 RESULTADO DA INCORPORAÇÃO PARA O FÁRMACO SECNIDAZOL

Para a porcentagem do fármaco impregnado na matriz de celulose foi relativamente baixa, sendo aproximadamente 26% em relação a massa inicial.

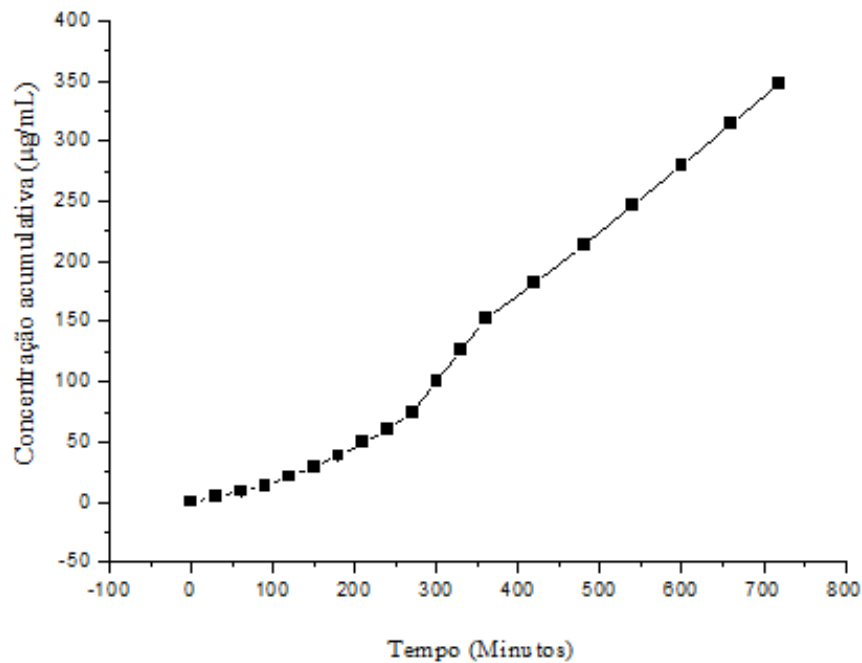
Em relação ao perfil de liberação para o sistema em questão, a figura 8 representa o gráfico sem nenhuma ampliação (aumento de escala) e sem nenhum ajuste por modelo matemático. O tempo máximo de liberação perdurou por 5000 minutos. Os outros gráficos apresentados neste estudo, mostram esta mesma curva com três aumentos de escala, sendo que cada período de tempo apresenta dois diferentes perfis de liberação. O ajuste matemático foi feito utilizando o software Origin Pro 8.0.

Figura 8 - Perfil de liberação controlada em pH 7,4, para o fármaco Secnidazol sem nenhum aumento escala.



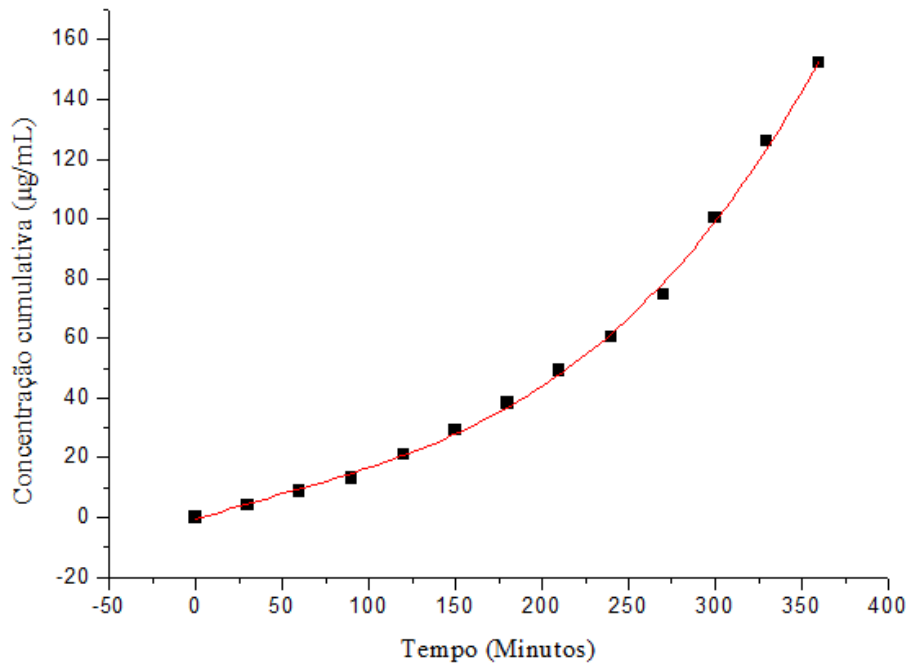
A figura 9 representa os pontos de dispersão na figura 8, no período de 0 a 1000 minutos de reação, período desse no qual se concentrou aproximadamente 50% da concentração acumulada de Secnidazol durante o presente experimento. Além disso, não foi realizado o ajuste matemático, uma vez que inicialmente, os dados apresentam comportamento exponencial no momento de 0 a 400 minutos, e logo depois de 450 a 750 minutos, se apresentam em comportamento linear. Nisso identificamos que nessa figura se tem ao menos dois perfis de liberação diferentes (figura 10,11 e 12).

Figura 9 - Perfil de liberação controlada em pH 7,4, para o fármaco Secnidazol em escala de 0- 800 minutos.



Já a figura 10 representa o intervalo de liberação de 0 a 400 min, cujo os dados apresentaram comportamento exponencial, onde o modelo que mais se ajustou aos dados foi o de Weibull, que geralmente, é muito utilizado para estudos que avaliam a diluição e liberação (PAPADOPOULOU *et al.*, 2006).

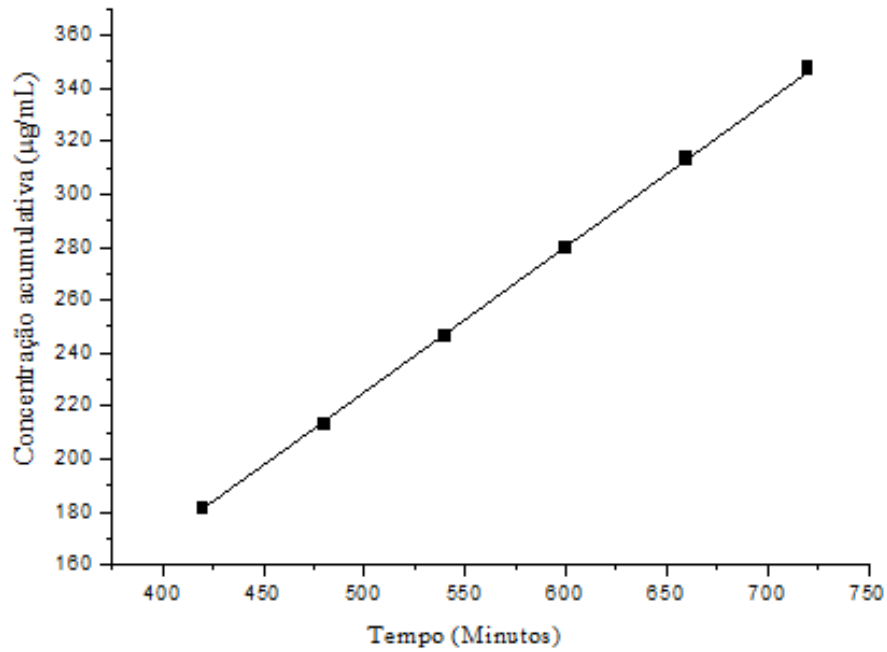
Figura 10 - Ajuste matemático do Perfil de liberação controlada em pH 7,4 para o fármaco Secnidazol (aumento de escala entre 0 – 400 minutos).



$$y = A^{(1 - \exp(-B^x))}$$
$$y = -17,50158^{(1 - \exp(0,00632^x))}, R^2=0,998$$

O ajuste do modelo a curva supracitados apresentou $R^2=0,998$ e valor de $P>0,0001$. Assim o modelo de Weibull foi eficiente em explicar a variação dos dados. Este modelo também é apresentado na figura 12, onde temos o comparativo das duas liberações e seus ajustes.

Figura 11 - Ajuste matemático do Perfil de liberação controlada em pH 7,4, para o fármaco Secnidazol (aumento de escala entre 400 – 750 minutos).



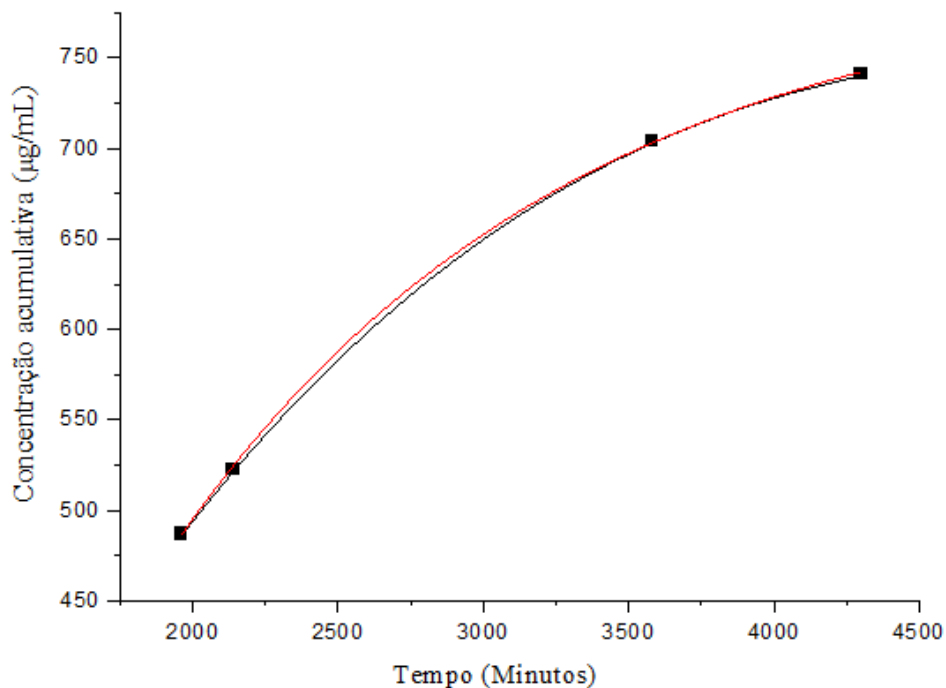
$$y = a + bx$$
$$y = -47,44 + 0,55x \quad R^2=0,99.$$

Já na figura 11, onde os dados representam o intervalo de 400 a 750 minutos, os dados apresentaram comportamento linear, apresentando $R^2=0,99$ e $P>0,0001$. Em relação aos ajustes matemáticos temos que a curva da Figura 11 nos evidencia uma linearização no seu perfil de liberação. Isso nos mostra que o princípio ativo libera de maneira constante em um mesmo intervalo de tempo (400 – 750 minutos) sendo uma liberação rápida e contínua. Isso mostra que o modelo que mais se adequa neste momento do gráfico é o de Siepmann e Peppas, designado por uma cinética de ordem zero que se baseia na liberação lenta da substância ativa. A equação está evidenciada abaixo:

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

Ainda em relação ao modelo de Siepmann e Peppas, temos que a quantidade inicial de fármaco liberada no meio é resultado de uma liberação imediata (“burst effect”), motivada ou pela liberação do fármaco existente à superfície do sistema matricial ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema. Isso leva a uma consequente liberação imediata do fármaco seguido por uma liberação mais lenta, o que explica essa linearização.

Figura 12 - Ajuste matemático do Perfil de liberação controlada em pH 7,4, para o fármaco Secnidazol (aumento de escala entre 2000 – 4500 minutos).



$$y = A^{(1 - \exp(-B^x))}$$

$$y = 920,35^{(1 - \exp(-0,99961^x))}, R^2 = 0,99$$

Na Figura 12 o modelo matemático que melhor se ajustou, apresentou $R^2=0,99$. Nesse caso a equação é representada também por uma associação exponencial semelhante a figura 10. No gráfico temos quatro pontos, onde os primeiros dois representam metade da concentração que foi liberada logo nos primeiros minutos e os dois restantes, indicam uma liberação lenta e desigual do fármaco. Assim o modelo de liberação que mais se adequa também é o de Weibull, evidenciando que a fração cumulativa do fármaco (m) na solução ao tempo t . Este é

caracterizado por um perfil exponencial, descrevendo bem o mecanismo de liberação entre 2000 – 4500 minutos. Abaixo temos a equação que evidencia o modelo de Weibull.

$$y = y_0 + \left(1 - e^{-\frac{t^b}{k}} \right)$$

Este modelo apresenta ajustes bem sucedidos dos dados de fármacos que apresentam difusão fickiana pura (KOSMIDIS *et al.*, 2003) além disso mostra a vantagem de aplicar-se a lei de potência facilitando sua aproximação quando at^b é pequeno, habilitando o seu uso para modelos de fármacos que apresentem difusão não clássica para mecanismos de liberação combinada (PAPADOPOULOU *et al.*, 2006).

Outro ponto se refere ao valor de b , onde esse revela o tipo de liberação ativa, assim menores do que 0,75, a liberação segue a difusão Fickiana ou no espaço euclidiano ($0,69 < b < 0,75$) ou no espaço fractal, $b < 0,69$. Para a difusão Fickiana, o aumento de b reflete a diminuição do distúrbio do meio (BETTINI *et al.*, 1995). No presente estudo, os valores de b foram (Figura 10, $b = -0,00632$; Figura 12, $b = 0,99961$) o que indica que na figura 10, apresentou $b < 0,35$ o que indica elevado desordenamento no espaço e grandes diferenças observados nos clusteres de percolação (KOSMIDIS *et al.*, 2003). Já o $b \approx 1$ na figura 12 indica que existe efeito pronunciado de uma liberação de primeira ordem e que obedece a primeira lei de difusão de Fick, assim a constante a controla a cinética da liberação e a relação adimensional solubiliza e, ou, determina a fração final da dose dissolvida (RINAKI *et al.*, 2003)

Nesse sentido, é salientado também que devido ao comportamento exponencial da curva de liberação nos períodos de 0 a 400 e de 2000 a 4500 minutos, o modelo de Weibull mostra também que esses intervalos houve o efeito pronunciado da cinética de segunda ordem no intervalo de 0 a 400 minutos e de cinética de primeira ordem de 400 a 4500 minutos, dado que no intervalo de 400 a 750 minutos o fármaco apresentou efeito de cinética de primeira ordem, constatado pelo ajuste do modelo linear de Peppas. Esse comportamento está intimamente ligado a composição química e física do Secnidazol, onde pode ser observado um fenômeno de adsorção

na matriz polimérica, fazendo com que a liberação apresente variações que foram supracitadas anteriormente, podendo ter sido lentamente dissolvido no meio simulado.

Portanto, esse estudo nos mostra que o fármaco tem uma dificuldade de mudança no seu perfil de liberação. As liberações em ambos os experimentos com e sem membrana de diálise não apresentaram variações em seu perfil, e uma possibilidade é sua solubilidade no meio em questão.

7 CONCLUSÃO

Desta forma, conclui-se que de acordo com os testes cinéticos de liberação foi possível analisar que os dois experimentos, possuem o mesmo tipo de comportamento, não havendo modificação nos dados relativos à utilização ou não da membrana de diálise. Com a ajuda de ajustes matemáticos, observa-se que o fármaco se comporta de duas maneiras diferentes ao decorrer do tempo no meio.

No processo de metátese nos mostra que a incorporação do fármaco Secnidazol a matriz composta por celulose foi relativamente baixa, sendo aproximadamente 26% em relação a massa inicial. Este resultado mostra que o processo de incorporação do fármaco não foi efetivo, esse valor baixo pode estar atrelado a solubilidade do fármaco em meio PBS (pH 7,4).

Em um primeiro momento é observado que o modelo de Weibull foi eficiente para explicar o ajuste dos dados nas duas curvas exponenciais, os dois principais aspectos que foram avaliados nas duas curvas foi valor de b que varia $0,69 < b < 0,75$ e $b \approx 1$ e de at^b que corresponde a valores bem pequenos atrelado a lei da potência. Já para a o momento onde a liberação se assemelha a equação da reta temos o modelo de Siepmann e Peppas, designado por uma cinética de ordem zero que se baseia na liberação lenta da substância ativa.

Portanto, se conclui com este trabalho que quando associamos dispositivos robustos e uma avaliação matemática e estatística, é obtido possibilidade de visualizar como o fármaco pode se comportar no meio fisiológico simulado, mostrando que os modelos propostos são adequados para descrição das curvas de liberação. Isso mostra que a tecnologia que envolve dispositivos de liberação controlada de fármacos possui inúmeras vantagens como, melhora na estabilidade dos fármacos no meio fisiológico, aumento da adesão dos pacientes ao tratamento em consequência da diminuição da frequência de administrações.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANEZ, Roberta et al. Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leite fluidizado tipo Wurster. 2011.

ALMEIDA, A. S. **Obtenção e caracterização de nanocompósitos de poli (l-lactídeo) e nanopartículas de argila sódica, argilas organofílicas e óxidos de sílica. 2010. 132 f.** 2010. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) –Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

ATKINS, P. W.; PAULA, J.; FÍSICO-QUÍMICA, Vol. 1, 2 e 3. **Editora LTC**, 2004.

AZEVEDO, Marcelo Mantovani Martiniano et al. Sistemas polimericos de liberação controlada utilizando micro e nanoparticulas encapsulando violaceina: caracterização, atividade biologica, consequencias e perpectivas. 2005.

BAKSHI, Monika; SINGH, Saranjit. ICH guidance in practice: establishment of inherent stability of secnidazole and development of a validated stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay method. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 36, n. 4, p. 769-775, 2004.

BIZERRA, Alex; SILVA, Viviane. Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2016.

BUSCHINI, Annamaria et al. Trypanocidal nitroimidazole derivatives: relationships among chemical structure and genotoxic activity. **Biochemical pharmacology**, v. 73, n. 10, p. 1537-1547, 2007.

CARTER, Elke B. et al. Sweet success: ionic liquids derived from non-nutritive sweeteners. **Chemical Communications**, n. 6, p. 630-631, 2004.

DAS, N. G.; DAS, S. K. Controlled-Release of Oral Dosage Forms. Formulation, Fill & Finish, 10-16. 2003.

DASH, AlekhaK; CUDWORTH II, GreggreyC. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 40, n. 1, p. 1-12, 1998.

DEB, S. et al. Development of high-viscosity, two-paste bioactive bone cements. **Biomaterials**, v. 26, n. 17, p. 3713-3718, 2005.

EKE, Ifeanyi G. et al. Anti-trypanosomal activity of secnidazole in vitro and in vivo. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 3, p. 535-541, 2017.

EVANGELISTA, R. C. Tecnologia farmacêutica para produção de medicamentos de liberação controlada. **Encontro Técnico Científico para as Indústrias Farmacêuticas e Cosméticas. Racine Qualificação e Acessória**, p. 01-80.

EYJOLFSSON, Reynir. Hydroxypropyl methylcellulose mixtures: effects and kinetics of release of an insoluble drug. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 25, n. 5, p. 667-669, 1999.

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.

FIALHO, Sílvia Ligório; CUNHA JÚNIOR, Armando da Silva. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, p. 173-179, 2007.

GILLIS, Jane C.; WISEMAN, Lynda R. Secnidazole. **Drugs**, v. 51, n. 4, p. 621-638, 1996.

HERNÁNDEZ-MESA, Maykel et al. Novel cation selective exhaustive injection-sweeping procedure for 5-nitroimidazole determination in waters by micellar

electrokinetic chromatography using dispersive liquid–liquid microextraction. **Journal of Chromatography A**, v. 1341, p. 65-72, 2014.

HIGUCHI, Tt. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 52, n. 12, p. 1145-1149, 1963.

HIGUCHI, Takeru. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 50, n. 10, p. 874-875, 1961.

HOUGH-TROUTMAN, Whitney L. et al. Ionic liquids with dual biological function: sweet and anti-microbial, hydrophobic quaternary ammonium-based salts. **New Journal of Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 26-33, 2009.

KIMURA, Hideya; OGURA, Yuichiro. Biodegradable polymers for ocular drug delivery. **Ophthalmologica**, v. 215, n. 3, p. 143-155, 2001.

KOSMIDIS, Kosmas; ARGYRAKIS, Panos; MACHERAS, Panos. Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. **The Journal of chemical physics**, v. 119, n. 12, p. 6373-6377, 2003.

KROSSING, Ingo et al. Why are ionic liquids liquid? A simple explanation based on lattice and solvation energies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 41, p. 13427-13434, 2006.

LICHTIG, J.; ANDRADE, R. F.; VAZ, J. M. Determination of secnidazol in pharmaceutical tablets and intestinal fluids by differential pulse polarography. **Analytica chimica acta**, v. 332, n. 2-3, p. 161-164, 1996.

LEE, Chi-Hyun; CHIEN, Yie W. In vitro permeation study of a mucoadhesive drug delivery system for controlled delivery of nonoxynol-9. **Pharmaceutical development and technology**, v. 1, n. 2, p. 135-145, 1996.

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.

LORDI, N. G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada. **Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian**, p. 737-781, 2001.

LYMAN, Donald J.; ROWLAND, Stephen M. Biomedical materials. **Encyclopedia of Polymer Science and Technology**, 2002.

LYRA, Magali et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784-93, 2007.

MACIEL, Gisele de Paiva; TASCA, Tiana; DE CARLI, Geraldo Attilio. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*. **Jornal Brasileiro de Patologia e medicina laboratorial**, v. 40, p. 152-160, 2004.

MACHANOVÁ, Karolina et al. Excess molar volumes and excess molar enthalpies in binary systems N-alkyl-triethylammonium bis (trifluoromethylsulfonyl) imide+ methanol. **Fluid Phase Equilibria**, v. 363, p. 156-166, 2014.

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.

MARANHO, Dimas. **Estudo comparativo in vitro de formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada contendo diclofenaco sódico**. 2000. Tese de Doutorado.

NAIR, Lakshmi S.; LAURENCIN, Cato T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in polymer science**, v. 32, n. 8-9, p. 762-798, 2007.

ORÉFICE, R. L. Biomateriais e Biocompatibilidade. **Uveíte: Clínica e Cirúrgica: Texto & Atlas. 2ª ed., Rio de Janeiro**, v. 2, p. 1317-1351, 2005.

PAPADOPOULOU, Vasiliki et al. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **International journal of pharmaceutics**, v. 309, n. 1-2, p. 44-50, 2006.

PARK, Joon; LAKES, Roderic S. **Biomaterials: an introduction**. Springer Science & Business Media, 2007.

PEPPAS, N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 60, n. 4, p. 110-111, 1985.

PEPLOW, Mark. Warning shot for green chemistry. 2005.

PERIC, Brezana et al. A comparative study of the terrestrial ecotoxicity of selected protic and aprotic ionic liquids. **Chemosphere**, v. 108, p. 418-425, 2014.

PERNAK, Juliusz; SOBASZKIEWICZ, Kinga; MIRSKA, Ilona. Anti-microbial activities of ionic liquids. **Green Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 52-56, 2003.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andrea CK; MORAES, Angela M. Biomaterials: types, applications, and market. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015.

RIOS, Maribel. Formulation Follows Function. **Pharmaceutical Technology**, 2005.

RATNER, Buddy D. et al. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. Elsevier, 2004.

RINAKI, Eleni; DOKOUMETZIDIS, Aristides; MACHERAS, Panos. The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio. **Pharmaceutical research**, v. 20, n. 3, p. 406-408, 2003.

RITGER, Philip L.; PEPPAS, Nikolaos A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of controlled release**, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1987.

RIVERA, Anailien Boza et al. Physico-chemical and solid-state characterization of secnidazole. **II Farmaco**, v. 55, n. 11-12, p. 700-707, 2000.

SILVA, Thiago Barcellos. **Líquidos iônicos-alguns aspectos sobre as propriedades, preparação e aplicações**. 2004. Tese de Doutorado. Tese de doutorado, UFPEL, Pelotas-RS.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the “sequential layer” model). **Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 10, p. 1290-1298, 2000.

SOARES, Ida Caramico. **Sistemas matriciais-otimizacao de formulas de comprimidos do tipo matriz inerte contendo os agentes tuberculostaticos rifampicina e isoniazida**. 1992. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SOUZA, K. C. Síntese e caracterização de nanocompositos de sílica mesoporosa com partículas magnéticas para dispositivos de liberação controlada de fármacos [dissertação]. **Belo Horizonte: Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear. Ciência e Tecnologia da Radiações, Minerais e Materiais**, 2007.

SOSKOLONE, W. Aubrey; FREIDMAN, Michael. Intra-periodontal pocket drug delivery systems. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, v. 74, p. 359-379, 1996.

TAHARA, Koichiro; YAMAMOTO, Ken; NISHIHATA, Toshiaki. Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets. **International journal of pharmaceutics**, v. 133, n. 1-2, p. 17-27, 1996.

THACHARODI, D.; RAO, K. Panduranga. Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluations. **Biomaterials**, v. 17, n. 13, p. 1307-1311, 1996.

TORIMOTO, Tsukasa et al. New frontiers in materials science opened by ionic liquids. **Advanced Materials**, v. 22, n. 11, p. 1196-1221, 2010.

VEIGA, F. Medicamentos orais de liberação controlada. Comprimidos matriciais hidrófilos. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.

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.

WAHID, Sana et al. Secnidazole-sulfonates: Synthesis, physical, electrochemical, antibacterial & antifungal characteristics. **Journal of Molecular Structure**, v. 1184, p. 569-575, 2019.

WEI, D.; IVASKA, A. Application of Ionic Liquid in Ionic Liquid Sensors. **Anal. Chim. Acta**, v. 607, p. 126-135, 2008.

ZARONI, Mariella. Polissacarídeos no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica. 2006.