



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ -

UNIOESTE

CENTRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIAS EXATAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROESFERAS DE
ETILCELULOSE COM O ATIVO METFORMINA**

Alessandra Zucunelli Farias

Toledo – Paraná – Brasil



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ -
UNIOESTE**

**CENTRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**PREPARAÇÃO CARACTERIZAÇÃO DE MICROESFERAS DE
ETILCELULOSE COM O ATIVO METFORMINA**

Alessandra Zucunelli Farias 0000-0003-1569-700X
Reinaldo Aparecido Bariccatti 0000-0002-9780-9409
Douglas Cardoso Dragunski 0000-0001-7870-097X

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Toledo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador(a): Prof. Dr. Reinaldo Aparecido Bariccatti.

Co-orientador(a): Prof. Dr. Douglas Cardoso Dragunski

Outubro / 2023
Toledo – PR

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Zucunelli Farias, Alessandra
PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROESFERAS DE
ETILCELULOSE COM O ATIVO METFORMINA / Alessandra Zucunelli
Farias; orientador Reinaldo Aparecido Bariccatti;
coorientador Douglas Cardoso Dragunski. -- Toledo, 2023.
49 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Toledo) --
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de
Engenharias e Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em
Química, 2023.

1. Metformina. 2. Microesferas. 3. Liberação. 4.
Caracterização. I. Aparecido Bariccatti, Reinaldo, orient.
II. Cardoso Dragunski, Douglas, coorient. III. Título.

"Devo ater-me a meu próprio estilo e seguir meu próprio caminho. E apesar de eu poder nunca mais ter sucesso deste modo, estou convencida de que falharia totalmente de qualquer outro."
Jane Austen

AGRADECIMENTOS

Primeiro agradeço a Deus, pela minha vida, por nunca me abandonar e me fortalecer, pois tudo posso naquele que me fortalece.

Segundo agradeço a cada um dos professores que distribuíram seus conhecimentos e dividiram seu tempo perante o programa de Mestrado em Química da Unioeste.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química presente na Universidade Estadual do Oeste do Paraná por me permitir participar do programa.

Muito obrigada ao meu professor e orientador professor Dr. Reinaldo Aparecido Bariccatti, que sempre me deu força, em cada etapa do processo de mestrado, pois foram inúmeras às vezes em que eu quis desistir e mesmo assim ele permaneceu me motivando com suas múltiplas idéias e possibilidades.

Também agradeço a minha mãe por ter me dado a vida. No entanto, a pessoa que mais se fez presente na minha vida que merece o maior agradecimento é meu esposo Paulo Guilherme, pois ele quem sempre teve paciência comigo, me deu força para persistir em toda essa jornada, com seu humor e entusiasmo.

À Prati Donaduzzi, que me incentivou a fazer o mestrado concedendo horários flexíveis de trabalho.

Obrigada

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVO GERAL.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
4.1 REAGENTES E SOLUÇÕES	19
4.1.1 Polissobato (tween 80).....	19
4.1.2 Etilcelulose	20
4.1.3 Cloridrato de Metformina	20
4.1.4 Microesferas ou microcápsulas	21
4.2 CARACTERIZAÇÃO	25
4.2.1 MICROSCOPIA ÓPTICA (MO).....	25
4.2.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA).....	25
4.2.3 ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	26
4.2.4 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA/VISIVEL.....	26
4.2.5 ABSORTIVIDADE MOLAR.....	27
5. METODOLOGIA DE PESQUISA	27
5.1 SÍNTESE DAS MICROESFERAS.....	27
5.2 ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE DROGAS IN VITRO	29
5.3 CARACTERIZAÇÃO	29
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	30
6.1 MICROSCOPIA ÓPTICA (MO).....	30
6.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)	36
6.3 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	42
6.4 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA/VISIVEL.....	43

6.5 ABSORTIVIDADE MOLAR	45
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
8. REFERÊNCIAS.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

EC – Etilcelulose

TGI – Trato gastrointestinal

Cs - Ponto de turvação

TGA - Análise termogravimétrica

DSC - Calorimetria exploratória diferencial

FTIR - Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier

MO - Microscopia óptica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração das amostras realizadas em cubeta

46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação da estrutura molecular do polímero etilcelulose [2]	15
Figura 2 - Estrutura molecular do cloridrato de metformina [18].....	17
Figura 3 – Representação da estrutura molecular Tween 80 [20].....	19
Figura 4 – Representação de uma microcápsula [7]	22
Figura 5 - Produção de micropartículas pelo método de emulsificação/evaporação do solvente [21].	25
Figura 6 - Equação da lei de Lambert-Beer.	27
Figura 7 - Fluxograma do processo de síntese de micropartículas de EC [19].	29
Figura 8 – Imagem com a amostra da microesfera do polímero etilcelulose – objetiva 4X.	31
Figura 9 – Imagem com a amostra da microesfera do polímero etilcelulose – objetiva 10X.	31
Figura 10 – Imagem com a amostra da microesfera do polímero etilcelulose – objetiva 40X.	32
Figura 11 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 3% do fármaco metformina – objetiva 4 X.	33
Figura 12 - Imagem com a amostra da microesfera contendo 3% do fármaco metformina – objetiva 10 X.	33
Figura 13 - Imagem com a amostra da microesfera contendo 3% do fármaco metformina – objetiva 40 X.	34
Figura 14 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 5% do fármaco metformina – objetiva 4 X.	34
Figura 15 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 5% do fármaco metformina – objetiva 10 X.	35
Figura 16 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 5% do fármaco metformina – objetiva 40 X.	35
Figura 17 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 10% do fármaco metformina – objetiva 4 X.	36
Figura 18 - Análise termogravimétrica (TGA) referente ao reagente do polímero etilcelulose	37
Figura 19 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose	37

Figura 20 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose + 3% de metformina	38
Figura 21 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose + 5% de metformina	38
Figura 22 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose + 10% de metformina.....	39
Figura 23 - Análise termogravimétrica (TGA) referente à matéria-prima da metformina	40
Figura 24 – Gráfico de TGA das amostras plotado com o fluxo de calor pela temperatura.....	40
Figura 25 – Gráfico de TGA das amostras plotado com a massa pela temperatura.....	41
Figura 26 – Gráfico com os espectros de infravermelho contendo as microesfera e a metformina MP.	42
Figura 27 – A) Gráfico dos espectros de UV/VIS B) Liberação do fármaco, contendo as microesfera de 3% de metformina a 25°C.....	43
Figura 28 – A) Gráfico dos espectros de UV/VIS B) Liberação do fármaco, contendo as microesfera de 5% de metformina a 25°C.....	44
Figura 29 - A) Gráfico dos espectros de UV/VIS B) Liberação do fármaco, contendo as microesferas de 10% de metformina a 25°C.....	44
Figura 30 - A) Liberação do fármaco na água B) Liberação do fármaco no HCl 0,1N, ambos na cubeta das microesferas de 3% do fármaco a 25°C.	44

RESUMO

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROESFERA DE ETILCELULOSE COM O ATIVO METFORMINA

Alessandra Zucunelli Farias

O presente trabalho descreve a preparação e caracterização da formação das microesferas utilizando o polímero etilcelulose com o fármaco metformina. Devido ao aumento pela busca para essa forma de administração para os medicamentos onde a procura se dá pelo alcance de uma liberação prolongada do fármaco e a proteção da substância principalmente da degradação. A avaliação *in vitro* realizada por técnicas espectroscópicas das microesferas de etilcelulose com o fármaco metformina demonstrou obter características promissoras para as porcentagens de 3 e 5% onde o monitoramento da liberação apresentou comportamento prolongada para o medicamento.

Palavras chave: Metformina, Microesferas, Liberação, FTIR, TGA e Caracterização.

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF ETHYLCELLULOSE MICROSPHERE WITH THE ACTIVE METFORMIN

Alessandra Zucunelli Farias

The present work describes the preparation and characterization of the formation of microspheres using the polymer ethylcellulose with the drug metformin. Due to the increase in the search for this form of administration for medicines where the demand is to achieve a prolonged release of the drug and the protection of the substance mainly from degradation. The in vitro evaluation carried out using spectroscopic techniques of ethylcellulose microspheres with the drug metformin demonstrated promising characteristics for the percentages of 3 and 5% where release monitoring showed prolonged behavior for the drug.

Keywords: Metformin, Microspheres, Release, FTIR, TGA and Characterization.

1. INTRODUÇÃO

A via oral demonstra-se como a via preferida para administração de medicamentos devido à adesão do paciente e à facilidade de ingestão e ao custo-benefício. Muitas técnicas diferentes foram desenvolvidas, como xaropes, cápsulas, etc., para a administração de uma quantidade significativa de medicamento em um local específico e em um horário pré-combinado e de maneira sistemática, mas esta via tem numerosos problemas fisiológicos, como contornar o TGI na zona de absorção principal (estômago e parte superior do intestino) devido ao tempo de retenção de alta e baixa densidade, resultando na liberação incompleta do medicamento e baixa eficácia da absorção imprevisível do medicamento devido à degradação do medicamento pelo ácido e enzima do estômago [22].

Alguns sistemas de liberação de fármacos destinam-se a liberar o fármaco no organismo de modo que seja absorvido com rapidez e completamente, enquanto outros devem liberar o princípio ativo lentamente para que a ação do fármaco seja prolongada. Sendo assim, um sistema de liberação prolongada tem como principal objetivo proporcionar uma redução da frequência de doses. Entre as diferentes estratégias disponíveis para alcançar um controle na liberação de fármacos estão os sistemas microparticulados. A microencapsulação de fármacos é uma técnica que, como o nome sugere, envolve a encapsulação de pequenas partículas do fármaco ou solução do fármaco, num revestimento polimérico [1].

A tecnologia utilizada na área farmacêutica moderna não poderia existir sem os polímeros, que desempenham um papel integral no avanço da administração de medicamentos (por exemplo, fornecendo liberação controlada de agentes terapêuticos, mascarando o sabor amargo dos medicamentos ou servindo como carreadores na terapia direcionada). Eles têm uma ampla gama de características físico-químicas de acordo com seu peso molecular e configuração. Portanto, os polímeros aprovados para uso em medicamentos estão recebendo atenção considerável como excipientes essenciais no desenvolvimento de diferentes formas farmacêuticas. Os derivados de celulose são um grupo importante entre os polímeros mais comumente usados na tecnologia farmacêutica. A celulose é um dos polímeros mais abundantes na

natureza. É produzido pela fotossíntese e constitui um componente básico da planta. Dessa forma, temos a etilcelulose (EC), um éter etílico de celulose, é um pó, branco a castanho claro, preparado a partir de polpa de madeira ou algodão, usado nas indústrias farmacêuticas [3].

Sendo ele um polímero interessante de se trabalhar por ser derivado da celulose que são caracterizados por diferentes propriedades físico-químicas, como intumescimento, viscosidade, biodegradabilidade, dependência do pH ou muco adesão, que determinam seu uso na indústria. A etilcelulose é insolúvel em água, não biodegradável, biocompatível e polímero de celulose não tóxico.

Sua utilização é ampla quando se fala em tecnologia farmacêutica como agente de revestimento, fixador aromatizante, aglutinante, agente de enchimento, formador de filme, portador de medicamento ou estabilizador. A principal vantagem da etilcelulose é sua capacidade de modificar a liberação da droga, o que permite a criação de sistemas de entrega controlada - as transportadoras exclusivas sob medida para muitos produtos, sua estrutura química pode ser observada na figura 1 [2].

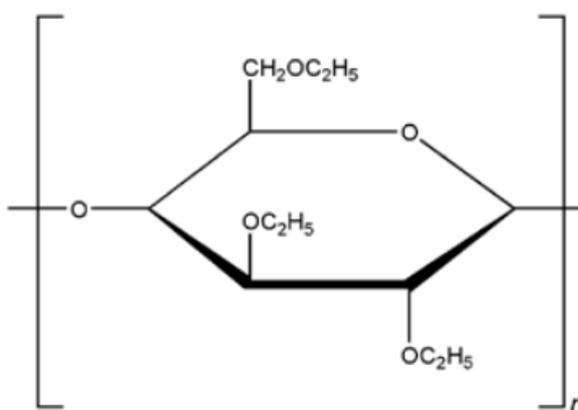


Figura 1 – Representação da estrutura molecular do polímero etilcelulose [2]

A etilcelulose pode ser utilizada como sistema de administração via oral para as drogas na forma de micropartículas poliméricas, esta tem sido estudada nas últimas décadas a fim de fornecer drogas para o local alvo com especificidade com várias vantagens como melhor biodisponibilidade oral de medicamentos, redução nos efeitos colaterais, diminuição da frequência de dosagem, etc.

Assim, esta tecnologia de liberação controlada de medicamentos se apresenta como um desafio interdisciplinar. O sistema de polímero com liberação controlada de drogas tem inúmeras vantagens em comparação com as formas normais de dosagem. Nesses sistemas, os níveis de droga no plasma são mantidos continuamente em uma faixa terapêutica desejada, e os efeitos colaterais prejudiciais observados na administração convencional podem ser reduzido ou eliminado pela administração local [2].

Dessa forma, para compor o sistema de liberação prolongada serão utilizados as microesferas onde são sólidas partículas que variam em tamanho de 1 a 1000 μm . Em geral, micropartículas poliméricas consistem em matriz polimérica, nas quais moléculas de drogas são dispersas, aprisionadas ou adsorvidas.

Outro motivo que esta voltado para a indústria de fármacos, se dá pelos componentes dos medicamentos onde reagem e se degradam lentamente, perdendo sua atividade ou se tornam perigosos por reações de oxidação e limitam a biodisponibilidade. Portanto, a microencapsulação pode superar todos esses desafios, fornecendo textura, cor, mistura, odor e gosto mascarado, liberação de aroma atraente. Através da microencapsulação, os líquidos são convertidos em pó sólido a baixo custo e estabilizam a vida útil dos ingredientes ativos [11].

O novo sistema de administração de medicamentos tem aplicações potenciais na administração controlada/sustentada de medicamentos. A microencapsulação provou ser um potencial para a substituição de agentes terapêuticos, terapia gênica, para tratamento de AIDS, tumores, diabetes.

Portanto, temos a utilização de um dos medicamentos mais utilizados no mundo, sendo ele a metformina aonde é um medicamento anti-hiperglicêmico que é usado por via oral para ajudar no controle glicêmico para o qual reduz a absorção intestinal da glicose para aqueles que têm diabetes mellitus que é a tipo 2 e tipo 1. Pode ser usado como monoterapia ou como adjuvante da dieta ou em associação com uma sulfoniluréia para diminuir os níveis de glicose no sangue. Ele melhora a tolerância à glicose diminuindo a glicose basal e pós-prandial por três mecanismos - diminuindo a produção hepática de glicose, diminuindo a absorção intestinal de glicose e melhorando a sensibilidade à insulina aumentando a captação e utilização periférica de glicose [18]. Seu

efeito anti-hiperglicêmico é devido a atividade metabólica em vários locais (biofase), incluindo fígado, intestino, células musculares e adipócitos.

A matéria-prima da metformina se apresenta como um pó amargo, branco e altamente solúvel em água. Seu fármaco é geralmente administrado em uma quantidade de 2,5 g dividida em três doses diárias. Para reduzir o número de administrações, pode ser interessante desenvolver uma preparação de liberação controlada que possa fornecer concentração de fármaco menor e mais controlada, durante um período de tempo prolongado. A alta solubilidade em água do fármaco possibilita uma preparação de liberação controlada e sustentada.

A metformina trás como conseqüências da sua elevada e contínua utilização os vários fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, elevado inibidor do ativador do plasminogênio plasmático, outras anormalidades fibrinolíticas e resistência à insulina. Assim devido a sua múltipla administração pode ocorrer alta incidência de doenças gastrointestinais como efeitos colaterais e toxicidade. Essas desvantagens podem ser superadas projetando cloridrato de metformina de liberação prolongada quando adequando sua formulação. Realizando a administração de um cloridrato de metformina prolongada de forma que a dosagem liberada seja parcial e continua, assim, contornando os problemas encontrados, de tal modo, que se pode reduzir a freqüência de dosagem e melhorar a adesão do paciente, pode ser visto na figura 2 a estrutura molecular referente a cloridrato de metformina [18].

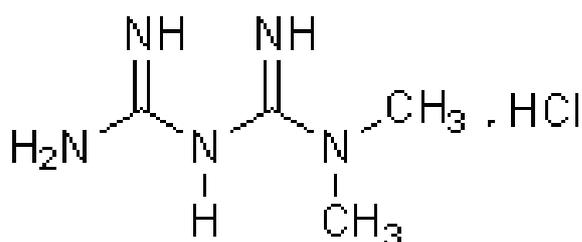


Figura 2 - Estrutura molecular do cloridrato de metformina [18]

2. JUSTIFICATIVA

O ativo Metformina é um dos medicamentos mais ingeridos pela população que apresenta diabetes 1 e 2 devido a sua função de controlar a glicemia no sangue. O projeto tem importância tanto para o setor produtivo que pode realizar a preparação de um fármaco utilizando menor quantidade de ativo na dose, tornando mais econômico sua produção, pois assim é possível produzir mais com menos, e também para a sociedade que não irá ingerir uma quantidade de ativo tão grande em uma dose, pois como o fármaco irá realizar a liberação proporcionando um comportamento prolongado onde seguirá a curva terapêutica que se apresenta de forma lenta e gradual, não precisando conter uma alta quantidade ingerida, pois quando se ingere altas doses não se expressa que toda essa dose será absorvida, reduzindo doenças secundárias

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar as micropartículas de polímero com capacidade de incorporar o ativo, e passa assim a armazenar e transportar o fármaco Metformina, por meio da técnica de encapsulamento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Incorporar o ativo Metformina ao polímero etilcelulose na forma de microesfera.
- Caracterização das microesfera formadas utilizando técnicas de microscopia óptica, análise termogravimétrica (TGA) e espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).
- Estudos da liberação do princípio ativo presente nas micropartículas utilizando a técnicas espectroscópicas como UV/VIS

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 REAGENTES E SOLUÇÕES

É utilizado um tipo de surfactante e para este trabalho foi escolhido o Mono-oleato de polioxietileno sorbitano 80 ou Polissorbato 80 comercialmente conhecido como Tween® 80. Também se tem a escolha do polímero para a síntese da matriz que aqui foi utilizado o polímero EC, depois contém os solventes orgânicos necessários para a solubilização do polímero, sendo neste caso o etanol em conjunto com diclometano.

4.1.1 Polissobato (tween 80)

O Tween 80, também conhecido como Polissorbato 80 (Figura 3), é um surfactante aniônico, utilizado para emulsificar óleo em água (FENG et al., 2006).

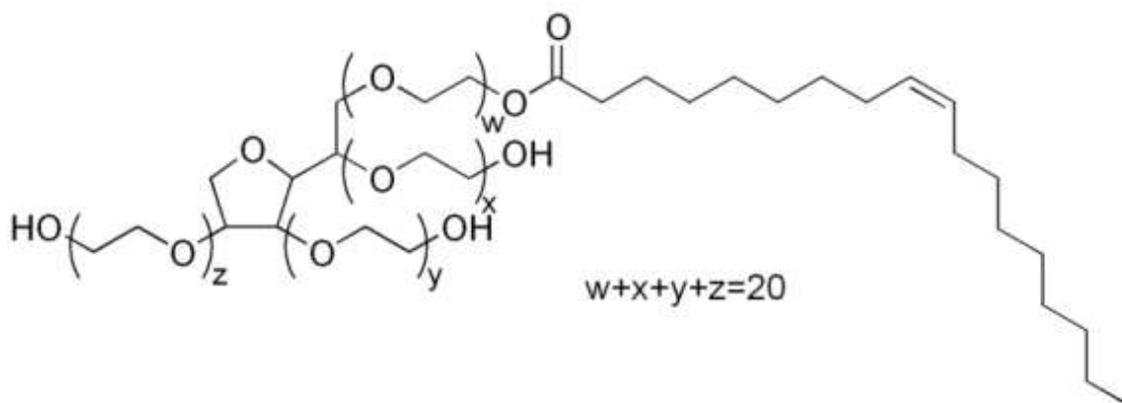


Figura 3 – Representação da estrutura molecular Tween 80 [20]

Sua característica não-iônica se dá devido as suas partes hidrofílica e hidrofóbica. Possui diversas aplicações médicas reconhecidas como relativamente seguras. É um dos surfactantes mais amplamente utilizados na área farmacêutica em diversos sistemas de administração oral e parentérica. A sua aplicação por via intravenosa é também aprovada nos Estados Unidos pelo FDA (Food and Drug Administration), bem como pela European Medicines Agency. É utilizado como excipientes de vários compostos hidrofóbicos como, por exemplo, vitaminas, imunossuppressores, anestésicos e analgésicos

Diversos autores têm aplicado o surfactante Tween 80 na produção de micropartículas como Shahani e Panyam que produziram micropartículas de poli(D,L-ácido láctico-co-glicólico) contendo curcumina e Barboza et al. (2014) que produziram micropartículas de poli(ϵ -caprolactona) e poli(hidroxitirato-cohidroxivalerato) (PHBV) contendo manidipina [21].

4.1.2 Etilcelulose

A celulose é um dos biopolímeros mais abundantes na biosfera, ao lado de amido e lignina, sendo encontrada, principalmente, nas células de plantas, mas também em algas, fungos e bactérias. A celulose é a maior família de polímero que tem sido empregada para o preparo de microencapsulação. Temos como exemplo o polímero de celulose hidrofóbico como a etilcelulose (EC).

EC é um derivado da celulose no qual alguns dos grupos hidroxila nas unidades repetidas de glicose anidra são modificados em grupos éteres etílicos amplamente chamados de éteres etílicos não iônicos de celulose. EC tem sido amplamente utilizado para microencapsulação devido às suas muitas propriedades versáteis, como inodoro e insípido, faixa de ponto de fusão 240°C a 255°C, faixa de densidade específica 1,07 a 1,18kg/m³ com ponto de distorção de calor de 135 a 155°C e fogo de 330 a 360°C. Insolúvel em água, mas solúvel em muitos solventes, orgânicos, como álcool, éter, cetona e éster. É biocompatível e compatível com muitas células, resinas e quase todos os plastificantes. Não biodegradável, portanto, utilizado apenas em formulação oral. Estável contra luz, calor, oxigênio e umidade e produtos químicos. Devido a essas características é um exímio modelo para ser utilizado no preparo de microcápsulas de vários ativos farmacêuticos para estabilizá-los contra as interações de hidrólise e oxidação. Também é empregado como matriz e/ou agente de revestimento para conferir características de liberação sustentada [23].

4.1.3 Cloridrato de Metformina

O cloridrato de metformina funciona no organismo da seguinte forma, ele reduz facilmente a produção hepática e a absorção de glicose no intestino e melhora a sensibilidade da insulina, aumentando a captação tangencial de

glicose e sua utilização. Neste processo a Metformina diminui os níveis de glicose no sangue.

Onde a porção ativa da metformina é um agente anti-hiperglicêmico que é rapidamente solúvel no pH do estômago, de modo que o medicamento é liberado imediatamente e não permanece em um local específico por muito tempo.

Para superar esses problemas, preparamos microesferas para revestir as partículas da metformina. Dessa forma, o material de revestimento evita a rápida solubilidade do cloridrato de metformina em pH ácido e proporcionar a liberação específica do medicamento no local de maneira controlada.

4.1.4 Microesferas ou microcápsulas

Conforme dito o termo microcápsula é usado para descrever o tamanho das partículas com diâmetro entre 1 e 1.000 μm , onde dependendo da composição da parede, das propriedades físico-químicas do composto encapsulado e do método de microencapsulação utilizado, resultam em microcápsulas com tamanhos e formatos bem variados, a fim de acomodar vários produtos [21].

Para o preparo das microcápsulas pode ser utilizado uma série de polímeros diferentes, tanto biodegradáveis, como não biodegradáveis que foram investigados para a preparação de micropartículas poliméricas [4] e as principais metodologias de síntese levam em consideração a solubilização do polímero em solvente orgânico na presença de um surfactante, adição de água ao sistema e evaporação do solvente orgânico formando as micropartículas.

A definição da microencapsulação é o processo de envolver uma substância dentro de uma cápsula miniatura chamada microcápsula. As microcápsulas são pequenas esferas com uma parede uniforme ao seu redor, como demonstrado na figura 4. O material dentro da microcápsula é chamado de núcleo/fase interna, enquanto a parede às vezes é chamada de invólucro/revestimento. Todos os 3 estados, ou seja, sólido, líquido e gases, podem ser encapsulados, o que pode afetar o tamanho e a forma das cápsulas [5].

Se o material sólido ou cristalino for usado como núcleo, a cápsula resultante pode ter formato irregular. Se o material do núcleo for líquido,

cápsulas esféricas simples contendo uma única gota encapsulada são formadas. O preparo do microencapsulamento tem se utilizado pelas seguintes razões, usado principalmente para aumentar a estabilidade e liberação sustentada/prolongada do produto, mas dentre esse aumento abranjo para o controle da taxa de liberação do fármaco das microcápsulas. Essa técnica foi amplamente utilizada para mascarar o sabor e o odor de muitos medicamentos e para melhorar a adesão do paciente, do mesmo modo que converte drogas líquidas em um pó de fluxo livre, tem se a redução da toxicidade e a irritação gastrointestinal e muitos dos principais efeitos colaterais das drogas, a demais há a alteração no local de absorção pode ser conseguida por microencapsulação [6].

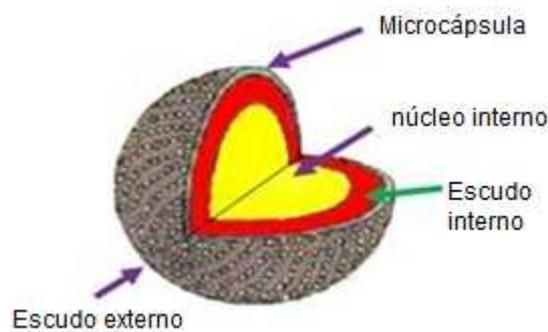


Figura 4 – Representação de uma microcápsula [7]

As microcápsulas são divididas em três tipos: 1 - Mononuclear / núcleo único. 2 - Núcleo polinuclear/múltiplo e o 3. Tipo de matriz [8]. Onde o mecanismo de liberação da droga presente nas microcápsulas envolve quatro mecanismos diferentes. Sendo eles: o primeiro de sistema monolítico controlado por difusão, onde para ele o mecanismo mais comum de liberação do fármaco do material do núcleo no qual o fluido de dissolução penetra no invólucro e o núcleo entra em contato com o fluido de dissolução e vaza através de canais ou poros intersticiais. A liberação do fármaco depende primeiramente da taxa de dissolução do fármaco no fluido de dissolução. E depois da taxa de penetração do fluido de dissolução nas microcápsulas e taxa na qual o fármaco dissolvido escapa das microcápsulas.

Em segundo temos o uso para predição da taxa de liberação na dissolução nada mais é que a taxa de liberação do fármaco dependente da taxa de dissolução do revestimento do polímero, quando o revestimento é

solúvel no fluido de dissolução. Também depende da solubilidade no fluido de dissolução e da espessura do material do revestimento. A liberação do fármaco ocorre por dissolução do invólucro ou por fusão da parede da cápsula.

Depois incluiu o sistema monolítico de degradação controlada onde a droga é dissolvida na matriz e distribuída por todo o núcleo. A droga é ligada à matriz e é liberada na degradação da matriz. A difusão do fármaco é lenta quando comparada à degradação da matriz.

Por último temos o lugar onde a liberação do fármaco se dá pelo mecanismo de erosão que ocorre devido ao pH ou à hidrólise enzimática do revestimento. A liberação do fármaco das microcápsulas tornou-se complexa. Diferença nas formas físicas das microcápsulas, como tamanho, forma e disposição dos materiais do núcleo e do revestimento. As propriedades físico-químicas do material do núcleo como solubilidade, difusibilidade, coeficiente de partição e para materiais de revestimento como espessura, porosidade [9].

Para o desenvolvimento de microcápsulas é necessário ter-se primeiro o material do núcleo, onde esse material é definido como o material específico a ser revestido, podendo ser sólido ou líquido. O núcleo sólido pode ser o ingrediente ativo, estabilizadores, diluentes, excipientes, retardadores da taxa de liberação, enquanto o núcleo líquido inclui os materiais dissolvidos. Em seguida, o material de revestimento que são definidos como uma camada de substância recoberta sobre o núcleo para a produção do medicamento. O material de revestimento deve possuir propriedades para obter a liberação controlada em condições específicas, solúvel em meio aquoso/solvente.

As aplicações das microencapsulação têm sido usadas para proteger drogas de riscos ambientais, como umidade, luz, oxigênio ou calor. Um alto grau de proteção pode ser fornecido pelo microencapsulamento. Por exemplo: Na vitamina A e K demonstrou ser protegida da umidade e do oxigênio. No campo da agricultura, a microencapsulação tem sido usada para diminuir o perigo potencial de manuseio de substâncias tóxicas/nocivas. A toxicidade ocorreu devido ao manuseio de fumigantes, herbicidas, inseticidas e pesticidas que foi diminuída pelo uso de técnicas de microencapsulação [16].

Existe um método que o preparo do microencapsulamento é realizado por emulsificação/evaporação do solvente. Um esquema representativo do método está apresentado na Figura 5.

Essa técnica requer a dissolução de um polímero pré-formado num solvente e a emulsificação dessa solução em água contendo um surfactante com o objetivo de se obter uma dispersão não estável de gotas na fase contínua (água).

O solvente é imediatamente evaporado, induzindo a precipitação do polímero como partículas submicrométricas e o fármaco permanece encapsulado no interior da casca polimérica, ou seja, este método consiste basicamente em dissolver o polímero em um solvente orgânico imiscível em água.

O princípio ativo é dissolvido previamente na fase orgânica onde encontra-se o polímero. Esta fase orgânica é emulsificada por agitação mecânica numa fase aquosa que contém um tensoativo. Em seguida o solvente orgânico contido na emulsão de óleo em água (O/A), é evaporado sob agitação mecânica ou por pressão reduzida, seguida de lavagem, filtração e centrifugação. O solvente orgânico e o não-solvente mais utilizados são o diclorometano e a água, respectivamente. Algumas variáveis de processo incluem velocidade de agitação, ciclos de temperatura e taxa de evaporação do solvente [21].

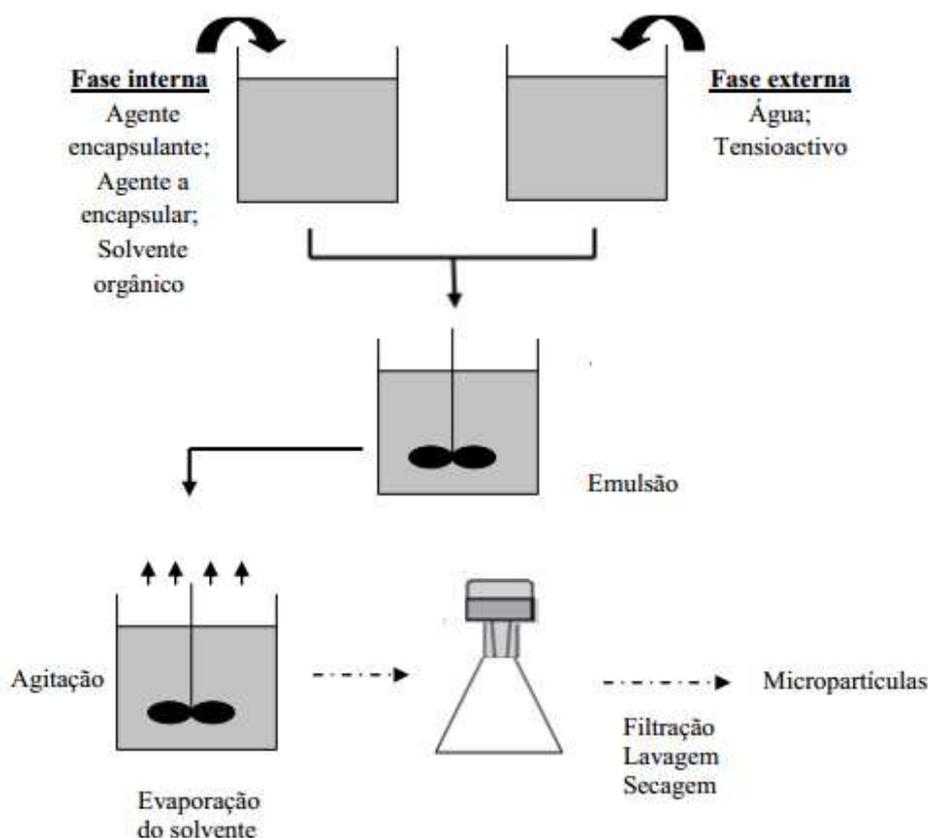


Figura 5 - Produção de micropartículas pelo método de emulsificação/evaporação do solvente [21].

4.2 CARACTERIZAÇÃO

4.2.1 MICROSCOPIA ÓPTICA (MO)

A técnica de microscopia óptica permite o aumento de imagens através da luz que após incidir sobre a amostra, passa por um conjunto de lentes objetivas (que formam e aumentam a imagem) e oculares (que aumentam a imagem). O microscópio óptico de luz transmitida possui objetivas de 4, 10, 40 e 100, que proporcionam uma visão panorâmica de aumento aproximado de 40x, 100x, 400x e 1000x, respectivamente.

Para obtenção do tamanho das micropartículas e os diâmetros das mesmas foram determinados através das imagens obtidas no microscópio óptico.

4.2.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

A análise termogravimétrica (TGA) registra variação da massa da amostra em função da temperatura ou em função do tempo de análise. Foram

empregadas com fluxo de 50 mL/min de nitrogênio, com razão de aquecimento de 10°C por minuto, de 25°C até 500°C. A realização da análise foi efetuada utilizando aproximadamente uma massa de aproximadamente 10 mg para cada amostras em uma panelinha de platina.

4.2.3 ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A técnica de FTIR foi empregada no intuito de verificar as possíveis alterações químicas decorrentes do processo de incorporação da metformina com a solução polimérica de etilcelulose. Por meio da visualização das bandas de transmissão no espectro infravermelho do polímero antes e após a formação das microcápsulas, foi verificado se o processo de síntese ocorreu conforme o esperado. As amostras foram submetidas a uma temperatura de 25°C, na região de 650 a 4000 cm^{-1} , com resolução de 2 cm^{-1} . e 10 varreduras no modo de Refletância Total Atenuada (ATR).

4.2.4 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA/VISIVEL

A técnica se trata da absorção de radiação eletromagnética da região do ultravioleta (UV) (100-400 nm) e visível (Vis) (400-800 nm) por parte de moléculas, átomos ou íons que está normalmente associada a transições eletrônicas. Estas ocorrem quando, por interação da radiação eletromagnética com o meio absorvente, um elétron é promovido de um estado eletrônico de baixa energia para outro de energia mais elevada.

A quantidade de luz absorvida quando um feixe de radiação monocromática atravessa o meio absorvente depende da concentração, do coeficiente de absorção molar da espécie absorvente e do percurso óptico da radiação.

O estudo da sua variação com a concentração permite detectar a quantidade liberada do ativo em um meio de conhecimento havendo assim a possibilidade de gerar uma curva cinética de liberação, realizando o estudo no modo varredura entre os comprimentos de onda de 200 a 600 nm, com temperatura em torno de 26°C \pm 5°C.

4.2.5 ABSORTIVIDADE MOLAR

Para que fosse possível descobrir a concentração liberada nos meios HCl 0,1 mol/L e água sobre a síntese da microesfera de 3 % foi realizado o cálculo da concentração liberada utilizando a absorvidade molar.

Absortividade molar é a característica de uma substância que nos indica a quantidade de luz absorvida num determinado comprimento de onda. Pela lei de Lambert-Beer e tem unidade de $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

$$A = \epsilon cl$$

Figura 6 - Equação da lei de Lambert-Beer.

Onde A é a absorbância da solução em um comprimento de onda selecionado λ ; l é o comprimento da célula onde está a amostra a ser analisada e, portanto, é a distância que a luz viaja dentro da solução; c é a concentração das espécies absorventes; e ϵ , absorção molar.

Absortividade molar também pode ser dita em outras palavras, o quão fortemente uma substância absorve radiação de uma determinada frequência. É uma propriedade intrínseca das substâncias.

5. METODOLOGIA DE PESQUISA

5.1 SÍNTESE DAS MICROESFERAS

Para a preparação das microesferas foi utilizado a etilcelulose com viscosidade 100cP , 5% em tolueno/etanol (80:20 lit.) e densidade de 1,14g/mL à 25°C, contendo a matéria-prima de cloridrato de metformina. Para iniciar o processo de síntese, realizou-se apenas com o polímero etilcelulose, devido as dificuldade de solubilização do mesmo. Assim foi preparada uma solução de etanol:diclorometano na proporção de 3:1 (v/v) ambos de grau HPLC. Após o preparo do solvente orgânico foi adicionado 3% do peso do polímero em relação o volume da fase orgânica, e colocado a mistura no ultrassom por aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente.

Enquanto a mistura orgânica estava no ultrassom, realizou-se o preparo da fase aquosa onde é composta por água deionizada e polissorbato 80

(monolaurato de polioxietileno sorbitano) na concentração de 1%. Posteriormente, colocou-se a solução aquosa sob agitação mecânica na velocidade de 200 rpm.

Quando a solução polimérica se apresentou completamente límpida foi retirada do ultrassom e realizou-se a adição da solução polimérica sobre a solução aquosa, de forma brusca na região das laterais do béquer, o mais longe possível das hélices do agitador. Após a mistura das fases, haverá a seguinte mistura solvente orgânico/agente emulsificante, permanecendo em agitação por alguns minutos com temperatura de aproximadamente $26^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, para que seja possível a evaporação dos solventes orgânicos.

Por fim, é realizada a filtração das micropartículas utilizando o papel filtro qualitativo, o funil de Buchner e a bomba a vácuo, durante a filtração é adicionada um pouco de água deionizada para a retirada do tensoativo residual que permanece ligado à solução aquosa e as microesferas. Ao finalizar a filtração é recolhido o papel filtro e armazenado em recipiente que possua tampa, para permanecer no dessecador semi tampado para a retirada da umidade que possa ter permanecido nas microesferas.

Para o preparo das microesferas com o ativo metformina. É realizada a adição do ativo metformina na mistura orgânica nas porcentagens de 3, 5 e 10% em relação à massa do polímero, na etapa onde o polímero se apresenta completamente solúvel. Retornando, assim por mais um período de tempo no ultrassom. Em seguida as demais etapas são as mesmas descritas anteriormente. A figura 7 demonstra o fluxograma do preparo da síntese das microesferas.

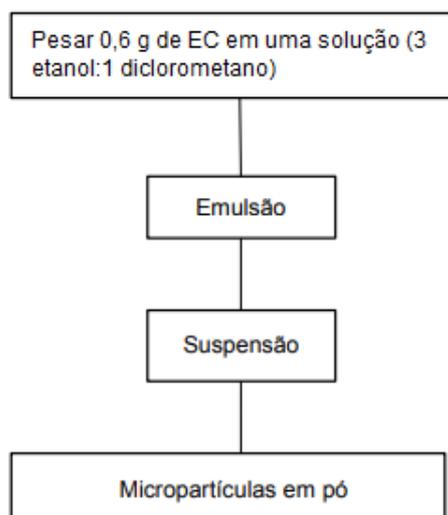


Figura 7 - Fluxograma do processo de síntese de micropartículas de EC [19].

5.2 ESTUDO DE LIBERAÇÃO DE DROGAS IN VITRO

O estudo de liberação in vitro foi realizado utilizando os meios HCl 0,1 mol/L e água para retratar as condições próximas ao trato gastrointestinal como o estômago que contém o pH ácido de aproximadamente 1,2 e o intestino com pH 6,8 na temperatura de aproximadamente $26^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Foram realizados estudos cinéticos de liberação de duas formas diferentes utilizando a agitação magnética com a velocidade de rotação de aproximadamente 50 rpm de tempo em tempo, onde realizou-se a coleta de uma alíquota utilizando uma pasteur no volume necessária para preencher a cubeta onde o feixe de luz do espectro ultrapassa a solução e depois devolve-se a alíquota, realizando esse processo por aproximadamente 20 h.

Também tivemos a agitação de uma hélice que encaixava na própria cubeta onde para essa situação adicionou-se 3,5 mL de meio dentro da cubeta e em seguida adicionou-se 0,01 g das micropartículas onde foi monitorado a absorbância da solução em função do tempo.

5.3 CARACTERIZAÇÃO

As micropartículas de etilcelulose carregadas com metformina foram analisados pelas técnicas de microscopia óptica (MO), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA) e espectroscopia ultravioleta/vível.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho de pesquisa onde buscou obter um material com capacidade de apresentar propriedades adequadas, ou seja, um material onde fosse capaz de incorporar o fármaco e possuir comportamento para realizar a liberação prolongada do fármaco.

Realizaram-se vários preparos seguindo a metodologia descrita e dessa forma foi possível realizar a formação dos microesferas do polímero. Depois, realizou-se a caracterização do material obtido com o uso das técnicas instrumentais.

6.1 MICROSCOPIA ÓPTICA (MO)

As características da forma e da superfície da formulação obtida das microesferas carregadas de metformina foram determinadas por microscópio óptico (MO). Para as microesferas encontraram-se formas esféricas predominantemente arredondadas de vários tamanhos sólidos independentes da concentração sintetizada.

As microesferas de etilcelulose são visualizadas nas Figuras 8, 9 e 10 com diferentes ampliações. Na figura 9 a objetiva é de 10X e a barra junto da figura é de 100 micrometro, com esta escala foi possível de visualizar esferas de tamanho de 18 a 120 micrometro, mas a maioria se encontra com dimensões ao redor de 53 micrometro.

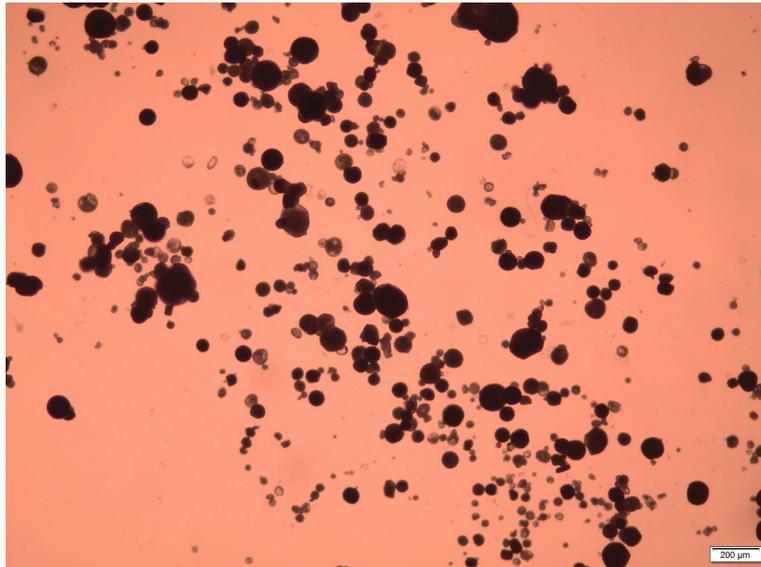


Figura 8 – Imagem com a amostra da microesfera do polímero etilcelulose – objetiva 4X.

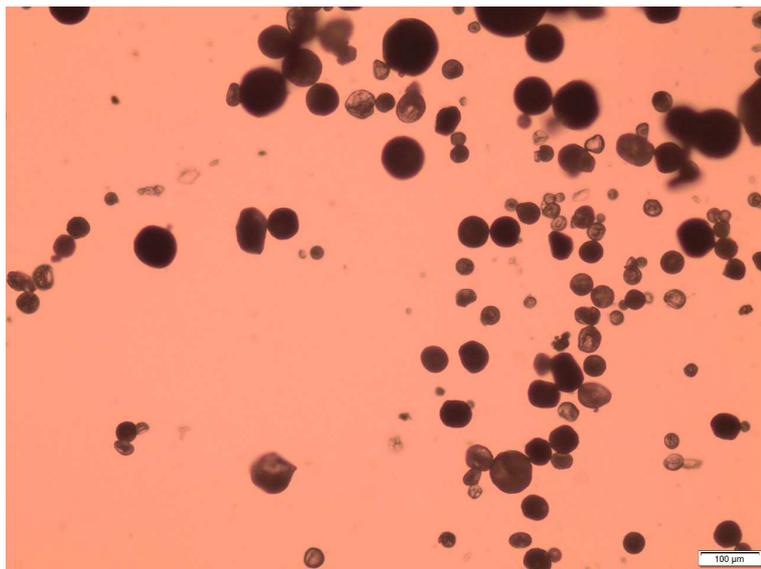


Figura 9 – Imagem com a amostra da microesfera do polímero etilcelulose – objetiva 10X.

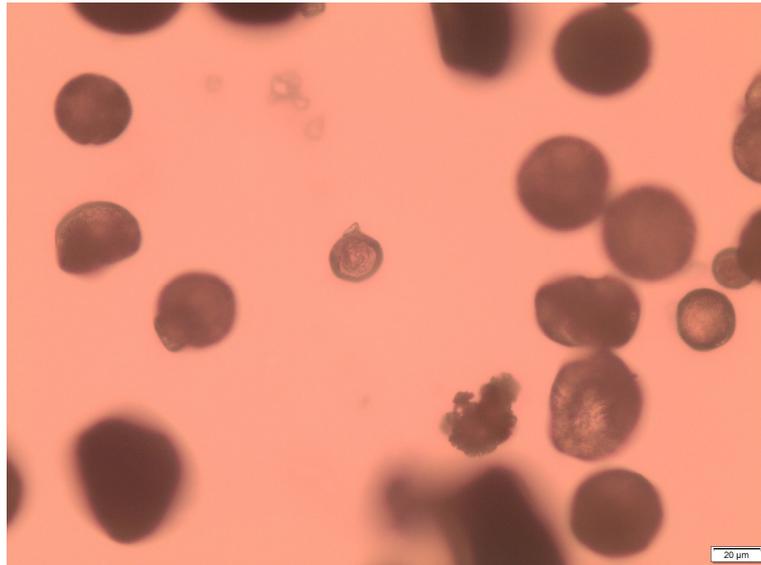


Figura 10 – Imagem com a amostra da microesfera do polímero etilcelulose – objetiva 40X.

É possível nota que as microesferas sem a presença do fármaco se apresentam preferencialmente de forma esférica, entretanto, há um conjunto de partícula que possuem formas variadas.

Nas figuras 11, 12 e 13 temos as imagens das micropartículas formadas com 3% do fármaco. Segundo as imagens obtidas a adição do fármaco não causa alterações acentuadas no tamanho da microesfera, entretanto, observou se um aumento nas irregularidades destas esferas que se acentuam com o aumento da porcentagem de fármaco.

Nas Figuras 14, 15 e 16 estão as imagens das microesferas com 5% de fármaco a análise dimensional desta imagem forneceu a maior partícula com 105 micrometro e a menor com 13 micrometro a análise do valor médio de 8 destas esferas forneceu um valor de 60 micrometro.

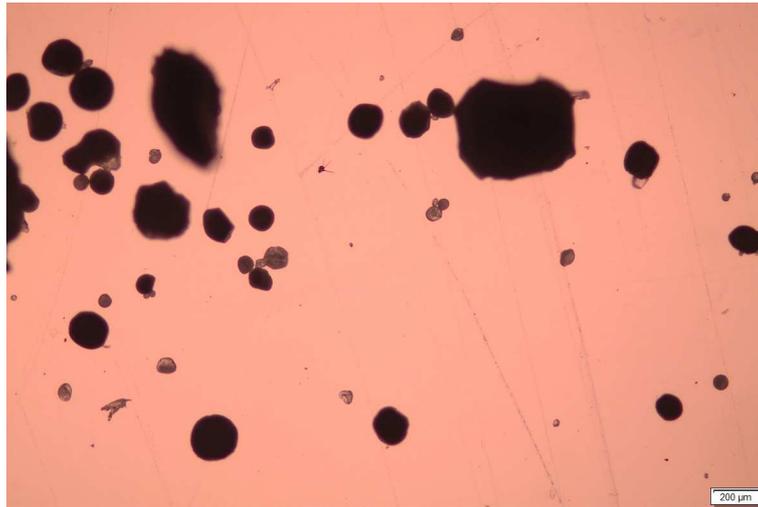


Figura 11 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 3% do fármaco metformina – objetiva 4 X.

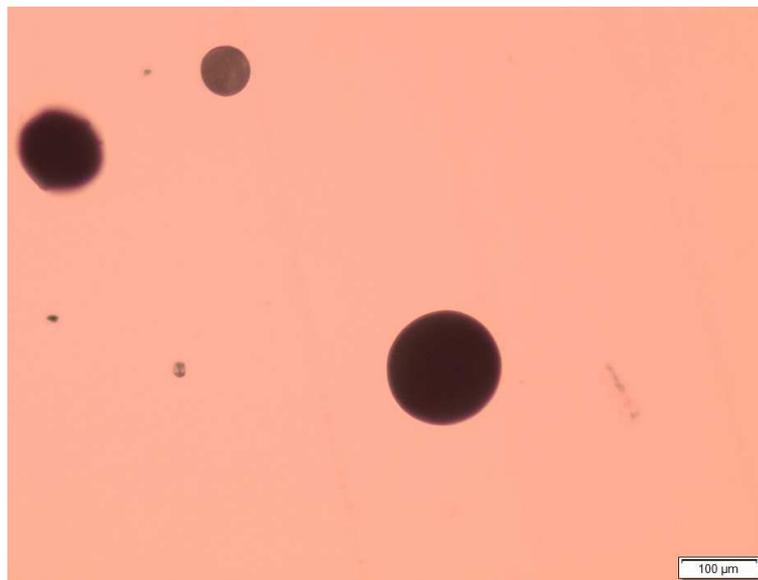


Figura 12 - Imagem com a amostra da microesfera contendo 3% do fármaco metformina – objetiva 10 X.

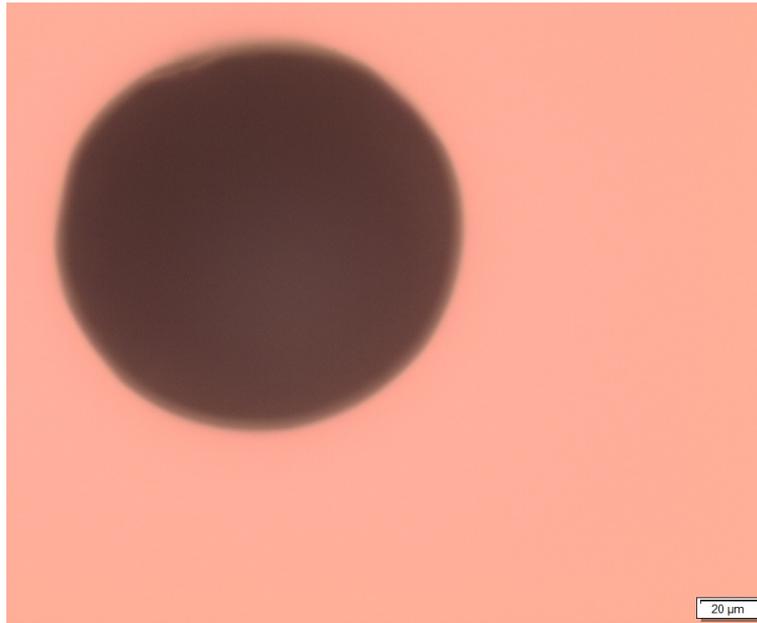


Figura 13 - Imagem com a amostra da microesfera contendo 3% do fármaco metformina – objetiva 40 X.

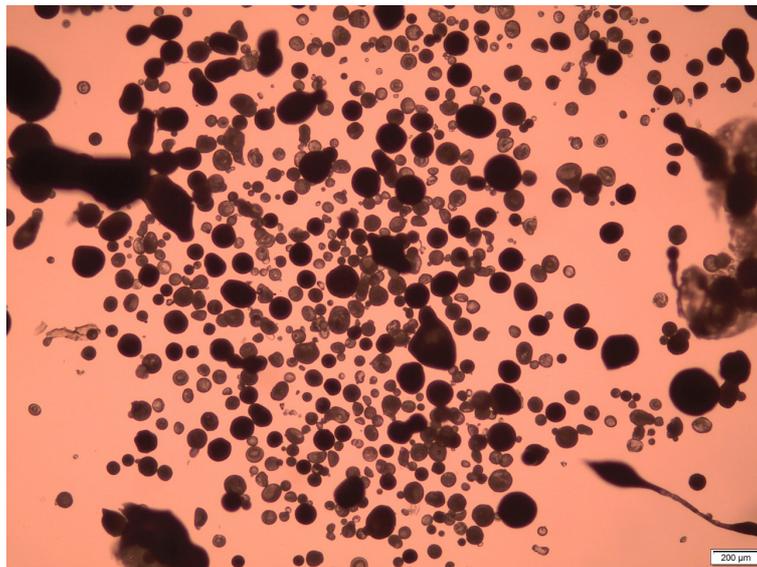


Figura 14 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 5% do fármaco metformina – objetiva 4 X.

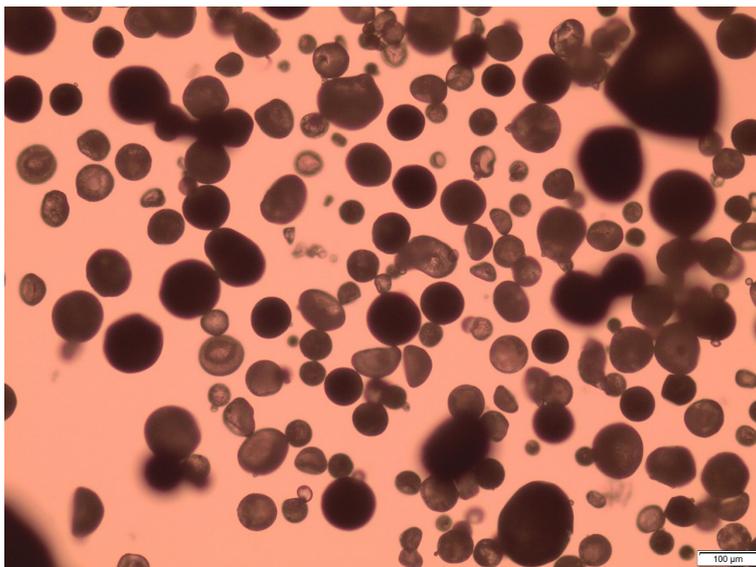


Figura 15 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 5% do fármaco metformina – objetiva 10 X.

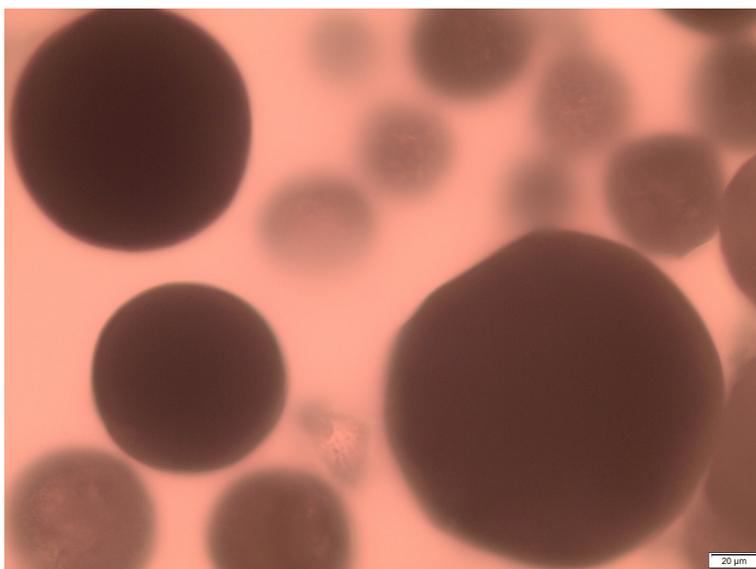


Figura 16 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 5% do fármaco metformina – objetiva 40 X.

Na figura 17 é observado a imagem obtida para o precipitado com 10% de fármaco. É possível observar que para a amostra de 10% há a presença de microesfera, no entanto, ela ocorre em pequenas proporções quando comparado com as demais concentrações de ativo. Dessa forma, nota-se que ocorre a formação majoritária de fibra nesta concentração, isto se dá devido a ligações de ponte de hidrogênio presentes na metformina, que se tornam fortes, pois a interação entre as cadeias do polímero ao ponto em que o

tensoativo não mais consegue orientar o sólido obtido para a forma esférica. Assim, a formação de microesfera é inviabilizada e a formação de microfibras é favorecida.

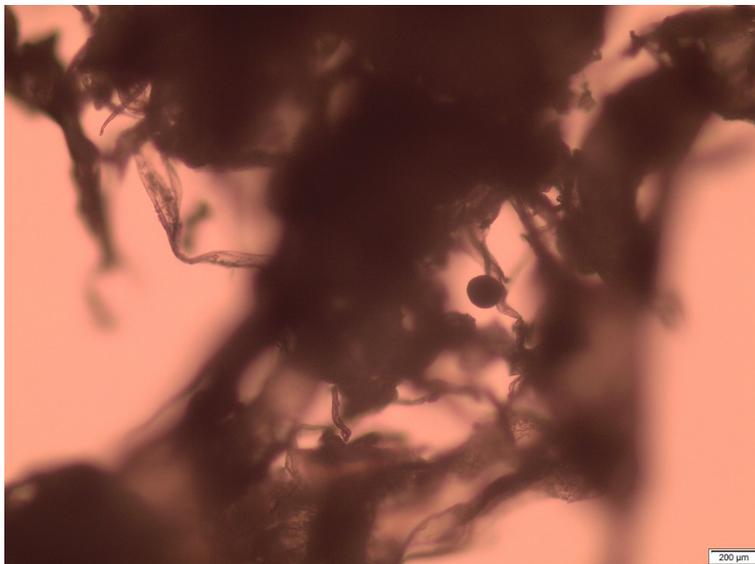


Figura 17 – Imagem com a amostra da microesfera contendo 10% do fármaco metformina – objetiva 4 X.

6.2 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TGA)

De acordo com o perfil térmico, avaliaram-se as análises termogravimétricas desses materiais. Portanto, a análise termogravimétrica permite a avaliação da perda de massa de cada material sintetizado em função do aumento da temperatura. A Figura 18 apresenta o gráfico de termogravimetria para a amostra do reagente de etilcelulose sobrepondo tanto de perda de massa pelo aumento de temperatura quanto o fluxo de calor. Pelos resultados mostrados na Figura 18 a etilcelulose é estável até temperatura próxima a 280 °C após esta temperatura ocorre redução da massa indicando degradação deste polímero em atmosfera de nitrogênio. O fluxo de calor observado pela curva em vermelho, pode nos dar um indicativo de outros eventos térmicos diferentes daqueles observados no polímero à medida que inserimos outras substâncias no mesmo, valores superiores a 280 °C pode estar associado à degradação e vaporização dos produtos de degradação térmica, portanto, não estão associados à fusão de outras substâncias.

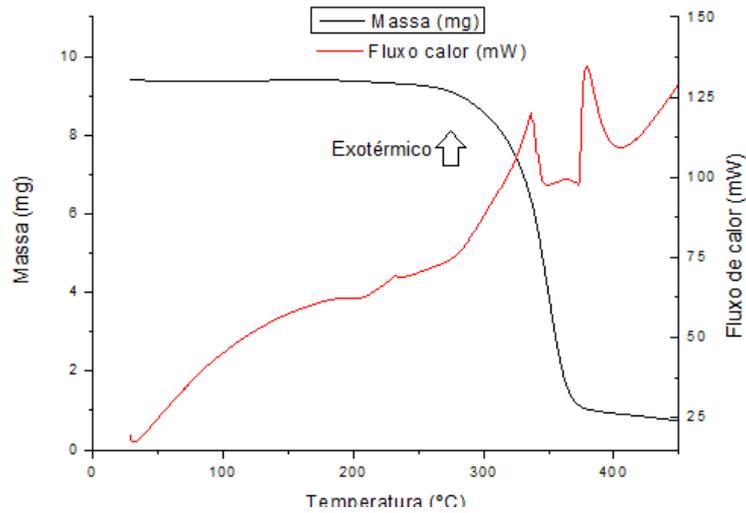


Figura 18 - Análise termogravimétrica (TGA) referente ao reagente do polímero etilcelulose

A Figura 19 observa o gráfico de termogravimetria para amostra das microesferas do polímero de etilcelulose sobrepondo tanto de perda de massa pelo aumento de temperatura quanto o fluxo de calor. O comportamento do TGA foi semelhante ao observado na etilcelulose pura e seu fluxo de calor não indicou a presença de outras substâncias em grandes quantidades e a microesfera não alterou a temperatura de degradação do polímero de forma acentuada.

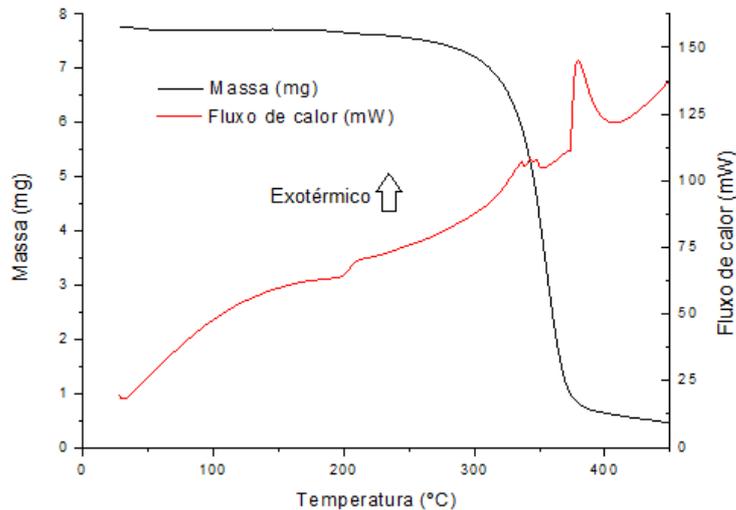


Figura 19 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose

A Figura 20 observa o gráfico de termogravimetria para amostra das microesferas de etilcelulose com 3% de metformina e a Figura 21 com 5% de metformina, para ambos foram sobrepostos a perda de massa pelo aumento de

temperatura e o fluxo de calor, semelhante ao observado na Figura 19, não visualizamos nenhuma alteração acentuada das propriedades térmicas para 3 e 5% do fármaco, assim, a adição do fármaco não favoreceu a formação de estruturas cristalinas com ponto de fusão característico.

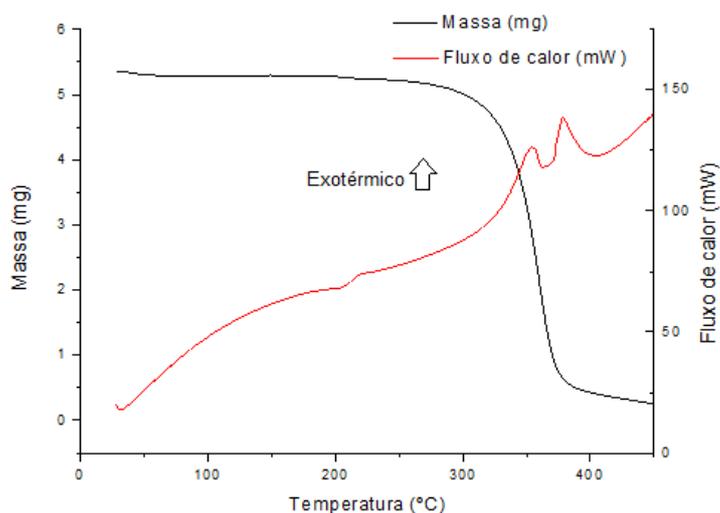


Figura 20 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose + 3% de metformina

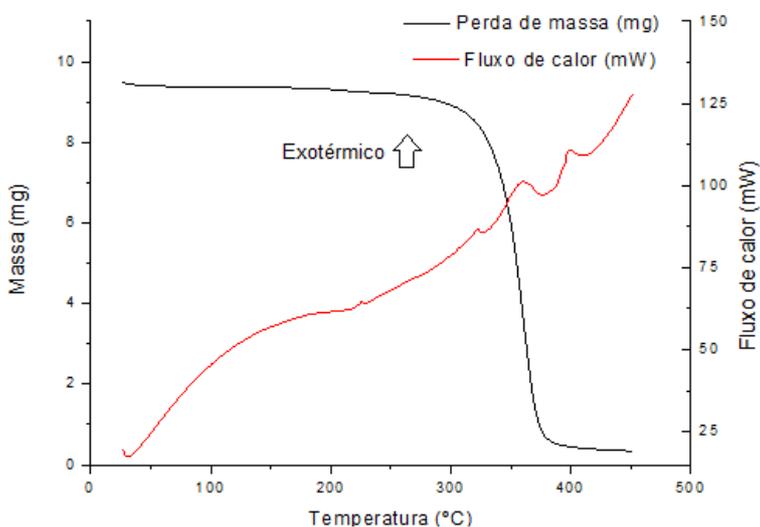


Figura 21 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose + 5% de metformina

A Figura 22 observa o gráfico de termogravimetria para amostra das microesferas de etilcelulose com 10% de metformina sobrepondo tanto de perda de massa pelo aumento de temperatura quanto o fluxo de calor, nesta fica claro a redução de massa devido à evaporação de água, cerca de 40% da

massa da amostra era devido a água, entretanto, não foi observado outro evento térmico como fusão do fármaco.

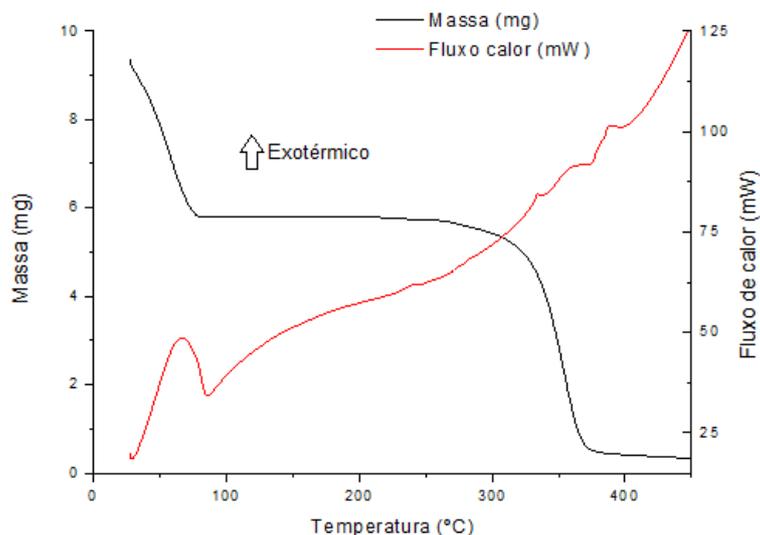


Figura 22 - Análise termogravimétrica (TGA) referente às microesferas do polímero de etilcelulose + 10% de metformina

A Figura 23 apresenta o gráfico de termogravimetria para matéria-prima de metformina sobrepondo tanto de perda de massa pelo aumento de temperatura quanto o fluxo de calor, o início da alteração da massa nesta substância ocorre próximo a 220°C e no fluxo de calor observa-se uma grande alteração cujo máximo se encontra em 230,15 °C indicando a fusão do fármaco. Este comportamento não foi observado nas misturas do fármaco com o polímero, indicando que não forma uma estrutura cristalina característica quando incorpora o fármaco na etilcelulose.

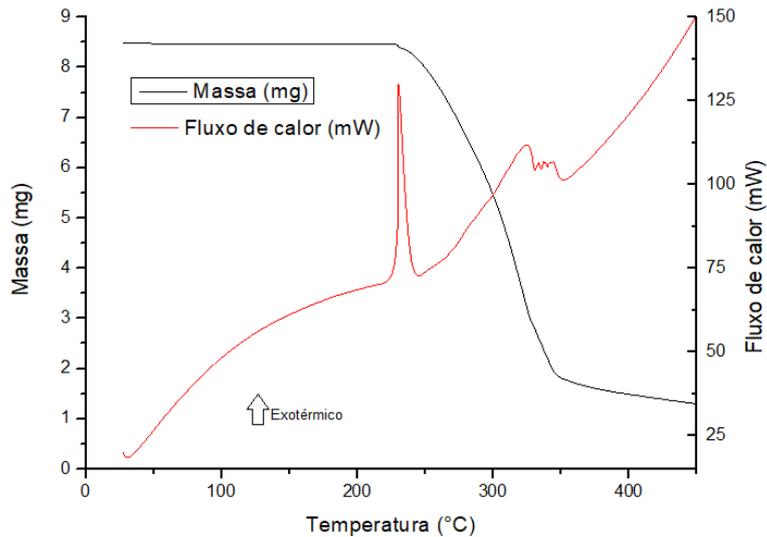


Figura 23 - Análise termogravimétrica (TGA) referente à matéria-prima da metformina

Na Figura 24 foram sobrepostas as curvas de fluxo de calor para uma melhor visualização dos fenômenos térmicos.

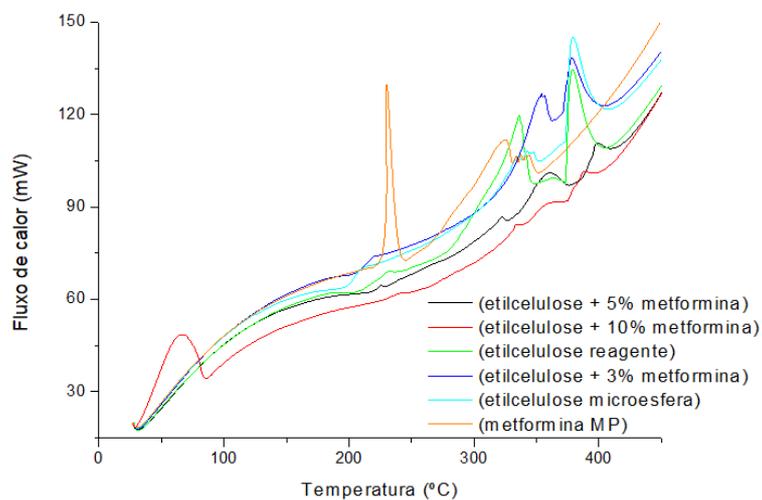


Figura 24 – Gráfico de TGA das amostras plotado com o fluxo de calor pela temperatura

Para a figura 24, é possível notar que a amostra contendo 10% de metformina havia uma considerável quantidade de água atrelada a ela, pois com aproximadamente 60°C houve perda dessa massa, em comparação com

as demais que não apresentou este pico. Pode ser razoavelmente um indicativo de que o aumento de ativo ligado as microesferas de etilcelulose causa o aumento da formação de fibra onde ao invés de haver a formação de microesferas acabasse que há a formação de fibras (filmes), pois a matéria-prima de metformina é fortemente higroscópica, ou seja, ao aumentar a concentração de metformina presente nas microfibras, aumenta-se a capacidade de absorver a água do ambiente.

Também apresenta um pico em 222°C a 226°C característico da temperatura de fusão da matéria-prima da metformina onde nas demais amostras não demonstraram possivelmente na formação de microesferas ocorre o encobrimento do polímero sobre o ativo onde propicia a resistência a esta temperatura.

A Figura 25 apresenta os gráficos de termogravimetria sobreposto das amostras demonstradas acima, desde a figura 18 até a figura 23 da perda de massa pelo aumento da temperatura.

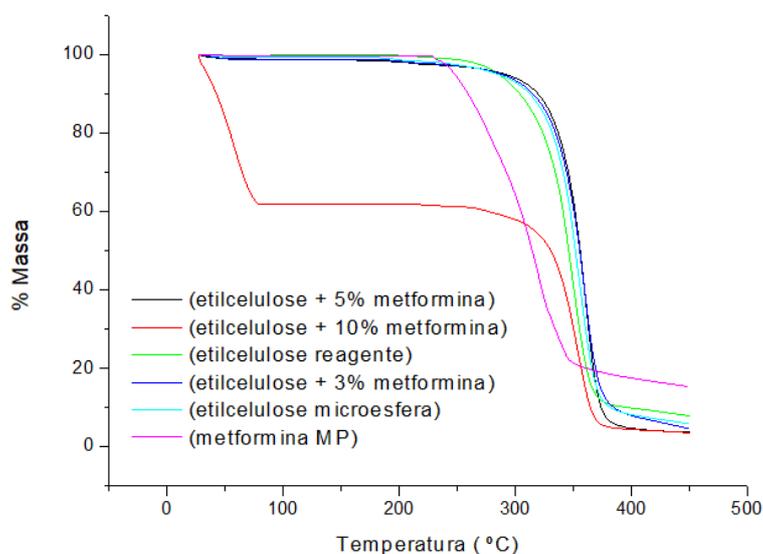


Figura 25 – Gráfico de TGA das amostras plotado com a massa pela temperatura

Na figura 25, ao avaliar as curvas termogravimétricas das microesferas de etilcelulose nota-se que em todos os casos a degradação ocorre em uma temperatura semelhante. Pode-se observar que a perda de massa para as amostras foram semelhantes, com exceção a amostra de 10% onde apenas apresentou perda de massa, em decorrência da perda de água.

Diferentemente, da metformina que apresentou perda de massa em temperatura inferior ao observado nas amostras que contém etilcelulose.

Além disso, ao relacionar as temperaturas de degradação, verifica-se um aumento da temperatura em função da adição da matéria-prima de metformina em etilcelulose, indicando que a incorporação do fármaco foi eficaz.

6.3 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A seguir estão apresentados os gráficos de FTIR, que possuem o objetivo de mostrar as interações dos grupos funcionais moleculares das amostras das microesferas com 0%, 3%, 5%, 10%, o reagente etilcelulose e a matéria-prima metformina. Na Figura 26 estão apresentados os espectros de forma sobreposta para a que fosse possível realizar a comparação visual referentes ao microesfera puro, demais porcentagens e metformina MP.

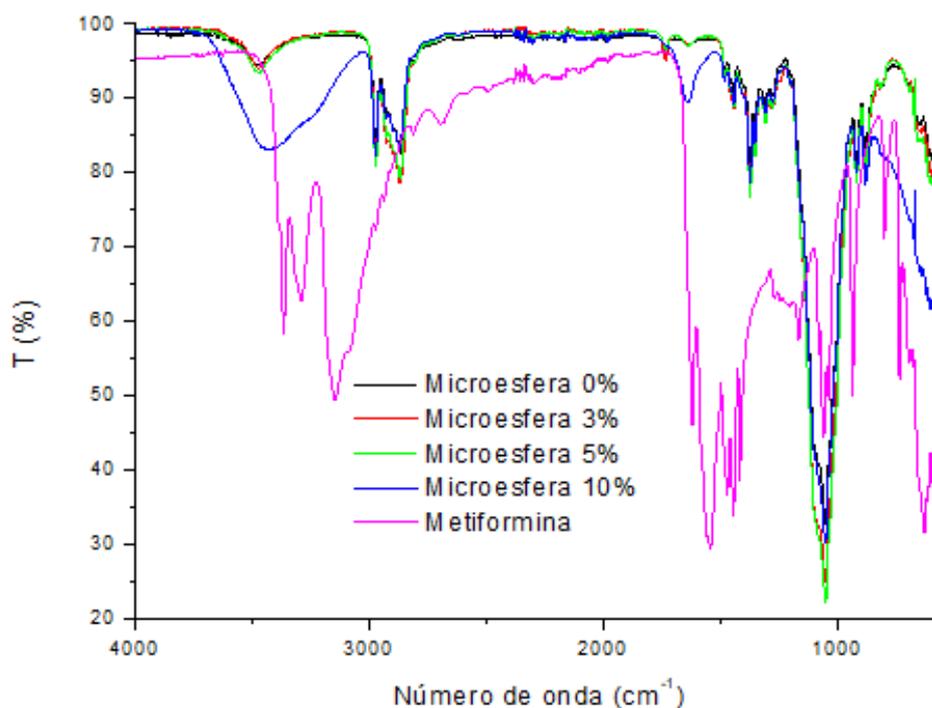


Figura 26 – Gráfico com os espectros de infravermelho contendo as microesfera e a metformina MP.

Avaliando-se a figura 26, se apresentam em torno de 3625 e 3300 cm^{-1} a banda característica da etilcelulose devido aos estiramentos dos grupos -O-H,

já o aumento dessa banda para a amostra de 10% possivelmente é decorrente da água que também encontrada na amostra de TGA.

O pico principal das bandas de cloridrato de metformina foi NH(alongamento)-3365 cm^{-1} , e NH(flexão)-1622 cm^{-1} estava presente no espectro da droga, mas ausente na formulação em branco porque o medicamento estava ausente no branco e as microesferas carregadas com o medicamento na porcentagem de 3 e 5% não exibiram as características de bandas de absorção do medicamento cloridrato de metformina pois a quantidade adicionada do fármaco é baixa, mostrando assim que maiores quantidades demonstra deformação no espectro de FTIR, mostrando que o medicamento apresentou interação com o excipiente.

6.4 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA/VISIVEL

O estudo in vitro de liberação do fármaco metformina presente nas microesferas de etilcelulose foi realizado nos meios: água e HCl 0,1N, conforme descrito na metodologia por um período de intervalos curtos de 0h á 3h sob agitação e em seguida realizado a leitura da mesma amostra após o período de aproximadamente 20h, para verificar se permaneceria em liberação.

Para a obtenção da variação da liberação da concentração do fármaco em função do tempo foi utilizado a técnica de espectroscopia de UV/Vis.

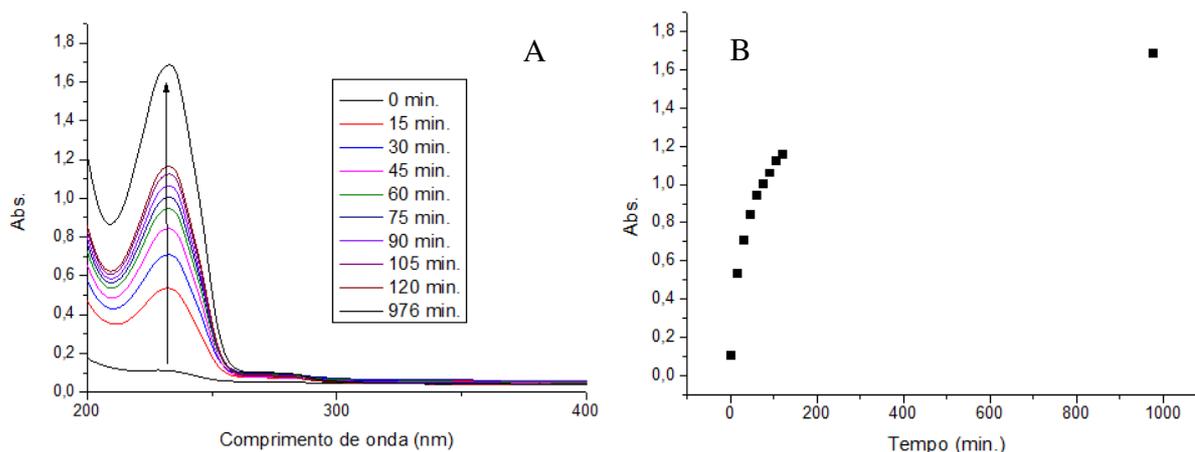


Figura 27 – A) Gráfico dos espectros de UV/VIS B) Liberação do fármaco, contendo as microesfera de 3% de metformina a 25°C.

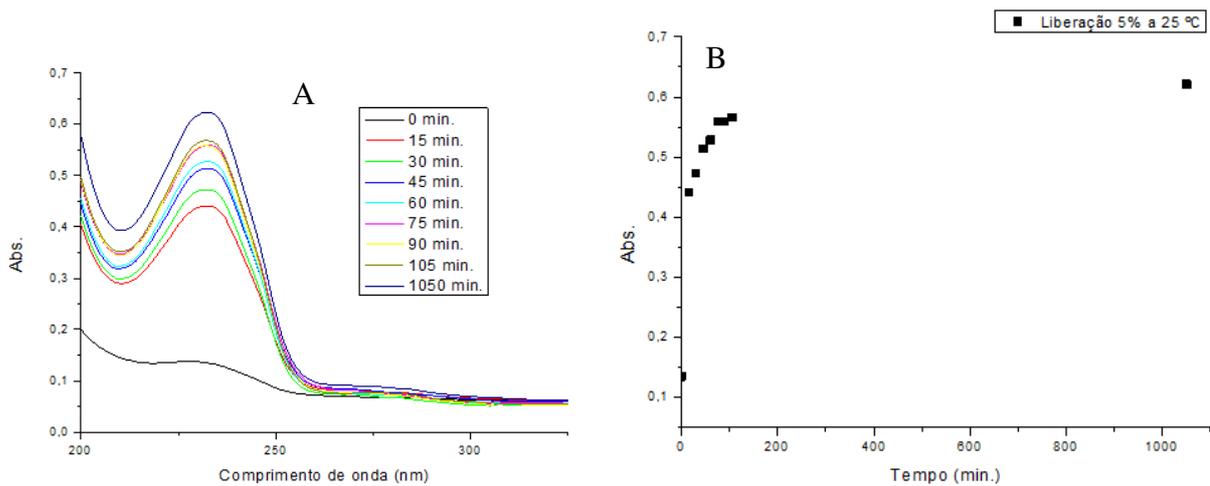


Figura 28 – A) Gráfico dos espectros de UV/VIS B) Liberação do fármaco, contendo as microesfera de 5% de metformina a 25°C.

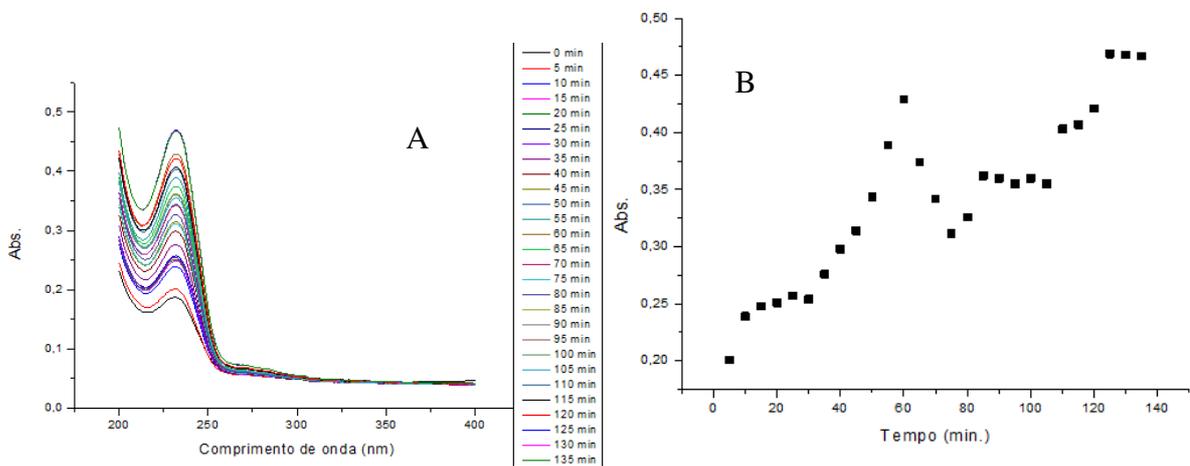


Figura 29 - A) Gráfico dos espectros de UV/VIS B) Liberação do fármaco, contendo as microesferas de 10% de metformina a 25°C.

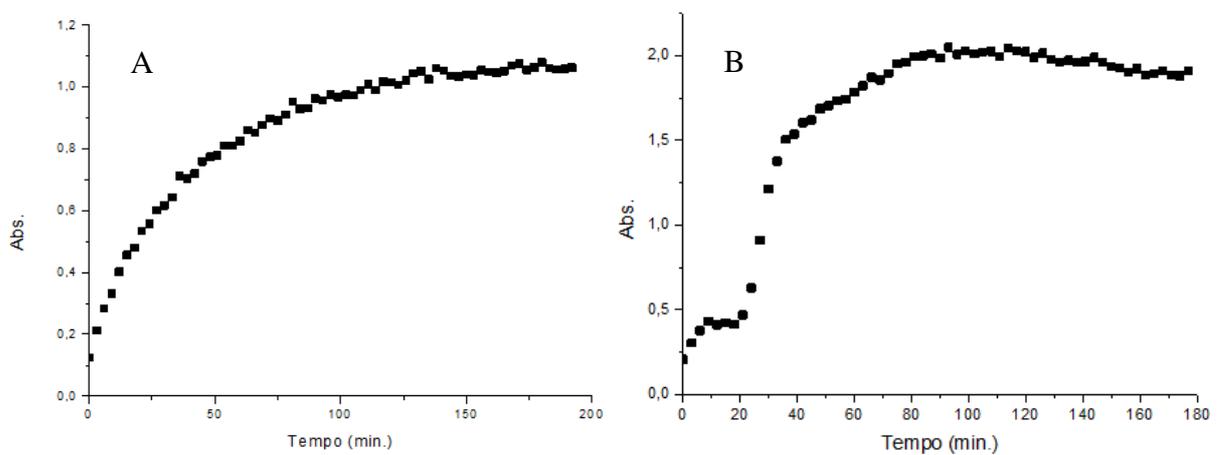


Figura 30 - A) Liberação do fármaco na água B) Liberação do fármaco no HCl 0,1N, ambos na cubeta das microesferas de 3% do fármaco a 25°C.

Para as microesferas na concentração de 3% de fármaco (Figura 27), é possível observar que as amostras apresentaram uma liberação inicial menor que as demais concentrações, porém se manteve com velocidade constante em todos os tempos, dessa forma, ao realizar a leitura da amostra em aproximadamente 17 horas, notou-se que ainda havia liberação a ser alcançada.

Já para as microesferas nas concentrações de 5 e 10% é aceitável observar que a dose inicial de ambas se apresentaram maiores claramente devido a presença do fármaco ser de concentração superior nestas amostras, mas as liberações ocorreram todas de uma forma mais ligeira, e se mantendo por toda análise, ou seja, sua liberação se apresenta com velocidade superior a concentração de 3% mas se manteve por todo o experimento. No entanto, é possível observar que a absorvância destas amostras foi menor que em 3%, possivelmente se fosse realizado a análise em um período superior ao utilizado poderia se deparar que ainda haveria liberação.

Por último, temos a liberação comparativa das microesferas na concentração de 3% nos meios água e HCl 0,1N apresentada na figura 30, onde é possível analisar que a quantidade liberada se proporcionou mais controlada. No meio HCl 0,1N a liberação foi descoberta sendo superior ao meio água, devido a absorvância ser superior. Também notou que a curva da amostra ácida se apresentou ligeiramente mais rápida e se manteve por um período de tempo, onde começou a obter leve decaimento provavelmente devido ao seu pH. Onde para o meio água se mostrou mais lentamente, porém se mantendo por mais tempo e não apresentou decaimento, devido ao pH ser mais próximo do neutro, diminuindo a capacidade degradativa.

6.5 ABSORTIVIDADE MOLAR

Utilizou-se o cálculo de absorvidade molar para a obtenção da concentração de fármaco liberado na análise a partir das amostras das microcápsulas com concentração de 3% onde tem-se no meio água e no meio HCl 0,1N para isso utilizou-se o valor de absorção molar de 10.781 l/mol.cm para cloridrato de metformina conforme proposto por Patil [25] em seu artigo foi possível obter os seguintes resultados conforme tabela 1.

Tabela 1 - Concentração das amostras realizadas em cubeta

Amostras	Absorvância	Concentração (mol/L)
3% - água	1,08	0,00010
3% - HCl 0,1N	2,05	0,00019

Com as concentrações obtidas, é possível complementar as observações com dados teóricos do que foi observado na figura 30, onde a maior concentração liberada para a água foi de 0,00010 e para o meio HCl 0,1N foi de 0,00019. No entanto, pode-se notar que para o meio água se apresenta indicativos de que haveria liberação de metformina para ocorrer, diferentemente do meio ácido onde em compensação já estava iniciando seu decaimento.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desenvolveu-se a síntese de microesferas de etilcelulose usando diferentes concentrações para a realização da liberação do fármaco de metformina, sendo de 3, 5 e 10 %. Observou-se que quanto maior o teor do fármaco metformina na síntese das microesferas maior a formação de fibras. Entretanto, quanto menor a quantidade de fármaco maior a quantidade de microesferas sintetizadas.

As microesferas da mistura de etilcelulose preparadas com os solventes orgânicos sendo o diclorometano e o etanol carregadas com cloridrato de metformina foram formuladas com sucesso usando o método de evaporação de solvente. A porcentagem de rendimento de formação de microesferas diminuiu com o aumento da concentração do fármaco. O espectro FTIR da formulação de 3% e 5% mostrou que não houve interação química e que o fármaco e com o polímero.

A imagem realizada pelo microscópio óptico mostrou que o formato é predominantemente esférico. A formulação com concentração de 3% do fármaco em 17 h mostrou-se mais adequado para um sistema de liberação controlada. As microesferas oferecem várias vantagens como sua administração de forma mais eficiente, maximizando a terapia. As microesferas

apresentaram liberação por um período de tempo mais longo do que a forma de dosagem unitária única

Portanto, pode-se concluir que a formulação com 3% do fármaco se mostrou como a melhor das concentrações para a realização de preparo das microesferas.

8. REFERÊNCIAS

[1] http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/6/LAJOP_26_6_10_N2BSHX G37D.pdf - visitado no dia 10/06/2022.

[2] Guerra, S. V. N.; D'Ávila, M. A.; Martinez, E. F.; Silva, A. S. F.; Mei, L. H. I. Nanostructured membranes based on cellulose acetate obtained by electrospinning. Part II. Controlled release profile and microbiological behavior. *Journal of Applied Polymed Science*. Vol.130, Issue: 4. November 15, 2013. Pages 2772-2779.

[3] Wasilewska, K.; Winnicka, K. Ethylcellulose—A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. *Journal of Materials*. Department of Pharmaceutical Technology, Medical University of Bialystok, Mickiewicza 2c, 15-222 Bialystok, Poland; *Materials* 2019, 12, 3386; doi:10.3390/ma12203386. 2019.

[4] Maji, R; Ray, S; Das, B; Nayak, K. Ethyl Cellulose. Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification - Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. *ISRN Polymer Science, International Scholarly Research Network, India*. Vol. 2012, p. 7. doi:10.5402/2012/801827.

[5] Leon, L. Herbert, AL. and Joseph, LK. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition (Varghese Publishing House). 412, 428. (1990).

[6] James, S. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edition (2002). 1325 -1333.

[7] Bansode, SS. Banarjee, SK. Gaikwad, DD and Jadhav SL. Microencapsulation: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. (2010). 38 – 43.

[8] Jyothi, Sri S. Microencapsulation: A Review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* (1). (2012). 509-531.

[9] Sachan, NK. Controlled drug delivery through microencapsulation. Assam India, Dibrugarh University. (2005).

[10] Shekhar, K. and Naga Madhu M. A review on microencapsulation. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review & Research (2) 58-62. (2010).

[11] Jackson, LS. Lee, K. Microencapsulation and the food industry (htm), Lebens mittel - Wissen schaft Techonologie. Retrievedon 1991-02-02. (1991).

[12] Nihant, N. Grandfils, C and Jerome, R. Microencapsulation by coacervation of poly (lactide-co-glycolide): Effect of the processing parameters on coacervation and encapsulation. Journal of Controlled Release 35 117-125. (1995).

[13] Kasturagi, Y. Sugiura, YC. Lee, K, Otsugi and Kurihara. Selective Inhibition of Bitter Taste of Various Drugs By Lipoprotein. Pharmaceutical Research. 658-662. (1995).

[14] Re, MI. Microencapsulation by spray drying. Drying Technology. 1195–1236. (1998).

[15] Poshadri, A. and Aparna, Kuna. Microencapsulation Technology: A Review. Journal of Research Angrau. 86-102. (2010).

[16] Benita, Simon. Microencapsulation Methods and Industrial Application, 2nd edition (New York: Taylor & Francis). (1996).

[17] Thies, C. and Bissey, MC. Biomedical Applications of Microencapsulation (Florida: CRS Press). (1983).

[18] Pratim K. Choudhury & Mousumi Kar. Controlled release metformin hydrochloride microspheres of ethyl cellulose prepared by different methods and study on the polymer affected parameters. *Journal of Microencapsulation*, February 2009; 26(1): 46–53. Doi: 10.1080/02652040802130503.

[19] Martins, Eucarlos de Lima. Síntese e caracterização de micropartículas de etilcelulose e seu uso na encapsulação do fungicida tebuconazole. Universidade estadual paulista “júlio de mesquita filho” campus de araraquara. Araraquara/SP, 2014.

[20] FENG, J. et al. The Surfactant Tween 80 Enhances Biodesulfurization. *Appl Environ Microbiol* 2006.

[21] Barbieri, Jéssica Cintia. Extração e microencapsulação de óleo da semente do maracujá em poli(caprolactona). Universidade tecnológica federal do Paraná – UTFPR, campus campo mourão/PR. 2014.

[22] Kesharvani, Shikha. Jaiswal, Pankaj Kumar, Mukerjee, Alok.Singh, Amit Kumar. Formulação e avaliação de microesfera flutuante carregado com hidrocloreto de metformina. *Revista internacional de farmácia e ciências farmacêuticas*. Vol 12, edição 2, 2020.

[23] Murtaza, Ghulam. Ethylcellulose microparticles: A review. *Comsats. University Islamabad. Acta Poloniae Pharmaceutic. Drug Research* 69:11-22.

[24] Gupta, Rishikesh. Prajapati, Sk. Pattnaik, Snigdha. Bhardwaj, Peeyush. Descrição in vitro e avaliação in vivo da glipizida flutuante microsferas usando etil cellulose e hidroxil propil metil cellulose como polímero por método substancialmente modificado. *Jornal farmacêutico e de pesquisa clinica asiático*. Vol 9, Edição 5, 2016.

[25] Patil, PM. Phanse, MA. Gaikwad, VL. Chaudhari, PD. Direct Spectrophotometric Determination of Metformin Hydrochloride in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations. *Research journal of pharmacy and technology*. Vol. 2. Ed 4, 2009.