Paulo Henrique Oliveira Júnior



COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAS

PAULO HENRIQUE OLIVEIRA JÚNIOR

INFLUÊNCIA DA MAGNETITA EM PROCESSOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Juazeiro-BA

2014

Paulo Henrique Oliveira Júnior



COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAS -CPGCM - UNIVASF

PAULO HENRIQUE OLIVEIRA JÚNIOR

INFLUÊNCIA DA MAGNETITA EM PROCESSOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, campus Juazeiro, como requisito para obtenção do título de mestre em ciência dos materiais.

Orientador: Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Luciano Augusto de Araujo Ribeiro

Juazeiro-BA

2014

	Oliveira Júnior, Paulo H.
O48i	Influência da Magnetita em Processos de Liberação Controlada de Fármaco / Paulo Henrique Oliveira JúniorJuazeiro, 2014.
	xv, 100 f.: il. 29 cm.
	Dissertação (Pós-Graduação em Ciência dos Materiais) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Juazeiro, Juazeiro – BA, 2014.
	Orientador: Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira. Co-Orientador: Prof. Dr. Luciano Augusto de Araujo Ribeiro. Referências
	1. Magnetita - minerais. 2. Compósitos. 3. Campo magnético. I. Título. II. Oliveira, Helinando Pequeno. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.
	CDD 538.7



Dedico aos meus pais Paulo Henrique Oliveira e Joana Francisca Rocha Oliveira, irmãos Leonardo Dante Rocha Oliveira e Luis de Sousa Rocha Neto, pelo incrível apoio, amor e dedicação na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por tudo. Sem a presença dele, nada seria possível na minha vida. Aos meus pais, por sempre confiarem nos meus sonhos e objetivos. Aos meus irmãos Dante e Neto, pela amizade, companheirismo e conselhos em todos os momentos. À minha namorada Naires de Souza Matos, pela sinceridade, paciência e amor, colocando-se com uma personalidade marcante em todos os momentos. Uma benção que apareceu na minha vida. À toda a minha Família, pelo apoio. Ao prof. Helinando Pequeno, que se mostra sempre um excelente profissional com muita humildade, simplicidade e sabedoria, sempre amando o que faz. Professor, obrigado por ser um dos responsáveis pela minha entrada no mundo científico. Aos colegas de laboratório, que acompanharam toda a "peleja" do trabalho: Tairine Medrado, Marcelo Reias, Fernando Antonio, Erlon e Evando Santos pela ajuda constante. À Dona Zezé, pelo carinho e profissionalismo no ambiente de trabalho. A Jorge Mauricio, Francisco Matias, Queli Priscila, Simone Araujo, Jorge Adriano, Andre Rumão, Geciane Santos, Amanda Alves, Denise Miranda e Renata Saldanha... amigos presentes e que me proporcionam momentos únicos de alegria e descontração. Aos professores Wagner, Nikifor, Márcio, Alan, Luciano, Roberto, Ricardo e Helinando pelo conhecimento adquirido, pelo apoio e pelos momentos de descontração. A todos os professores do Instituto. Aos professores José Roberto do IF – Sertão PE, pela amizade e apoio. A todos os estudantes do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais. À FAPESB, pelo apoio financeiro. A todos que acreditaram na concretização deste trabalho.

"Eu sei que é difícil esperar, mas Deus tem um tempo para agir e para curar. Só é preciso confiar... Não desista do amor, não desista de amar, não entregam a dor porque ela um dia vai passar".

Pe. FABIO DE MELO

"Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá".

AYRTON SENNA

RESUMO

Nanopartículas magnéticas revestidas com polímeros têm sido alvo de estudos devido a potencial aplicação em diferentes campos tecnológicos, particularmente na área da medicina. O transporte de fármaco a locais específicos através da aplicação de um campo magnético tem sido estudado no campo biomédico, como uma das principais aplicações de nanopartículas magnéticas, constituindo uma promissora forma de resolver muitos problemas agregados com a administração sistêmica de fármacos. O presente trabalho trata da preparação e caracterização de partículas polímeros entérico magnéticas para possíveis utilizações biomédicas. Esse trabalho está dividido em cinco partes: (I) síntese e caracterização de nanopartículas de magnetita, (II) revestimento da magnetita com Eudragit L100, (III) incorporação do fármaco nifedipino nas cápsulas polímero entérico (Eudragit L100), (IV) liberação controlada do fármaco dependente do pH do meio e (V) liberação controlada por campo magnético externo. As nanopartículas magnéticas foram obtidas através do método de coprecipitação a partir da reação de sais de ferro e o revestimento com Eudragit L100 foi realizado através do método de coprecipitação interfacial proporcionada por pH do meio. As amostras preparadas foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho, microscopia eletrônica de varredura, EDS e Espectroscopia Ultravioleta-Visível. As bandas identificadas por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier conferem com os dados das referências tanto para o polímero (Eudragit L100), fármaco (Nifedipino), quanto para magnetita (Fe₃O₄), bem como para verificação da incorporação de cada material. O tamanho médio encontrado através da utilização do programa de manipulação de imagens Image J foi 10 µm. No caso da microscopia eletrônica de varredura, os diâmetros ficaram em torno de 5-10 µm para magnetita pura, e 10 µm para magnetita encapsulada em matriz de Eudragit L100. Foi verificado variações na incorporação de quantidade de fármaco nas cápsulas. Essas variações foram atribuídas à quantidade de magnetita presentes nos compósitos. As quantidades de fármacos liberadas foram obtidas por espectroscopia de ultravioleta-visível nos comprimentos de onda característicos do fármaco. O mecanismo de liberação foi avaliado aplicando modelos matemáticos, sendo o modelo de Korsmeyer – Peppas o mais adequado para descrever o perfil de liberação obtido para as cápsulas polímero entérico-fármaco e polímero entérico-fármaco-magnetita. Os resultados da aplicação do campo magnético em 0.1 T e 0.2 T atenderam aos requisitos básicos propostos, potencializar e controlar a liberação do fármaco por meio do campo magnético externo. Estes resultados sugerem que as cápsulas sem a presença de magnetita, bem como os compósitos possuem potencial de serem usados como sistemas de liberação, pH – sensível e campo magnético dependente, eficazes na área biomédica.

Palavras Chave: Compósitos; Eudragit[®] L-100; nifedipino; campo magnético; pH - dependente.

ABSTRACT

Magnetic nanoparticles loaded in polymers templates have been progressively subject of studies involving of their potential application in different technological fields, in medicine. The drug transport to specific parts of body by applying a magnetic field has been studied in the biomedical field, as an important application of magnetic nanoparticles in order to provide systemic administration of drugs. The present work is focused on preparation and characterization of enteric polymer nanoparticles - magnetic for biomedical use. This work is divided into five parts, (I) synthesis and characterization of magnetite nanoparticles, (II) in the presence of magnetite coating Eudragit L100, (III) incorporation of nifedipine drug in capsules with enteric polymer (Eudragit L100), (IV) controlled drug release dependent on the pH and (V) release controlled by external magnetic field. The magnetic nanoparticles were obtained by coprecipitation method from the reaction of iron salts with Eudragit L100 and the coating was carried out by interfacial provided by coprecipitation method. Samples were characterized by infrared spectroscopy, scanning electron microscopy, EDS and UV -Visible Spectroscopy. The bands identified by infrared Fourier transform configurative structure of (Eudragit L100), drug (nifedipine) and magnetite (Fe₃O₄), as well as to verify the incorporation of drug. The average size found by using image manipulation software Image J was 10 micrometers. In the case of scanning electron microscopy, the diameter was around 5-10 μ M for pure magnetite and magnetite to 10 micrometers encapsulated in Eudragit L100 matrix. It has been found variations in the amount of drug incorporated in the capsules. These variations were attributed to the amount of magnetite in the composites. The quantities of released drug were obtained by ultraviolet-visible spectroscopy of the characteristic wavelengths of the drug. The release mechanism was evaluated by applying mathematical models, with the model of Korsmeyer - Peppas applied in the description of release profile obtained for the capsules enteric polymer - drug and polymer - drug enteric - magnetite. The results of the application of magnetic field at 0.1 T and 0.2 T met the proposed basic requirements, enhance and control drug release profile by the external magnetic field. These results suggest that the capsules without magnetite, as well as composites have the potential of being used as a release system, pH - responsive and dependent effective magnetic field in the biomedical field. Bands

Keywords: Composites; Eudragit ® L- 100; nifedipino; magnetic field; pH - dependent.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 Alguns tipos de portadores utilizados em terapias químicas	13
Figura 1.2 Nanopartículas poliméricas	14
Figura 1.3 Perfis de liberação de drogas em função do tempo	15
Figura 1.4 (a) Representação da liberação de fármacos por intumescimento e	
erosão de matrizes hidrofílicas, (b) Representação da difusão do fármaco	
através de matriz lipofílica e (c) Sistema monolítico de poliortoéster	
biodegradável implantado em coelho, sofrendo erosão da membrana	
polimérica. (I) 9 semanas após inicio do estudo e (II) 16	
semanas	17
Figura 1.5 Estrutura química básica dos derivados acrílicos e metacrílicos	18
Figura 1.6 Polímeros do tipo Eudragit. Locais e faixa de pH da atuação do	
Eudragit	21
Figura 1.7 Estrutura química do EUDRAGIT® L 100	23
Figura 1.8 (a) Estrutura química do nifedipino. Nome químico do NFD (1,4-	
dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina-dicarboxilico acido dimetil	
Ester) e (b) Estrutura química do nifedipino em perspectiva 3D	30
Figura 1.9 Produtos de degradação do Nifedipino	31
Figura 1.10 Mudanças notadas nos óxidos de ferro	34
Figura 1.11 (a) Estrutura da magnetita (I) cristal natural, (II) estrutura	
cristalina da magnetita e (b) ampliação dos sítios (III) octaédricos e	
(IV)	36
Figura 1.12 Nanopartículas magnéticas	37
Figura 1.13 Representação esquemática do direcionamento magnético de	
nanopartículas	39
Figura 1.14 Exemplo de duas aplicações terapêuticas das nanopartículas	
magnéticas	41
Figura 3.1 Fluxograma do procedimento experimental	47
Figura 3.2 Espectrofotômetro UV-Vis Hach DR 5000 do Laboratório de	
Química do IPCM – UNIVASF	48
Figura 3.3 Espectroscópico de Infravermelho com Transformada de Fourier	
(FTIR)	49

Figura 3.4 Microscópio eletrônico de varredura de elétron secundário com	
fonte de tungstênio modelo Hitachi TM1000 e Espectroscópico de energia	
dispersiva (EDS)	50
Figura 3.5 Microscópio eletrônico de varredura VEGA3 XMU (Shimadzu)	50
Figura 3.6 Metalizadora	51
Figura 3.7 Eletroímã modelo EM4-HVA do Laboratório de	
Supercondutividade e Magnetismo do IPCM – UNIVASF	52
Figura 3.8 Processo de síntese da magnetita (Etapa I e II)	53
Figura 3.9 Processo de síntese da magnetita (Etapa III)	54
Figura 3.10 Fluxograma de síntese das micropartículas	54
Figura 4.1 Espectro UV-Vis do NFD	60
Figura 4.2 Espectro UV-Vis do Eudragit [®] L100	60
Figura 4.3 Gráfico de polidispersão para o Nifedipino	61
Figura 4.4 Efeito do campo magnético nas nanopartículas de magnetita	62
Figura 4.5 FTIR das nanopartículas de magnetita	63
Figura 4.6 FTIR do fármaco Nifedipino	64
Figura 4.7 Microcápsulas de copolímero Eudragit L100	65
Figura 4.8 Microcápsulas de polímero entérico/NFD comparadas com	
Eudragit livre	65
Figura 4.9 FTIR de compósitos de polímero entérico/magnetita	66
Figura 4.10 FTIR do NFD, Eudragit L100 NPs e NPs Compósitos	67
Figura 4.11 Microscopia eletrônica de varredura. (a) agregado de magnetita,	
(b) micropartícula de magnetita e (c) montagem com aumento da magnificação de 200x para 2.000x	68
Figura 4.12 EDS das nanopartículas de magnetita	68
Figura 4.13 Tendência de aglomeração das partículas	69
Figura 4.14 Microscopia Eletrônica de Varredura do Nifedipino	69
Figura 4.15 Imagem Original em 8-bit (a), referente à figura 4.29; imagem	
obtida através do comando Threshold (b) e imagem binária adquirida através	
do comando Watershed (c)	70
Figura 4.16 Teste de liberação das microcápsulas polímero entérico/	
fármaco	71
Figura 4.17 Liberação em fluídos gástrico (−●−) e intestinal (−■−)	
simulados	71

Figura 4.18 Comparativo da liberação em fluídos gástrico e intestinal	
simulados das microcápsulas	72
Figura 4.19 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino	
por microcápsulas Eudragit L100/NFD	73
Figura 4.20 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino	
por microcápsulas com presença de 5 mg de magnetita	74
Figura 4.21 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino	
por microcápsulas com presença de 10 mg de magnetita	74
Figura 4.22 Influência na taxa de liberação de nifedipino de compósitos	
Eudragit L100/Magnetita por campo magnético externo	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 Substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos	
acrílicos e metacrílicos	19
Tabela 1.2 Propriedades dos principais tipos de Eudragit® disponíveis	
comercialmente	20
Tabela 1.3 Resumo de alguns trabalhos, publicados na literatura científica,	
relativos a SLC de fármacos de base Eudragit	22
Tabela 1.4 Descrição dos mecanismos de liberação por difusão a partir de	
matrizes poliméricas	25
Tabela 1.5 Valores de n e os respectivos mecanismos de liberação para	
geometria esférica	26
Tabela 1.6 Modelos matemáticos que descrevem a curva de dissolução	27
Tabela 1.7 Eficiência de encapsulamento (EE)/Método de preparação/	
Polímero utilizado	28
Tabela 1.8 Nomenclatura, resposta magnética e sistema cristalográfico dos	
óxidos de ferro e oxihidróxido de ferro	33
Tabela 1.9 Propriedades físicas e magnéticas dos óxidos α -Fe ₂ O ₃ e	
Fe ₃ O ₄	35
Tabela 1.10 A distribuição de momentos magnéticos de Spin para íons de	
Fe ²⁺ e Fe ³⁺ em uma cela unitária de Fe3O4ª	37
Tabela 1.11 Algumas NPs que podem ser utilizadas eficazmente em	
algumas terapêuticas	40
Tabela 1.12 Vantagens na utilização de polímeros no revestimento de NPs	
magnéticas	42
Tabela 3.1 Quantidades em mg de nifedipino e Eudragit [®] L100 utilizados na	
preparação das amostras	55
Tabela 3.2 Quantidades em mg de nifedipino, nanopartículas de ferro e	
Eudragit [®] L100 utilizadas nas preparações das amostras	56
Tabela 3.3 Intervalos de tempos para medidas das absorbâncias	56
Tabela 4.1 Parâmetros cinéticos (k e n) e coeficiente de determinação (r²)	
resultantes da aplicação dos modelos cinéticos, aos resultados de liberação	
dos compósitos de Eudragit [®] L100/Magnetita	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

L100	Eudragit® L100
NFD	Nifedipino
SLC	Sistema de liberação controlada
NP	Nanopartículas
FF	Formas farmacêuticas
Tg	Transição vítrea
SIF	Fluído intestinal simulado
SGF	Fluído gástrico simulado
TGI ou GI	Trato gastrointestinal
MAA	Metilmetacrilato
FFLM	Formas farmacêuticas de liberação modificada
CAB	Acetato butirato de celulose
НРМС	Hidroxipropilmetilcelulose

SUMÁRIO

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 1	0
1.2 COPOLÍMEROS EM BLOCO: EUDRAGIT1	.8
1.3 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO 2	3
1.4 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO2	27
1.5 NIFEDIPINO	9
1.6 ÓXIDOS DE FERRO	2
1.6.1 MAGNETITA	5
1.7 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS NA LIBERAÇÃO CONTROLADA 3	8
2. OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo Geral	5
2.2 Objetivos Específicos	5
3. MATERIAL E MÉTODOS 4	6
3.1 EQUIPAMENTOS E MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISES	8
3.1.1 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS4	8
3.1.2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	
COM TRANSFORMADA DE FOURIER4	9
3.1.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA E ESPECTROS DE EDS 4	9
3.1.4 TAMANHO DAS PARTÍCULAS	1
3.1.6 ELECTROMAGNETO	1
3.2 REAGENTES	2
3.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	2
3.3.1 SÍNTESE DO ÓXIDO DE FERRO (MAGNETITA)5	3
3.3.2 OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS DE POLÍMERO ENTÉRICO – FÁRMACO 5	4
3.3.3 OBTENÇÃO DE COMPÓSITOS DE POLÍMERO ENTÉRICO – MAGNETITA – FÁRMACO	5
3.3.4 MÉTODOS DE ANALISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO FÁRMACO 5	6
3.3.5 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO NA AUSÊNCIA E PRESENÇA DE CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO5	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 5	9
4.1 UV-VIS E CURVA DE CALIBRAÇÃO6	60
4.2 SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNÉTICAS	52

4.3 E	SPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	62
4.4 N	1EV e EDS	67
4.5 T	AMANHO DAS PARTÍCULAS	69
4.7 C	INÉTICA DE LIBERAÇÃO	70
4.8 T	ESTES DE LIBERAÇÃO COM CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO	75
5.	CONCLUSÃO	77
6.	PERSPECTIVAS	79
7.	REFERÊNCIAS	81
8.	ANEXO	94

CAPÍTULO 1

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Uma incrível revolução vem acontecendo na ciência e tecnologia desde o entendimento que os materiais em escala nanométrica podem exibir novas propriedades e estas são diferentes daquelas que geralmente apresentariam em escala macroscópica. Ao ramo da ciência que estuda esses novos materiais e comportamentos foram dados o nome de nanociência, ou também chamada de nanotecnologia.

Afere-se que, de 2010 a 2015, o mercado mundial para materiais, produtos e processos industriais baseados em nanotecnologia será de um trilhão de dólares (NSTC, 2004).

O domínio da nanotecnologia encontra-se compreendido entre 0,1 e 100 nm, região onde as propriedades dos materiais são determinadas e podem ser controladas para o desenvolvimento de novos materiais, dispositivos ou estruturas com propriedades específicas, controladas e reprodutíveis (Durán et al., 2006). Neste sentido, este trabalho tratará da utilização destes mecanismos para subsidiar estudos relacionados às tecnologias farmacêuticas. Mais especificamente, este trabalho tratará dos sistemas carreadores de fármacos, as partículas (NPs) preparadas a partir de polímeros do tipo Eudragit[®].

O efeito farmacológico é diretamente proporcional à concentração de droga no local de ação específico. Desta forma, distribuição de droga pelo organismo está fundamentada em suas propriedades físico-químicas, que não são necessariamente ajustadas com o local afetado (Durán et al., 2006). Dessa forma, grandes quantidades de droga são dosadas para aquisição do efeito terapêutico esperado, o que acarreta o surgimento de toxicidade decorrente da ação da droga em outros alvos. Na tentativa de minimizar esse problema, geralmente são propostas alterações na estrutura química molecular da droga por rotas sintéticas, visando aumentar a afinidade do fármaco pelo tecido em disfunção (Durán et al., 2006). Contudo, o desenvolvimento de novos protótipos pode ser economicamente inviável. Entretanto, outro enfoque para reverter essa limitação pode ser a conjugação da droga a um sistema que consista na alteração/adequação de suas propriedades físico-químicas, sem modificar seu mecanismo de ação (Couvreur et al., 1995).

A criação dos sistemas de liberação controlada de drogas (SLC), descritos frequentemente como "Controlled Drug Delivery Systems", tem colaborado para controlar a velocidade de liberação no corpo, modulando a velocidade com que estas

drogas atravessam as barreiras biológicas, penetram na circulação e atingem o alvo terapêutico (Kreuter, 1994). Por sua vez, os sistemas de vetorização de drogas, também chamados de "Drug Targeting Systems", permitem orientar a droga no organismo, impedindo seu acúmulo em tecidos não específicos, onde pode ser possivelmente tóxico e aumentando sua concentração na zona onde deve desempenhar seu efeito terapêutico (Knight, 1981). No meio destes, estão inseridos os sistemas coloidais transportadores de drogas (Colloidal Drug Carriers), que envolvem principalmente lipossomas, nanopartículas (nanocápsulas e nanoesferas), emulsões submicrométricas e complexos lipídicos (Schaffazick et al., 2003; Jain et al., 2002; Yano et al., 2002; Cabral et al., 2002). A reduzida dimensão das partículas viabiliza administração parenteral e seu direcionamento ao órgão ou sítio almejado. O direcionamento da droga ao seu ambiente de ação pode não apenas potencializar sua eficácia farmacológica como também colaborar para a redução da dose administrada (Kumar, 2000), com consequente redução de seus efeitos colaterais (Couvreaur et al., 1995; De La Cruz Pastrana et al., 2000; Cetin et al., 2010; Finotelli, 2006; Durán e Azevedo, 2003).

Estes sistemas apresentam várias vantagens sobre outros sistemas convencionais, como citado a seguir:

1. Máxima potência terapêutica, com liberação prolongada e controlada do fármaco, através da deterioração da matriz;

2. Minimização significativa da toxicidade e aumento no tempo de permanência na circulação;

3. Natureza e composição variada dos vetores e, ao contrário do que se poderia esperar, sempredomínio de mecanismos de instabilidade e deterioração da droga, ou seja, bioinativação antecipada;

4. Dosagem segura e adequada, por meio da utilização de um menor número de doses;

Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização expressiva das espécies bioativas;

6. Tanto espécies hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Estes sistemas carregadores de drogas (também chamados de vetores) são sistemas que direcionam o fármaco a alvos terapêuticos específicos conduzindo a droga ao seu sítio de ação (Nuran et al., 2011; Lima and Rodrigues-Júnior, 1999; Ott et al., 2002; Diehl, 2001; Kawashima, 2001). Por sua vez, esses sistemas carregadores de

Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

drogas podem ser feitos de vários materiais biocompatíveis e/ou biodegradáveis como polímeros, lipossomas, dendrímeros, entre outros, com vantagens que vão desde proteção, minimização de efeitos colaterais, interação com ambientes biológicos, biodisponibilidade e melhoria da penetração intracelular (Alexis et al., 2005; Kumari et al., 2010; Knight, 1981; Wang, 2010). A Figura 1.1 mostra alguns dos carregadores de drogas comumente utilizados na terapêutica.

Figura 1.1 Alguns tipos de portadores utilizados em terapias químicas: (a) nanopartículas inorgânicas; (b) nanopartículas poliméricas; (c) nanopartículas lipídicas sólidas; (d) lipossomas; (e) nanocristais ou pontos quânticos; (f) nanotubos de carbono e (g) dendrímeros. Fonte: Faraji & Wipf, 2009.



Como já citado anteriormente, os tamanhos reduzidos dos sistemas carregadores de fármacos proporciona uma vasta gama de aplicação dentro da área de formulações farmacêuticas (FF). As nanopartículas poliméricas são sistemas carregadores de drogas que apresentam diâmetro inferior a 100 nm (Soppimath et al., 2001). O termo nanopartículas inclui as nanocápsulas e as nanoesferas, as quais diferem entre si pela presença ou ausência de óleo em suas composições e organizações estruturais. As nanocápsulas são vesículas compostas por um envoltório polimérico disposto em torno de um núcleo oleoso. As nanoesferas que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica (Magenheim and Benita, 1991) onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (Puisieux et al., 1994; Vauthler-Holtzscherer et al., 1991; Allémann et al., 1993; Schaffazick et al., 2003).

As formas de conjugação das drogas a esses sistemas coloidais dependem da natureza química das substâncias bioativas, assim como da composição química das formulações. Nas nanoesferas, as drogas podem localizar-se retidas (Figura 1.2a) ou molecularmente disperso na matriz (Figura 1.2b), enquanto que, nas nanocápsulas, as

drogas serão encontradas na vesícula (Figura 1.2c) ou adsorvidos na parede polimérica (Figura 1.2d) (Schaffazick et al., 2003; Tiyaboonchai, 2003; Kumari et al. 2010).

Figura 1.2 Nanopartículas poliméricas. (a) e (b) nanocápsulas e (c) e (d) nanoesferas, em amarelo a matriz polimérica. Fonte: Arquivo pessoal.



Cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica, na qual acima desse nível ela será tóxica e abaixo do qual é ineficaz. Dessa forma, a manutenção da concentração dentro do intervalo terapêutico pode ser um problema e determinará a eficácia do tratamento. As formas de administração convencionais (nebulização, injeção e comprimidos) permitem uma liberação rápida e indiscriminada da droga, sendo que o fármaco será rapidamente excretado e/ou metabolizado, requerendo a administração de várias doses ao dia (Dash and Cudworth, 1998; Langer, 1990). Este tipo de administração resulta em um aumento abrupto da concentração da droga no sangue, atingindo um ponto máximo e seguindo uma diminuição exponencial. Estas oscilações dos níveis do fármaco podem causar períodos alternantes de ineficiência e toxicidade (Langer, 1990) (Figura1.3a). Em contrapartida, a utilização de sistemas de liberação controlada podem oferecer uma saída e vantagem para esta problemática (Dumitriu, 1994; Couvreaur et al., 1995).

A diferença de concentração de droga no sangue em função do tempo é mostrada na Figura 1.3, tanto para métodos convencionais como para administração de sistemas de liberação controlada.

Figura 1.3 Perfis de liberação de drogas em função do tempo. (a) métodos convencionais e (b) administração de sistemas de liberação controlada.



São encontrados na literatura vários trabalhos referentes ao desenvolvimento de sistemas poliméricos para liberação controlada de drogas sobre as mais diversas formas como: filmes, micro e nanopartículas, adesivos, matrizes injetáveis, etc, e direcionadas as mais diversas aplicações dentro da medicina (Soppimath et al., 2001).

Um ponto relevante a se tratar são os mecanismos pelos quais estas nanopartículas podem sofrer biodegradação no organismo humano. Os sistemas de liberação controlada do tipo polimérico são classificados de acordo com vários mecanismos de liberação, já conhecidos há algum tempo (Peppas, 1987). Os principais mecanismos de liberação da droga se dão através de intumescimento (inchaço proveniente da absorção de água) na matriz polimérica (Figura 1.4a), difusão do fármaco (Figura 1.4b) e por erosão da matriz (Figura 1.4a e c, um exemplo de erosão em sistema monolítico) (Tavares, 2010; Vilanova et al., 2010; Brannon-Peppas, 2013).

Os sistemas controlados por difusão são os mais comuns (Azevedo, 2013). No primeiro tipo, o fármaco forma um caroço envolvido por uma membrana de difusão inerte. Estes sistemas incluem membranas, cápsulas, nanocápsulas, lipossomas e fibras ocas (Azevedo, 2013). Um segundo tipo é uma espécie de sólido monolítico no qual o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido em um polímero inerte e a difusão da droga é a etapa limitante, sendo a taxa de liberação dependente do polímero utilizado (Azevedo, 2013; Pereira, 2010). Para que ocorra a difusão, o polímero deve se intumescer, reduzindo a temperatura de transição vítrea (tg) e tornando o material mais plástico (Azevedo, 2013).

Os sistemas controlados quimicamente fazem uso da bioerosão da matriz polimérica, na qual normalmente o fármaco está revestido por um polímero, sendo a liberação dada pela degradação do mesmo por ação da água ou de enzimas.

Figura 1.4 (a) Representação da liberação de fármacos por intumescimento e erosão de matrizes hidrofílicas (Vilanova et al., 2010), (b) Representação da difusão do fármaco através de matriz lipofílica (Vilanova et al., 2010) e (c) Sistema monolítico de poliortoéster biodegradável implantado em coelho, sofrendo erosão da membrana polimérica. (I) 9 semanas após inicio do estudo e (II) 16 semanas (Brannon-Peppas, 2013).



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

1.2 COPOLÍMEROS EM BLOCO: EUDRAGIT

Os materiais poliméricos são amplamente utilizados no campo farmacêutico, principalmente aqueles formados por copolímeros. O comportamento dos copolímeros *in vivo* estão sendo minuciosamente estudados, e sua segurança tem sido comprovada clinicamente. A utilização desses materiais como sistemas de entrega de drogas tem como principal característica, a reduzida toxicidade (Mustafin, 2011). A fabricação de copolímeros possibilita a combinação de características de polímeros diferentes (Ferreira, 2006; Villanova, 2006), criando um sinergismo no princípio ativo do novo material polimérico (Mustafin, 2011).

Neste âmbito, surge uma série de copolímeros derivados de acrílicos e metacrílicos (Figura 1.5), criados e desenvolvidos especialmente para utilização em excipientes (substâncias que não fazem parte do principio ativo) tanto no preparo de medicamentos como de cosméticos. Essa nova classe de copolímero é chamada de Eudragit[®].

A diferença entre os acrilatos e os metacrilatos se dá pela substituição do hidrogênio do primeiro carbono, por um grupamento metila no segundo carbono (Ferreira, 2006). A ausência de grupamentos metila confere características hidrofóbicas nos derivados acrílicos, resulta em sua maior reatividade e hidrofobicidade quando comparados aos derivados metacrílicos (Lamin, 2006). Os vários substituintes do ácido acrílico e metacrílico podem ser visualizados através da tabela 1.1, e são estes substituintes que conferem caráter hidrofóbico ou maior reatividade.

Figura 1.5 Estrutura química básica dos derivados acrílicos e metacrílicos.



Nome químico	R ₁	\mathbf{R}_2
Ácido Acrílico	Н	ОН
Ácido Metacrílico	CH ₃	ОН
Metilacrilato	Н	O-CH ₃
Metilmetacrilato	CH ₃	O-CH ₃
Butilcianoacrilato	CN	$O-C_4H_9$
Butilmetacrilato	CH ₃	$O-C_4H_9$
Etilacrilato	CH ₃	O-C ₂ H ₅
Hidroxietilmetacrilato	CH ₃	O-(CH ₂)-OH
Acrilamida	Н	NH ₂

 Tabela 1.1 Substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos.

Essa nova classe de copolímeros foi desenvolvida pelo conglomerado Alemão chamado Evonik Röhm GmbH (Degussa, Röhm Pharma[®]). Esses copolímeros (metil)acrilatos são utilizados com sucesso há décadas em tecnologia farmacêutica, a fim de localizar a ação dos fármacos inclusos em formas de drogas para entrega oral (Mustafin, 2011; Dittgen et al., 1997; Degussa/Pharma polymers, 2007). Eles são amplamente utilizados como revestimento de comprimidos, grânulos, micro- e nanopartículas ou ainda como ligantes na formação de grânulos na matriz de comprimidos. Devido às suas propriedades únicas, Eudragit[®] pode ser utilizado como membranas, sendo preparadas por diferentes métodos, tais como técnicas de pulverização úmida e seca (Dittgen et al., 1997; Degussa/Pharma polymers, 2007; Siepmann, 2008).

Copolímeros Eudragit[®] são divididos em duas classes principais de acordo com as suas estruturas químicas (Tabela 1.2). Estes são pH-dependente ou pH-sensível e pHindependente ou tempo independente. Na primeira classe, estão inclusos os copolímeros com unidades monoméricas ionogênicas em sua estrutura, o que confere a esses polímeros solubilidade nas seções do trato gastrointestinal (Figura 1.6), como por exemplo, os policátions (Eudragit ® E) que são solúveis no estômago e poliânions (Eudragit® L, S, FS) estáveis em pH ácido ou solúveis no intestino (Mustafin, 2011).

A segunda classe consiste de Eudragit[®] que são solúveis no trato gastrointestinal. A permeabilidade destes Eudragit[®] são regulada através da introdução Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

de grupos funcionais ionizáveis no intervalo de pH do trato GI. Assim, Eudragit[®] RS e RL são policatiônicos que contém 5 e 10%, respectivamente, de grupos quaternários (Zwitteriônico). Esta mesma classe compreende outros dois tipos de Eudragit[®] que no geral não contêm grupos capazes de ionização, porque a unidade de MAA (metilmetacrilato) nelas está totalmente esterificado.

Considerando a diversidade, características e propriedades dos diversos tipos de Eudragit[®], são apresentados na tabela 1.2 e na Figura 1.6 os locais e as faixas de pH que os polímeros do tipo Eudragit[®] se dispersam.

Tabela 1.2 Propriedades dos principais tipos de Eudragit[®] disponíveis comercialmente.

Nome comercial	Tipo	Característica de solubilidade e
		permeabilidade
Eudragit [®] E	Copolímero	Solúvel em suco gástrico até pH 5,0.
	aminoalquil metacrilato	Em pH > 5,0 intumescem e tornam-se
		permeáveis.
Eudragit [®] L100	Copolímeros do ácido	Solúveis nos fluidos intestinais em pH
	metacrílico	> 6,0.
Eudragit [®] L100-55	Copolímeros do ácido	Solúveis nos fluidos intestinais em
Eudragit [®] L30D	metacrílico	valores de a partir de 5,5.
Eudragit [®] S	Copolímero do ácido	Solúvel em pH acima 7,0.
	metacrílico	
Eudragit [®] RL	Copolímero metacrilato	Filmes de alta permeabilidade.
	de amônio	
Eudragit [®] RS	Copolímero metacrilato	Filmes de baixa permeabilidade.
	de amônio	
Eudragit [®] NE	Dispersão polimérica	Filmes de média permeabilidade.

Figura 1.6 Polímeros do tipo Eudragit. Locais e faixa de pH da atuação do Eudragit[®] (Degussa/Pharma polymers, 2007).



Os copolímeros de Eudragit[®] abrem diversas possibilidades de aplicação como SLC, principalmente como filmes, micro- e nanopartículas. Na Tabela 1.3, são apresentados alguns trabalhos que utilizam os Eudragit[®] como SLC, mostrando a sua utilidade como carreamento, quer seja em forma de liberação transdérmica ou micro- e nanopartículas.

 Tabela 1.3 Resumo de alguns trabalhos, publicados na literatura científica,

 relativos a SLC de fármacos de base Eudragit.

Tipo de	Sistema	Método de	Agente bioativo	Referência
estrutura do	Polimérico	preparação	liberado	Bibliográfica
SIC	1 onneneo	proparação	nocrado	Dibilografica
<u> </u>	Fudragit	Método de	Lercanidinine HCl	Danday at al
		Niciouo de		
	KSFU e KLFU	Castina	Tui - 11 - 1 - 1 - 1 - 1	2015
	Eudragit KS	Casting	I rietnyicitrate	Knodaverdi et
T .11			(TEC)	al., 2012
Filme	Eudragit RS e	Casting	Caffeine	Morales et
	RL			al., 2013
	Eudragit NE	Pulverização	Carbamazepine	Tomuta et al.,
		de fluído		2012
	Eudragit	Casting	Diethylcarbamazine	Khan et al.,
	RL30D		citrate(DEC)	2011
	Eudragit L100	Emulsão o/o	Metronidazol	de Oliveira
	e RLPO			HP et al.,
				2009
	Compósito de	Emulsão o/a	Aspirina	Lima and de
	Eudragit L100		1	Oliveira,
	com			2012
Sistema de	Magnetita			
partículas	Eudragit S100	Evaporação do	5-fluorouracil	Wang et al
(micro- e		solvente (o/o)		2013
nanopartículas)	Eudragit	Técnica de	cinarizina	Thomas et al.,
	L100-55	coacervação		2013
	Combinação		10-	Gan et al.,
	de Eudragit		hidroxicamptotecina	2013
	S100 com		1	
	Compritol 888			
	ATO			

Um dos objetivos do presente trabalho é trabalhar com o polímero Eudragit[®] L100 (Figura 1.7) aplicado na liberação controlada, tanto por diferenças do pH, quanto por campo magnético que induzirá a maior liberação da droga nos compósitos Eudragit[®] L100/magnetita.

O Eudragit[®] L apresenta cerca de 50% de grupamentos carboxila livres. Devido a esses grupos carboxilícos, este polímero se dissolve em pH 6.0, sendo adequado para preparo de materiais de liberação no intestino (Röhm Pharma, 2003).

Figura 1.7 Estrutura química do EUDRAGIT® L 100. Fonte: M. González et al., 2008.



1.3 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

A descrição dos mecanismos é facilitada pela utilização de modelos que interpretam a liberação da droga através das matrizes poliméricas. Tais equações genéricas traduzem matematicamente o perfil em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica. O tipo de droga, a sua cristalinidade, forma polimórfica, solubilidade, dimensão da partícula e quantidade de droga encapsulada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação (Costa and Lobo, 2001; Salomon and Doelker, 1980). Vários modelos têm sido testados com a finalidade de interpretar a liberação a partir da forma farmacêutica que a contém (Ofoefule et al., 2000), como: cinética de ordem zero, cinética de primeira e segunda ordem, modelo de Baker-Lonsdale. Entretanto, os mais frequentemente utilizados são os de Higuchi (1963) e Peppas (1985). O principal modelo abordado nesse trabalho foi o modelo proposto por Korsmeyer-Peppas (1983), sendo também chamado de modelo de Ritger e Peppas (Ritger and Peppas, 1987).

Em alguns casos, a equação matemática pode ser obtida através de uma análise teórica do processo, como numa cinética de ordem zero (Equação 1) (Varelas et al., 1995; Costa e Lobo, 2001). O fármaco é liberado de forma lenta e sem desintegração da forma farmacêutica, sem que ocorra modificação na sua área e sem atingir condições de equilíbrio. Desta maneira, e desde que as condições referidas anteriormente se mantenham, um gráfico da fração de fármaco dissolvido $\left(\frac{M_0}{M_{\infty}}\right)$ vs. tempo será linear (Varelas et al., 1995), onde M₀ é a fração de dissolvida no tempo t e M_{∞} indica a fração

total de droga dissolvida num tempo $t = \infty$. Esse modelo matemático pode ser aplicado a FFLM (formas farmacêuticas de liberação modificada) tais como comprimidos matriciais que tenham poucas fármacos solúveis encapsuladas. Esse modelo de cinética de ordem zero é o modelo ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada.

$$\frac{M_0}{M_{\infty}} = k_0 t$$
 1

onde k_0 é a constante aparente de dissolução ou a constante de ordem zero.

Outro modelo matemático muito utilizado foi proposto pela primeira vez em 1967 pelos pesquisadores Gibaldi e Feldman e posteriormente por Wagner (Wagner, 1969). Este modelo é conhecido como modelo de primeira ordem. Ocorreram adaptações da equação de Noyes-Whitney no decorrer do tempo, sendo a proposta por Hixson e Crowell a mais evidente (Equação 2):

$$\frac{\mathrm{dW}}{\mathrm{dt}} = \mathrm{KS}(\mathrm{C}_{\mathrm{s}} - \mathrm{C}) \qquad \mathbf{2}$$

onde W é a quantidade de soluto na solução ao tempo t, $\frac{dW}{dt}$ é a taxa de passagem do soluto para a solução no tempo t e k é uma constante.

Idealmente, as formas farmacêuticas que adotam este perfil de dissolução, tais como as que detêm drogas hidrossolúveis em sistemas porosos, liberam a droga de forma ajustada à fração restante no seu interior igualmente que a quantidade de droga liberada no decorrer do tempo diminua (Mulye and Turco, 1995).

Outro modelo proposto norteia-se na equação de Higuchi (1961), frequentemente utilizada para interpretar a liberação de drogas solúveis e pouco solúveis encapsuladas em sistemas matriciais semissólidos e sólidos. A Equação 3 representa a equação de Higuchi expressa como quantidade de droga liberada:

$$\frac{M_0}{M_\infty} = k_H \sqrt{t} \qquad \qquad \mathbf{3}$$

onde k_H corresponde à constante de liberação de Higuchi, que é associada às características do desenho da formulação.

Segundo Higuchi, o mecanismo de liberação está fundamentado no processo de difusão baseado na lei de Fick, sendo dependente da raiz quadrada do tempo. Entretanto, o uso desta equação em sistemas que intumescem não é adequado, porque

sistemas deste tipo pode ser erodíveis, necessitando-se considerar o relaxamento das cadeias poliméricas para o transporte. Assim, a equação proposta por Higuchi exibe várias limitações na interpretação dos mecanismos de liberação controlada, contudo, é mais realista para descrever os mecanismos que ocorrem nos sistemas matriciais que o modelo de ordem zero. Este modelo pode ser aplicado na interpretação da liberação de drogas a partir de diversos FFLM, tais como comprimidos matriciais com fármacos hidrossolúveis e alguns sistemas transdérmicos (Costa, Lobo, 2001).

Outro modelo simples e semi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação da droga com o tempo (Equação 4) foi proposto do Korsmeyer e colaboradores (Korsmeyer and Peppas, 1981; Korsmeyer et al., 1983). Este modelo é empregado para descrever a liberação da droga quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão da droga (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (transporte não-Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) (Ritger and Peppas, 1987). Nesta equação, a relação entre a velocidade de difusão e o tempo é igual a:

$$\frac{M_0}{M_{\infty}} = kt^n \qquad 4$$

em que k é uma constante cinética, que agrupa propriedades estruturais e geométricas do mecanismo, n é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação da droga, e a função de t é $\frac{M_0}{M_{\infty}}$ (liberação fracional da droga).

Peppas (1985) utilizou este valor n para caracterizar diferentes mecanismos de liberação dependente da forma geométrica da matriz polimérica, n para forma cilíndrica e esférica são mostra nas Tabelas 1.4 e 1.5, respectivamente.

 Tabela 1.4 Descrição dos mecanismos de liberação por difusão a partir de matrizes poliméricas.

Expoente de liberação	Mecanismo de transporte da	Taxa em função do
(n)	droga	tempo
0,5	Difusão Fickiana	t ^{-0,5}
0,5 <n<1,0< td=""><td>Transporte anômalo</td><td>t^{n-1}</td></n<1,0<>	Transporte anômalo	t^{n-1}
1,0	Transporte Caso-II	Liberação de ordem
		zero
Superior a 1,0	Transporte Super Caso-II	t^{n-1}

Geometria	Esférica	Mecanismo	
Valores de n	0.43	Difusão Fickiana, Caso de Transporte I, (sistemas	
		com controlo por difusão).	
	0.43 <n<0.85< td=""><td colspan="2">Mecanismo de transporte anômalo.</td></n<0.85<>	Mecanismo de transporte anômalo.	
_		Caso de Transporte II (sistemas com controlo por	
	0.85	intumescimento).	

 Tabela 1.5 Valores de n e os respectivos mecanismos de liberação para geometria esférica.

Quando a liberação é executada por sistemas matriciais de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) explora-se outro modelo, o modelo de Peppas e Sahlin (1989). Na tentativa de quantificar as contribuições dos processos responsáveis pela liberação (difusão e relaxamento), Peppas and Sahlin (1989) introduziram um segundo termo na equação de Korsmeyer-Peppas, e esta é reescrita como se segue:

$$\frac{M_0}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$$
 5

em que k1 e k2 representam constantes que explanam as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana e do mecanismo de erosão/relaxamento. Nesta equação surge o termo m que é o expoente de difusão Fickiana da síntese farmacêutica, que apresenta uma liberação modificada qualquer que seja a sua forma.

Os modelos de Higuchi e de ordem zero não podem ser aplicados mutuamente, pois ambos são mutuamente excludentes. Por outro lado, o modelo Korsmeyer-Peppas e o modelo de Pepas-Sahlin, podem ser utilizados para completar as informações relativas aos mecanismos de liberação das drogas obtidas com a utilização dos outros dois modelos. A Tabela 1.6 apresenta alguns modelos matemáticos utilizados para estudos da cinética de liberação de formas farmacêuticas.

Ordem zero	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Ordem um	$lnQ_t = lnQ_0 + K_1 t$
Ordem dois	$Q_t/Q_\infty (Q_\infty - Q_t) = K_2 t$
Hixson Crowell	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t$
Weibull	$\log\left[-\ln\left(1-\left(Q_t/Q_{\infty}\right)\right)\right]=b\times\log t-\log a$
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$
Baker-Lonsdale	$(3/2)\left[1 - \left(1 - \left(Q_t/Q_{\infty}\right)\right)^{2/3}\right] - \left(Q_t/Q_{\infty}\right) = Kt$
Korsmeyer-Peppas	$Q_t/Q_{\infty} = K_k t^n$
Makoid-Banakar	$Q_t/Q_{\infty} = ct^n e^{(-kt)}$
Quadrático	$Q_t = 100 \left(K_1 t^2 + K_2 t \right)$
Logistico	$Q_t = A / \left[I + e^{-\mathcal{K}(t-y)} \right]$
Gompertz	$Q_t = Ae^{-e-K(t-y)}$
Hopfenberg	$Q_t/Q_{\infty} = I - \left[I - k_0 t/C_0 a_0\right]^n$

Tabela 1.6 Modelos matemáticos que descrevem a curva de dissolução

1.4 EFICIÊNCIA DE ENCAPSULAÇÃO

A eficiência de encapsulamento (ε) depende de alguns fatores como: (i) tipo de revestimento utilizado, (ii) método de dessorção do solvente, (iii) formação das

partículas, (iv) agregação e (v) aprisionamento do fármaco em estudo (Kalogeropoulos et al., 2010). A equação 6 pode ser utilizada para determinar a ε (Tavares, 2010).

 $\varepsilon = \frac{\text{Quantidade de fármaco encapsulada}}{\text{Quantidade total de fármaco adicionada}} \cdot 100 \qquad \qquad \textbf{6}$

Existe uma grande diversidade de estudos relacionados à eficiência da encapsulação do nifedipino e dessa forma, de acordo com o polímero utilizado como veículo da droga e a técnica utilizada são possíveis obter resultados diferenciados.

Pode-se através da Tabela 1.7 verificar a faixa de eficiências de encapsulamento do nifedipino como função do de método utilizado para produção das partículas e do polímero aplicado. Verifica-se também uma melhoria no encapsulamento quando se utiliza de polímeros com propriedades hidrofóbicas como mostrado no trabalho desenvolvido por Namdev and Tejraj, 2007.

Tabela 1.7 Eficiência de encapsulamento (EE)/Método de preparação/Polímero utilizado.

EE	Método de	Polímero utilizado	Referência
	Preparação		
69 a 92,6%	Técnica	Poli(anidrido sebácico-co-Pluronic	Namdev
	evaporação	F68/F127)	and Tejraj,
	do solvente		2007
71 a 95%	Difusão -	Acetato de celulose	Soppimath
	evaporação		et al., 2006
	do solvente		
Superior a 79%	Evaporação	Etilcelulose/Hidroxipropilcelulose e	Guyot and
	do solvente	Etilcelulose/Hidroxipropilmetilcelulose	Fawaz,
	(o/a)		1998
Variações entre	Técnica	Eudragit L100/Acetato butirato de	Babu et al.,
62 e 70%	evaporação	celulose (CAB)	2010
	do solvente		
	(o/a)		
77,7%	Método de	Ciclodextrina (CD)	Natasa et
	Injeção		al., 1996
35,2 e 21,9%,	Spray-dried	Hidroxipropil-β-ciclodetrina (HPβCD)	Natasa et
respectivamente	e liofilização		al., 1996
Variação de 91	Técnica	Poli(ε-caprolactona) (PCL)	Mónica et
e 83%, para as	evaporação		al., 2000
respectivas	do solvente		
técnicas	(o/a e a/o/a)		

29

Os resultados apresentados por microesferas de biopolímeros produzidas por Namdev e Tejraj (2007) levaram a uma alta eficiência de encapsulamento, proporcionada pelo aumento no incremento do polímero Pluronic F127, um copolímero em bloco anfifílico, que apresenta propriedades térmicas dependentes da presença de blocos hidrofóbicos.

Em seu trabalho, V. Ramesh Babu e colaboradores (2010) apresentaram microesferas (Eudragit L100/Acetato butirato de celulose - CAB) com resultados de eficiência de encapsulamento entre 62 e 70%, atingindo um mínimo de eficiência de 53,5% para microesferas somente de CAB e resultados próximos dos 70% com o aumento da porção hidrofóbica, aumento de 30% de massa de Eudragit L100, nas microesferas (Babu et al., 2010).

Na próxima seção, será apresentado o fármaco utilizado como modelo do presente estudo e também será feita a descrição de suas propriedades farmacológicas além de sua utilização como fármaco modelo no encapsulamento por matrizes poliméricas.

1.5 NIFEDIPINO

Entre 10 e 20% de toda a população mundial sofre com a hipertensão arterial (Mónica et al., 2000). Esta doença crônica é um dos vários meios que pode induzir um aumento de problemas cardiovasculares. Os principais fármacos usados na terapêutica da hipertensão arterial são β -bloqueadores, diuréticos, bloqueadores de cálcio e os inibidores de conversão da enzima angiotensina (Mónica et al., 2000). As preparações de doses fixas mais utilizadas abrangem a combinação de tiazidas e diuréticos poupadores de potássio, β -bloqueadores e diuréticos, inibidores da ACE e diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e β -bloqueadores. Doenças como a hipertensão podem ser melhor controladas utilizando uma terapêutica combinada de bloqueadores canais de cálcio e β -bloqueadores (Mónica et al., 2000). A utilização de β -bloqueadores em associação com um bloqueador dos canais de cálcio, como o nifedipino, traz uma abordagem terapêutica adequada para a hipertensão.
Figura 1.8 Estrutura química do nifedipino. (**a**) Nome químico do NFD (1,4dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina-dicarboxilico ácido dimetil Ester) e (**b**) em perspectiva 3D, mostrando os átomos, angulação entre as ligações e as populações eletrônicas. (I) em branco átomos de hidrogênio, em azul escuro átomos de nitrogênio, azul claro átomos de carbono e em vermelho átomos de oxigênio e (II) os átomos da estrutura do NFD e as populações eletrônicas de cada átomo.



Nifedipino (NFD), 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxilico ácido dimetil Ester (Figuras 1.8 a e b), parente da dihidropiridina, é um composto da classe dos antagonistas do canal de cálcio atuando com o bloqueador de Ca^{+2} no miocárdio e células musculares vasculares lisas, induzindo vasodilatação e resistência periférica reduzida, o que o torna altamente eficaz e largamente utilizado para o tratamento da hipertensão, angina de peito e outras disfunções cardiovasculares, atuando na dilatação seletiva das artérias. Sendo um agente farmacológico metabolizado pelo fígado (Walid et al., 1988), nifedipino é quase que totalmente absorvido após administração oral, no entanto, a sua biodisponibilidade é baixa devido ao metabolismo hepático de primeira passagem (Mónica et al., 2000; Namdev and Tejraj, 2007) sendo eliminado rapidamente. Tem curto tempo de meia-vida no plasma humano (em torno de 3 a 4 horas) e seu efeito terapêutico dura apenas poucas horas (Mónica et al., 2000). No fígado, o nifedipino é metabolizado à ácido inativo ou derivados de lactona que apresentam um equilíbrio dependente do pH em soluções aquosas (Walid et al., 1988).

Nos seres humanos, nifedipino é ligeiramente metabolizado a dehidronifedipino (Figura 1.9b) através de mecanismos oxidativos, sofrendo posteriores metabolizações para compostos mais polares (John et al., 1994) diminuindo seu efeito terapêutico.

Figura 1.9 Produtos de metabolização do Nifedipino (a), (b) nitro-piridina ou dehidronifedipino e (c) nitroso-piridina.



Mesmo sendo raras as reações adversas da pele ao nifedipino, temos alguns casos de erupções eritematosas, bolhas ocasionais similares a uma erupção medicamentosa fixa e edematosa dolorosa (Neil et al., 1992). Até hoje, mais de 50 casos foram documentados no comitê de segurança de medicamentos (UK – Reino Unido), propondo que o nifedipino poderá causar ainda reações de fotossensibilidade da pele. Contudo, somente 9 os casos descritos na literatura descreverão ter tomado outro medicamento fotossensibilizante (tiazidas, furosemida ou cetoprofeno) (Neil et al., 1992). Estudos conduzidos por Guarrera e colaboradores (1990) relataram fototestes de pele realizados com dois pacientes que receberam apenas NFD (60 mg e 20 mg por dia) apresentando respostas normais da eritema quando expostos a radiação UVA e UVB.

Como relatado na literatura, vários são os esforços para aumentar a biodisponibilidade do nifedipino usando uma variedade de polímeros sintéticos e naturais, como: poli (dl-láctido-co-glicólido) (Soppimath and Aminabhavi, 2002), acetato de celulose (Soppimath and Aminabhavi, 2001a), etilcelulose (Soppimath and Aminabhavi, 2001b), ácido itacônico enxertado em alginato (Nuran et al., 2011), lipossomas (Natasa et al., 1996), ciclodextrinas (Natasa et al., 1996), poli (anidrido sebácico-co-Pluronic F68/F127) (Namdev and Tejraj, 2007), poli(ϵ -caprolactona) (Mónica et al., 2000). A utilização destes polímeros visa conduzir o fármaco ao trato gastrointestinal com a finalidade de aumentar o efeito terapêutico, a biodisponibilidade, além de minimizar efeitos colaterais.

Este trabalho tem a proposta de criar um protótipo, de compósitos à base de polímero entérico e magnetita, para liberação controlada tanto: (i) por pH do meio, liberação direcionada ao intestino (pH em torno de 7,4); (ii) quanto por campo magnético externo. Nas próximas seções, serão tratados parâmetros e características das nanopartículas magnéticas além da liberação controlada por campo magnético.

1.6 ÓXIDOS DE FERRO

Os óxidos de ferro são encontrados em todo o globo terrestre em abundância. Apresentam-se em uma diversidade de composições químicas e propriedades magnéticas diferentes, e com facilidade de preparo em laboratório ou em escala industrial, o que os torna materiais interessantes nas mais variadas aplicações tecnológicas (Cornell and Schwertmann, 2003).

São conhecidos como óxidos de ferro a classe de materiais formados por combinações entre os elementos químicos Fe com O e/ou OH, cuja formula química, nome e propriedades magnéticas são apresentadas na Tabela 1.8. Em grande parte das combinações, o ferro apresenta valência três, Fe^{3+} , com exceção de somente três compostos, FeO, Fe(OH)₂ e Fe₃O₄, os quais possuem estado de valência dois, Fe^{2+} .

 Tabela 1.8 Nomenclatura, resposta magnética e sistema cristalográfico dos óxidos de ferro e oxihidróxido de ferro.

Óxido hidróxido ou hidróxido			
Nome doFórmulaResposta magnética aSistema			
mineral	molecular	temperatura ambiente	Cristalográfico
Goetita	α-FeOOH	Antiferromagnético	Ortorrômbico
Akaganeita	β-FeOOH	Antiferromagnético	Monoclínico -
			prismático
Lepidocrocita	γ-FeOOH	Antiferromagnético	Ortorrômbico -
			dipiramidal
Feroxihita	δ-FeOOH	Ferrimagnético	Hexagonal
Feroxita	δ'-FeOOH		
Alta pressão	FeOOH		
Bernalita	Fe(OH) ₃		Ortorrômbico -
			dipiramidal
Ferrihidrita	Fe ₅ HO ₈ .4H ₂ O	Antiferromagnético	Hexagonal

Óxidos			
Nome do	Fórmula	Resposta magnética	Sistema
mineral	molecular		Cristalográfico
Hematita	α - Fe ₂ O ₃	Fracamente Ferrimagnético	Hexagonal compacto
Magnetita	Fe ₃ O ₄	Ferrimagnético	Cúbica de face
			centrada
Maghemita	γ -Fe ₂ O ₃	Ferrimagnético	Cúbica de face
			centrada
Fase beta,	β - Fe ₂ O ₃		Cúbica de corpo
Maghemita			centrado
Fase épsilon,	€-Fe ₂ O ₃	Propriedades intermediarias	Romboédrica
Maghemita		entre fases α e γ -Fe ₂ O ₃	
Wustita	FeO		Cúbica de corpo
			centrado

As estruturas cristalinas dos óxidos de ferro consistem em arranjos cúbicos compactos ou hexagonais de ânions, nas quais os interstícios são parcialmente ocupados por íons ferro (II) e (III), apresentando coordenação dominante octaédrica, contudo em alguns casos com coordenação tetraédrica. A Figura 1.10 mostra as transformações ocorridas entre os diversos óxidos de ferro seguindo também as transformações das estruturas cristalinas, que se modificam de um óxido de ferro para outro. Vários óxidos exibem composições químicas iguais, diferindo nas formas de organização espacial, são os conhecidos como poliformos. Existem cinco poliformos do FeOOH (goetita, akaganeita, lepidocrocita, feroxihita e feroxita) e quatro poliformos do Fe₂O₃ (hematita, maghemita γ , $\beta \in \epsilon$) (Zboril et al., 2002).



Figura 1.10 Mudanças notadas nos óxidos de ferro. Fonte: Harris, 2002.

Os materiais ferromagnéticos exibem uma resposta magnética mais elevada do que os óxidos de ferro. Contudo, os óxidos mantêm respostas magnéticas estáveis por serem menos sensíveis à oxidação (Harris, 2002).

A Tabela 1.9 expõe algumas características magnéticas e físicas dos óxidos α -Fe₂O₃ e Fe₃O₄ (Teja and Koh, 2009; Cornell and Schwertmann, 2003; Zboril et al., 2002).

	Óxi	dos
Propriedades	α -Fe ₂ O ₃	Fe ₃ O ₄
Densidade (g/cm ³)	5,25	5,18
Ponto de fusão(°C)	1350	1583-1597
Tipo de magnetismo	FM fraco ou AFM	FI
Temperatura de Curie	956	850
(K)		
M _S a 27°C (Am²/kg)	0,3	92-100
Tipo de estrutura	Corundo	Espinélio inversa
Sistema cristalográfico	Hexagonal	Cúbica
Parâmetro de rede (nm)	$a_{hex} = 0,5034$	a = 0,8396
	$c_{hex} = 1,3752$	

Tabela 1.9 Propriedades físicas e magnéticas dos óxidos α-Fe₂O₃ e Fe₃O₄.

 $FM = Ferromagnético; AFM = Antiferromagnético, FI = Ferrimagnético; M_S = Magnetização de saturação.$

Estudos completos desses e dos demais óxidos extrapolam os esforços desse trabalho, contudo esses podem ser observados em outras literaturas, como: "The iron oxides" dos autores R. M. Cornell and and U. Schwertann (Cornell and Schwertmann, 2003) e "An overview of the structure and magnetism of spinel ferrite nanoparticles and their synthesis in microemulsions" dos autores D. S. Mathew and R. S. Juang (Mathew and Juang, 2007).

1.6.1 MAGNETITA

Entre as nanopartículas magnéticas, aquelas que vêm se sobressaindo em aplicações biomédicas são as nanopartículas de óxidos de ferro, mais exatamente a magnetita e maghemita.

Magnetita, um óxido constituído de íons de ferro de valências diferentes (Fe²⁺ e Fe³⁺) (Figura 1.11 (I) e (II), representando os sítios tetraédricos A e octaédricos B) (apresentando formula química Fe₃O₄) possui estrutura do tipo espinélio invertido, que foi determinada em 1915 (Bragg, 1915). Os íons O₂⁻ exibem empacotamento cúbico enquanto os íons Fe²⁺ ocupam interstícios octaédricos. Tendo ainda os íons Fe³⁺ que ocupam sítios octaédricos [O] e tetraédricos (T) (Figura 1.11 b). Esta disposição de íons resulta em uma formula mínima {(8Fe³⁺)_T[(8Fe²⁺)(8Fe³⁺)]_OO₃₂}, arranjados em um célula unitária composta por 8 fórmulas mínimas. O Fe₃O₄ apresenta boa solubilidade em ácido, sendo insolúvel em água e podendo ser encontrada na forma de cubos ou em pó com cor preto metálico e brilho lustroso.

Figura 1.11 (a) Estrutura da magnetita (I) cristal natural, (II) estrutura cristalina da magnetita com O - oxigênio, A – o cátion tetraédrico do Fe³⁺ e B – o cátion octaédrico do Fe³⁺ (Schulz, 2009) e (b) ampliação dos sítios (III) octaédricos e (IV).



Em temperatura ambiente, a magnetita apresenta propriedade ferrimagnética e paramagnéticas acima da Tc = 850 °C. A disposição dos íons de ferro, Fe²⁺ e Fe³⁺, nos diferentes sítios cristalográficos (T) e [O] – discutidos no parágrafo anterior – formam a base de duas redes magnéticas interpenetradas, cuja orientação é apresentada na Tabela 1.10. Abaixo da t_c os spins dos sítios cristalográficos Fe³⁺ (T) e Fe³⁺ [O] são antiparalelos, porém com magnitudes diferentes, e os respectivos momentos magnéticos se cancelam. O momento magnético resultante é devido somente ao sítio Fe²⁺ [O], que

Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

leva ao estado ferrimagnético, é possui valor de cerca de 4 magnetos de Bohr (μ B) por formula unitária (Callister, 2002).

Tabela 1.10 A distribuição de momentos magnéticos de Spin para íons de Fe^{2+} e Fe^{3+} em uma cela unitária de Fe3O4^a.

Cátion	Retículo Octaédrico	Retículo Tetraédrico	Momento Magnético
			Líquido
Fe ³⁺	$\downarrow \downarrow \downarrow \downarrow \downarrow$	$\uparrow \uparrow \uparrow \uparrow$	Completo cancelamento
Fe ²⁺	$\downarrow\downarrow\downarrow\downarrow\downarrow$		$\downarrow \downarrow \downarrow \downarrow$

^a cada seta representa a orientação do momento magnético para um dos cátions.

Quando a magnetita é submetida a um campo magnético externo ocorrerá a magnetização e esta tenderá a se orientar conforme o campo magnético (Figura 1.17), podendo ser extraída de uma solução com a aproximação de um ímã. A magnetização das nanopartículas de magnetita desaparecerá quando o campo for retirado (Sidhu, 1978).

Figura 1.12 Nanopartículas magnéticas, em uma solução, na ausência (a) e na presença de um imã (b e c). Fonte: Fabian, 2009.



Os modos de preparação das nanopartículas magnéticas variam dependendo do alvo de aplicação, surgindo como consequência variações também em suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas.

As magnetitas possuem tamanhos controláveis, oferecendo possibilidades atrativas na biomedicina por se aproximarem das dimensões de entidades biológicas,

38

como: vírus (20 - 450nm), células $(10 - 100\mu$ m), proteínas (5 - 50 nm) ou ainda genes (2 nm de largura e 10 - 100 nm de comprimento). Essa dimensão reduzida das nanopartículas faz com que elas possam se aproximar de estruturas biológicas de interesse. As nanopartículas magnéticas podem ainda ser revestidas com materiais orgânicos, inorgânicos ou moléculas biológicas para fazê-las interagir ou se ligarem às células alvo, aumentando sua biodisponibilidade, biocompatibilidade e diminuindo sua toxicidade (Elias e Tsourkas, 2009; Schweiger et al, 2010).

1.7 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS NA LIBERAÇÃO CONTROLADA

A nanotecnologia biomédica vem produzindo avanços notórios dentro de campos como os de diagnóstico, terapia, biologia molecular e bioengenharia. Atualmente, é bastante plausível o uso de sistemas nanoparticulados para a veiculação de drogas, no tratamento de inúmeras doenças, como os que se baseiam em lipossomos e nanopartículas. Estes sistemas são especialmente relevantes se forem desenvolvidos a partir de nanopartículas magnéticas (Lacava e Morais, 2004; Knobel and Goya, 2004).

Nesta temática, será tratado somente sobre os carreadores magnéticos de drogas. Sendo possíveis muitas outras aplicações, como: agentes de contraste em imagens de ressonância magnética nuclear, na separação magnética de células ou moléculas biológicas variadas (Safarikova and Safarik, 2001), em marcadores para células alvo (Safarik et al., 2002; Morais et al., 2004), e no tratamento de câncer por magnetohipertermia (Bacri et al., 1997; Gordon, 1998; Jordan et al., 1996).

Este termo, liberação magnética de drogas, tem se mostrado uma área ativa de pesquisas nas últimas décadas. Proposto nos na década de 70 por Widder e colaboradores (Rudge et al., 2000), o conceito de marcação magnética consiste em injetar um material magneticamente susceptível revestido com uma matriz carregadora de droga e então usar um magneto colocado externamente para guiar a matriz para um alvo específico.

Os carreadores magnéticos de fármacos utilizam-se da combinação das características de poderem ser manipulados por um gradiente de campo magnético e a penetração intrínseca de campos magnéticos em tecidos humanos, podendo assim ocorrer a entrega de drogas a alvos específicos como tumores, inflamações, agentes

antimicrobianos, entrega de genes (Parveen et al., 2012), entre outras doenças (Figura 1.18). Aplicada em fármacos antitumorais, um carregador magnético reduz efeitos colaterais adversos e proporciona tratamentos mais curtos e menos tóxicos (Gupta et al, 2006; Hafeli e Chastellain, 2006). A Tabela 1.11 destaca algumas NPs que podem ser utilizadas eficazmente em algumas terapêuticas.

Figura 1.13 Representação esquemática do direcionamento magnético de nanopartículas. Fonte: YANG et al, 2006.



cia
raud
al.,
005
eng
al.,
)10
ee-
ng et
1.,
010
•
ziara
al.,
106
iy et
1.,))) <i>c</i>
00
veen
al
a1.,
,10
(-ra)(-ea)(-ea)(-va)(-va)

 Tabela 1.11
 Algumas NPs que podem ser utilizadas eficazmente em algumas terapêuticas.

41

Na Figura 1.14, são mostradas duas aplicações terapêuticas possíveis das nanopartículas magnéticas. Transportados pelo corpo com o auxílio de um campo magnético, as nanopartículas poderiam ser levadas até células cancerosas e agitadas por alterações sucessivas do campo, este processo de alternância do campo magnético geraria calor por hipertermia e mataria as células doentes (canto superior esquerdo). As nanopartículas magnéticas juntamente com um fármaco seriam revestidas por um polímero (canto superior direito). O campo magnético serviria para guiá-las até células doentes, às quais entregariam a droga com maior eficiência (Knobel and Goya, 2004).

No transporte de drogas, o uso de nanopartículas magnéticas favorece o carregamento pelo sistema capilar dos órgãos e tecidos, evitando a embolia dos vasos (Lacava e Morais, 2004).

Figura 1.14 Exemplo de duas aplicações terapêuticas das nanopartículas magnéticas. Fonte: Lacava e Morais, 2004.



As nanopartículas magnéticas necessitam de uma boa estabilidade em solução aquosa, alta capacidade de carregamento de drogas, biocompatibilidade com células e tecidos, um bom perfil de liberação, retenção de suas propriedades magnéticas após a modificação com estabilizadores poliméricos, estas e outras necessidades surgem para produção eficaz de nanossistemas magnéticos transportadores de drogas e estão sendo constantemente estudadas (Sonvico et al, 2005; Kohler et al, 2005; Zhang et al, 2005; Gupta, 2006; Hu et al, 2007; Zhang et al, 2007; Guo et al, 2009).

No que diz respeito à utilização de polímeros como revestimento de partículas magnéticas, pode-se destacá-los como um modo de melhorar a biocompatibilidade e a estabilidade das nanopartículas, como mostra a Tabela 1.12. (Schweiger et al, 2010; Elias and Tsourkas, 2009).

 Tabela 1.12 Vantagens na utilização de polímeros no revestimento de NPs magnéticas.

Polímero	Vantagens
Polietilenoglicol (PEG)	Imobilização não covalente do PEG na
	superfície melhora a biocompatibilidade,
	tempo de circulação no sangue e a
	eficiência de internalizarão das
	nanopartículas
Dextran [®]	Aumenta o tempo de circulação e
	estabiliza a solução
Polivinilpirrolidona (PVP)	Aumenta o tempo de circulação e
,	estabiliza a solução
Álcool Polivinílico (PVA)	Previne a coagulação das partículas,
<i>,</i>	originando partículas monodispersas
Ácido Poliacrílico	Melhora a estabilidade e
	biocompatibilidade das partículas e ajuda
	na bioadesão
Poli(N-isopropilacrilamida)	Liberação termossensível do fármaco e
	separação celular
Quitosana	Sistema de liberação de gene não viral,
	biocompatível e hidrofílico

O emprego de sistemas magnéticos transportadores de droga tem muitas vantagens na liberação controlada do fármaco, como: (i) tamanho reduzido, o que faz com que as nanopartículas penetrarem no sistema capilar humano e sejam capturadas por células, concentrando-se eficazmente em órgãos exclusivos; (ii) o uso de polímeros biodegradáveis permite sustentar a liberação da droga em alvos específicos por período maior de tempo.

Há poucos anos, foi anunciada uma primeira tentativa clínica de transporte magnético de medicamentos de combate ao câncer em pacientes terminais de câncer, onde os estudos mostraram sucesso de 50 % nesse grupo de pacientes. (Alexiou and Bergemann, 2001).

O presente trabalho visa à utilização de nanopartículas de magnetita revestidas por um polímero entérico para uma liberação controlada ao trato gastrointestinal, mediada por campo magnético externo.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho consiste no desenvolvimento de novas matrizes poliméricas com núcleo metálico, os sistemas a serem abordados durante esse trabalho destaca-se o compósito magnetita/polímero entérico (Eudragit[®] L-100), cuja aplicabilidade visa uma liberação de fármaco por ação de campo magnético.

2.2 Objetivos Específicos

- ★ Aperfeiçoar a encapsulação promovida pelo Eudragit[®] L100;
- × Obter nanopartículas de magnetita;
- * Utilizar magnetita na formulação de microcápsulas de polímero entérico,

visando à liberação controlada do fármaco por ação de um campo magnético externo;

* Promover ensaios *in vitro* com esses sistemas.

CAPÍTULO 3

MATERIAL E MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados os procedimentos experimentais utilizados na obtenção e caracterização das NPs magnéticas revestidas por Eudragit[®] L-100, carregando fármaco modelo NFD (nifedipino), de acordo com o fluxograma ilustrado na Figura 3.1. Inicialmente, foram preparadas nanopartículas de magnetita pelo método de coprecipitação (parte superior esquerda Figura 3.1), em seguida, essas nanopartículas foram utilizadas para a preparação de microcápsulas para o carregamento de fármacos. Foram utilizadas de técnicas de caracterização, como: FTIR, UV-Vis, MEV e EDS, afim de caracterizar o material preparado. Foram também realizados testes de liberação para estudo do perfil, eficiência e quantidade de fármaco incorporado, além da cinética de liberação do nifedipino pelas microcápsulas em diferentes pHs (etapa intitulada, estudo da cinética na Figura 3.1).

Figura 3.1 Fluxograma do procedimento experimental usado no estudo para o desenvolvimento de compósitos magnetita/polímero entérico.



3.1 EQUIPAMENTOS E MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISES

A seguir será feita uma descrição dos equipamentos utilizados para caracterização das partículas polímero/magnéticas, bem como os métodos de preparação das amostras para análise.

3.1.1 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV-VIS

Os espectros para estudo da cinética de liberação, bem como para quantificação do fármaco liberado das microcápsulas foram obtidos por espectroscopia de ultravioleta – visível. Utilizou-se o espectrofotômetro UV-Vis Hach[®] DR 5000 do Laboratório de Química do IPCM – UNIVASF para a obtenção dos espectros (Figura 3.2). Em tempos pré-determinados, 4 mL de solução foram coletados para análise da absorbância a 237 nm e 338 nm utilizando cubetas de quartzo, experimentos realizados em triplicatas.

Figura 3.2 Espectrofotômetro UV-Vis Hach[®] DR 5000 do Laboratório de Química do IPCM – UNIVASF. Fonte: Arquivo pessoal.



3.1.2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

Os espectros para estudo dos grupos funcionais presentes nas partículas foram obtidos por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Utilizou-se o espectrofotômetro modelo IRPRESTIGE-21 marca Shimadzu[®], do Laboratório de Espectroscopia de Impedância e Materiais Orgânicos do IPCM – UNIVASF para a obtenção dos espectros (Figura 3.3).

As amostras na forma de pó (1 mg) foram pulverizadas com auxílio de almofariz e pistilo, juntamente com 100 mg de KBr (Brometo de Potássio) e posteriormente prensadas para formação de umas pastilhas, que foram colocadas no espectrofotômetro.

Figura 3.3 Espectrômetro de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). Fonte: Arquivo pessoal.



3.1.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA E ESPECTROS DE EDS

As imagens para o estudo da morfologia das amostras foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura com elétrons secundários. Foram utilizados o microscópio eletrônico de varredura de elétron secundário com fonte de tungstênio modelo Hitachi TM1000 (Figura 3.4) e o microscópio eletrônico de varredura VEGA3 XMU (Shimadzu[®]) (Figura 3.5) do Laboratório de Microscopia Eletrônica do IPCM –

UNIVASF para aquisição das imagens. As amostras na forma de pó foram fixadas em fita de carbono e foram metalizadas com ouro em Metalizadora (Figura 3.6).

Alem disso, foram realizadas análises semi-quantitativas dos elementos com número atômico igual ou superior a 4 feitas por espectroscopia de energia dispersiva (EDS) (Figura 3.4) acoplado ao microscópio eletrônico de varredura Hitachi TM1000.

Figura 3.4 Microscópio eletrônico de varredura de elétron secundário com fonte de tungstênio modelo Hitachi TM1000 e Espectroscópico de energia dispersiva (EDS). Fonte: Arquivo pessoal.



Figura 3.5 Microscópio eletrônico de varredura VEGA3 XMU (Shimadzu). Fonte: Arquivo pessoal.





Figura 3.6 Metalizadora. Fonte: Arquivo pessoal.

3.1.4 TAMANHO DAS PARTÍCULAS

As medidas de tamanho das partículas foram realizadas através de tratamento gráfico no programa ImageJ[®] 144-x86, software este desenvolvido por Wayne Rasband no National Institute od Metal Health – USA. As imagens para processamento e análise dos tamanhos das partículas foram obtidas por microscopia eletrônica de varredura as quais receberam tratamento gráfico do programa Image J.

3.1.6 ELECTROMAGNETO

Os estudos de liberação com aplicação de campo magnético externo foram obtidos utilizando um eletroímã ou também chamado de eletromagneto com auxílio da espectrofotometria ultravioleta-visível para medidas de absorbância e posterior quantificação. Utilizou-se o eletroímã de fluxo contínuo e fonte senoidal modelo EM4-HVA (Figura 3.7) do Laboratório de Supercondutividade e Magnetismo do IPCM – UNIVASF para ensaios de liberação por aplicação de campo magnético externo. As amostras de microcápsulas foram depositadas em 20 mL de solução simulando o pH do fluído intestinal e foram retiradas 4 mL de solução em tempos pré-determinados (Tabela 3.3). **Figura 3.7** Eletroímã modelo EM4-HVA do Laboratório de Supercondutividade e Magnetismo do IPCM – UNIVASF. Fonte: Arquivo pessoal.



3.2 REAGENTES

Para a síntese das nanopartículas de magnetita foram utilizados os reagentes sulfato de ferroso P. A. heptahidratado 0,1 mol/L(Proquimios[®]), cloreto de férrico P. A. hexahidratado 0,1 mol/L (Vetec[®]), hidróxido de amônia 6,5 mol/L (Proquimios[®]) e cloro em pó. As partículas de polímero entérico foram preparadas a partir de Eudragit[®] L100 (Röhm GmbH & Co. KG), nifedipino micronizado (Suchem Laboratories[®]), álcool metílico (Vetec[®]) e Tween[®]80 (Sigma-Algrich[®]). Os testes de liberação das partículas foram realizados com soluções preparadas a partir de fosfato monobásico de potássio (6,8 g), hidróxido de sódio (0,2 mol/L), ácido clorídrico 37% (7 mL), cloreto de sódio (2,0 g). Todas as soluções aquosas foram preparadas com água ultrapura.

3.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O procedimento experimental de obtenção e avaliação dos perfis de liberação do fármaco a partir das microcápsulas foi divido em seis partes, descritas a seguir.

3.3.1 SÍNTESE DO ÓXIDO DE FERRO (MAGNETITA)

O processo de preparação das nanopartículas de magnetita foi o de coprecipitação a partir da reação de sais de ferro (Sun et al., 2007; S.V. de Lima and H.P. de Oliveira, 2012).

No processo, 0,4170 g de FeSO₄·7H₂O e 0,8109 g de FeCl₃·6H₂O foram dissolvidos em 15 e 30 mL, respectivamente. Em seguida, as duas soluções foram misturadas sob agitação intensa (Figura 3.8, Etapa I), sendo vertidos 3 mL de solução aquosa de hidróxido de amônio (6,5 mol/L) (Figura 3.8, Etapa II), continuou-se a agitação por 30 minutos (Etapa II). Logo após os 30 minutos, foram adicionados 5,0 g de cloro para peptização das partículas em condição de repouso por 30 minutos, após este tempo o cloro foi eliminado por procedimento de lavagem com água ultrapura até que o nível de resistividade da solução residual atingiu o nível ideal (18 M Ω cm). O material obtido foi deixado em estufa para completa evaporação da água residual e obtenção de 245 mg do pó de magnetita armazenado em frasco com ausência de oxigênio (Figura 3.9), do qual foram retiradas alíquotas para preparação dos compósitos.

Figura 3.8 Processo de síntese da magnetita. (Etapa I) mistura das soluções contendo sais de ferro ($Fe^{2+} e Fe^{3+}$) e (Etapa II) adição de hidróxido de sódio.



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

Figura 3.9 Processo de síntese da magnetita. (Etapa III) peptização das NPs, lavagem, secagem e estocagem das nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4).

Etapa III



3.3.2 OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS DE POLÍMERO ENTÉRICO – FÁRMACO

O processo de síntese das partículas de Eudragit[®] L100 foi dividido em duas partes, com e sem presença de magnetita (Figura 3.10), e realizado através do método de coprecipitação interfacial proporcionada por pH do meio (S.V. de Lima and H.P. de Oliveira, 2012)

Figura 3.10 Fluxograma de obtenção das micropartículas. (a) microcapsulas de nifedipino/Eudragit[®] L100 e (b) compósitos de magnetita/nifedipino/Eudragit[®] L100.



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

55

Inicialmente, foi preparada uma solução aquosa, acidificada com ácido clorídrico (0.5 M), ajustando o pH para 2. Em seguida, de acordo com o fluxograma da Figura 3.10 a etapa I, Eudragit[®] L100 e nifedipino foram diluídos em 20 mL de álcool metílico (fase orgânica), nas concentrações conforme à Tabela 3.1. Posteriormente, estas soluções foram misturadas e a mistura foi vertida na solução acidificada sobre agitação intensa (300 rpm) (Figura 3.10a etapa II), mantendo-se a agitação por 30 minutos. Após o tempo de agitação, a solução foi transferida para um tubo de ensaio e deixada em repouso por 24 horas, para total precipitação das partículas.

Após o tempo de precipitação, as microcápsulas foram separadas da solução e foram secas em estufa à 50 °C, para posterior utilização. Esse procedimento é ilustrado na Figura 3.10a.

Tabela 3.1 Quantidades em mg de nifedipino e Eudragit[®] L100 utilizados na preparação das amostras.

Ensaio	Nifedipino	Eudragit L100
1	80	200
2	140	140
3	200	80

3.3.3 OBTENÇÃO DE COMPÓSITOS DE POLÍMERO ENTÉRICO – MAGNETITA – FÁRMACO

Inicialmente, foi preparada uma solução aquosa, acidificada com ácido clorídrico (0.5 M), ajustando o pH para 2. Em seguida, de acordo com o fluxograma da Figura 3.10b etapa I, Eudragit[®] L100 e nifedipino foram diluídos em 20 mL de álcool metílico (fase orgânica) e promoveu a adição de nanopartículas de magnetita que foram dissolvidas em 5 mL de água, nas várias concentrações conforme Tabela 3.2. Posteriormente, estas soluções foram misturadas e a mistura foi vertida na solução acidificada sobre agitação intensa (300 rpm) (de acordo com o organograma da Figura 3.10b etapa II), a agitação foi mantida por 30 minutos. Após o tempo de agitação, a solução foi transferida para um tubo de ensaio e foi deixado repousar por 24 horas, para total precipitação das micropartículas.

Após o tempo de precipitação, as partículas foram separadas e secas em estufa a 50 °C, para posterior utilização (Figura 3.10b parte final).

Ensaio	Magnetita	Nifedipino	Eudragit
1	5 mg	80 mg	200 mg
2	10 mg	80 mg	200 mg
3	5 mg	140 mg	140 mg
4	10 mg	140 mg	140 mg
5	5 mg	200 mg	80 mg
6	10 mg	200 mg	80 mg

Tabela 3.2 Quantidades em mg de nifedipino, nanopartículas de ferro eEudragit[®] L100 utilizadas nas preparações das amostras.

3.3.4 MÉTODOS DE ANALISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO FÁRMACO

Os testes de liberação *in vitro* do nifedipino foi avaliado em meio de liberação em pH neutro (água ultrapura), em soluções simulando o pH intestinal e gástrico, procedimentos realizados a fim de determinar a cinética de liberação do fármaco, perfis de liberação através das microcápsulas.

 Tabela 3.3 Intervalos de tempos para medidas das absorbâncias.

Teste de liberação	Tempos
Solução neutra	0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 120 minutos
Fluído intestinal e gástrico simulados	0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 e 120
Com anlicação de campo magnético	0 10 20 30 40 50 e 60 minutos
externo	0, 10, 20, 50, 10, 50 c 00 minutos

3.3.4.1 SOLUÇÃO NEUTRA

Cerca de 10 - 12 mg de partículas foram colocadas em 100 mL de água ultrapura (pH 7,55 ± 0,1). A temperatura do meio de liberação foi mantida a cerca de 37°C, por meio do aquecimento do agitador, controlada por termômetro. Em tempos

pré-determinados (Tabela 3.3), 4 mL de solução foram coletados para análise da absorbância em 338 nm, num espectrofotômetro UV-Vis Hach[®] modelo DR 5000 usando cubetas de quartzo, com intuito de determinar a quantidade de nifedipino liberado das amostras.

3.3.4.2 FLUÍDO INTESTINAL SIMULADO (SIF)

Inicialmente, foi preparada solução simulando o pH do intestino (pH 7,5 \pm 0,1), pela introdução de 6,8 g de fosfato monobásico de potássio, de 190 mL de hidróxido de sódio 0,2 M em 1000 mL de água ultrapura.

Cerda de 10 – 12 mg de partículas foram colocadas em 100 mL de solução simulando o pH do intestino. A temperatura do meio de liberação foi mantida a cerca de 37°C, por meio do aquecimento do agitador, controlada por termômetro, bem como a agitação em 50 rpm. Em tempos pré-determinados, 4 mL de solução foram coletados para análise da absorbância em e 338 nm, num espectrofotômetro UV-Vis Hach[®] modelo DR 5000 usando cubetas de quartzo, com intuito de determinar a quantidade de nifedipino liberado das amostras.

3.3.4.3 FLUÍDO GÁSTRICO SIMULADO (SGF)

Inicialmente, foi preparada solução simulando pH gástrico (pH $1,2 \pm 0,1$), composto de cloreto de sódio (2,0g), ácido clorídrico 37% (7,0 mL) e 1000 mL de água ultrapura.

Cerca de 10 – 12 mg de partículas foram colocadas em 100 mL de solução simulando o pH gástrico. A temperatura do meio de liberação foi mantida a cerca de 37°C, por meio do aquecimento do agitador, controlada por termômetro, bem como a agitação em 50 rpm. Em tempos pré-determinados, 4 mL de solução foram coletados para análise da absorbância em 338 nm, num espectrofotômetro UV-Vis Hach[®] modelo DR 5000 usando cubetas de quartzo, com intuito de determinar a quantidade de nifedipino liberado das amostras.

3.3.5 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO NA AUSÊNCIA E PRESENÇA DE CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO

A liberação do nifedipino nas amostras de compósitos foi testada sem campo magnético e na presença de um campo magnético (H = 0,1T e 0,2T). Cerca de 2 mg de partículas foram colocadas em 20 mL de solução simulando o pH do intestino. Em tempos pré-determinados, 4 mL de solução foram coletados para análise da absorbância em 338 nm, num espectrofotômetro UV-Vis Hach[®] modelo DR 5000 usando cubetas de quartzo, com intuito de determinar a quantidade de nifedipino liberado das amostras.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 UV-VIS E CURVA DE CALIBRAÇÃO

Inicialmente, foram realizadas varreduras por espectroscopia de absorção na região UV-Vis, a fim de identificar os melhores picos de absorção do Nifedipino (Figura 4.1) e do Eudragit[®] L100 (Figura 4.2), a fim de construir uma curva de calibração para quantificação do fármaco que seria liberado com o passar do tempo nos testes de liberação.

Figura 4.1 Espectro UV-Vis do NFD.



Figura 4.2 Espectro UV-Vis do Eudragit[®] L100.



A identificação dos picos do NFD por Espectroscopia UV-Vis, em 237 nm e 338 nm, condizente com dados literatura (Mónica et al., 2000; Walid et al., 1988; Namdev and Tejraj, 2007; Neil et al., 1992; Nuran et al., 2011).

Foi realizada a construção de uma curva de calibração segundo a lei de Lambert-Bee, para quantificações do NFD liberado das microcápsulas, de acordo com o procedimento abaixo. Primeiramente, foram pesados 1,05 mg de NFD e solubilizados com água ultrapura em um balão de 500 mL, em seguida a mistura foi agitada em banho ultrassônico por 15 min para total solubilização do fármaco, visto que o nifedipino é um fármaco pouco solúvel em água (5.6 μ g/mL) (Huang et al., 2008). Esta solução foi rotulada como solução-mãe (concentração de 0,0021 g/L).

Em seguida, foram extraídas seis alíquotas da solução-mãe (1, 2, 3, 4, 5 e 6 mL, respectivamente) e transferidas para balões de 10 mL. Após este passo, foram realizadas varreduras dos espectros das soluções por Espectrofotômetro de Ultravioleta-Visível; os dados foram compilados nos programas Excel[®] 2007 e Origin[®] 8.0 para obtenção do espectro de Absorbância vs. Comprimento de Onda, a partir do qual, foram obtidas as absorbâncias nos dois comprimentos de onda propostos para o trabalho e realizou-se a construção do gráfico de polidispersão (Figura 4.3a e b) e obteve-se como resultado as seguintes Equações 4.1, para o comprimento de onda de 237 nm, e 4.2 para o comprimento de onda 338nm.





Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

4.2 SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNÉTICAS

A síntese de nanopartículas magnéticas foi realizada por um processo coprecipitação a partir da reação de sais de ferro de Sun et al. e S.V. de Lima e H.P. de Oliveira (procedimento ilustrado na Figura 3.10).

Ao longo do procedimento experimental, observaram-se várias mudanças de cor: a adição da solução de cloreto de ferro à solução de sulfato de ferro conduziu a uma mudança de cor de laranja para laranja-claro. A adição de hidróxido de amônio a solução de sais de ferro, conduziu à mudança da cor laranja-claro para a cor preta, seguida da formação do precipitado preto, indicando a formação da magnetita.

Como se pode observar na Figura 4.4, o ímã atrai as partículas, alinhando-as com as linhas de campo magnético.

Figura 4.4 Efeito do campo magnético nas nanopartículas de magnetita. Fonte: Arquivo pessoal.



4.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

A técnica de Espectroscopia de absorção na região do infravermelho é largamente utilizada para se obter informações sobre estados vibracionais de moléculas adsorvidas e investigar a natureza de grupos funcionais e água adsorvida (Cornell e Schwertmann, 2003). A utilização desta técnica no presente trabalho foi realizada através da análise dos grupos funcionais presentes nas partículas de Eudragit[®] L100, Nifedipino/Eudragit[®] L100 e de Nifedipino/Magnetita/Eudragit[®] L100.

A Figura 4.5 apresenta um espectro de infravermelho da magnetita. Neste espectro, pode-se verificar bandas características da magnetita, em torno de 600-550,

470 e 350-400 cm⁻¹. Como a magnetita possui uma estrutura do tipo espinélio invertido, ela exibe bandas de vibrações particulares de ligações Fe-O correspondendo a sítios tetraédricos (T) e octaédricos [O] de ferro: estiramentos de Fe-O-Fe em torno de 600-550 cm⁻¹, estiramentos de Fe [O] ligado a O em torno de 470 cm⁻¹ e estiramento de ligações entre ferros (T) e [O] em torno de 350-400 cm⁻¹, sendo que este último não aparece no espectro médio . Os picos por volta de 3370 cm⁻¹ e 1620 cm⁻¹ são referentes à água absorvidas sobre as NPs magnéticas, provenientes do ambiente (Sun et al., 2007; S.V. de Lima e H.P. de Oliveira, 2012; Cornell e Schwertmann, 1996; Ma et al., 2003).

Figura 4.5 FTIR das nanopartículas de magnetita.



A Figura 4.6 apresenta um espectro de infravermelho do fármaco nifedipino. De acordo com a figura (figura 1.10 da molécula do NFD), pode-se verificar que a molécula de nifedipino contém grupamentos de ácidos carboxílicos, grupos nitro, metil e piridina. Todos os grupos podem ser verificados no espectro do nifedipino, com bandas de absorção em 3330, 3100 e 2950 cm⁻¹ que são devidos à ligação N-H, C-H aromático e estiramento alifático C-H, respectivamente. Nifedipino mostrou bandas características, em torno de 1690 cm⁻¹ para estiramentos de C=O, 1625 cm⁻¹ para ligações C=C, estiramento N-O de grupos NO₂ por volta de 1430 cm⁻¹ e 1530 cm⁻¹, estiramentos C-CH₃ em torno de 1225 cm⁻¹ e 1120 cm⁻¹ referentes a grupos C-O de

grupos éster, estando estes resultados em concordância com dados obtidos por outros autores (Soppimath et al., 2006; Nuran et al., 2011).



Figura 4.6 FTIR do fármaco Nifedipino.

O espectro de infravermelho das microcápsulas de Eudragit[®] L100 e comparativo das microcápsulas de polímero entérico/NFD comparadas com Eudragit[®] livre podem ser visualizados nas figuras 4.7 e 4.8a, respectivamente. Para as microcápsulas do Eudragit[®] L100 pode ser visto as bandas de vibração em 3520 cm⁻¹ atribuída à forma livre de acido carboxílico, banda de absorção larga associada a grupos OH entre 2500-3900 cm⁻¹, entre 2900-3000 cm⁻¹ vibrações associadas ao grupo CH_x do dímero de éster carboxílico, 1730cm⁻¹ vibração de ligação dupla carbono-oxigênio, 1195 cm⁻¹ e 1160 cm⁻¹ de ligação C-O de éster carboxílico e ácido carboxílico, respectivamente. Dados condizentes com resultados da literatura (Gonzalez et al., 2008; Zaroni et al., 2008; Lin et al., 1995; S.V. de Lima and H.P. de Oliveira, 2012).



Figura 4.7 Microcápsulas de copolímero Eudragit[®] L100.

Na figura 4.8a, realizaram-se o comparativo dos espectros das microcápsulas sem e com a presença de nifedipino, e verificou-se que não ocorreram mudanças nos picos em torno de 1730 cm⁻¹ de grupos C=O do polímero referentes dímero éster carboxílico e vibrações em torno de 1195 e 1160 cm⁻¹ de ligações C-O de éster carboxílico e ácido carboxílico como pode ser verificado na Figura 4.8b, podendo ser justificado pelo encapsulamento do fármaco.

Figura 4.8 (a) Microcápsulas de polímero entérico/NFD comparadas com Eudragit[®] livre e (b) Comparativo das NPs Eudragit[®] L100 com e sem a presença de NFD.



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF
Quando se passou da análise do espectro do Eudragit[®] L100 para o Eudragit[®] L100 Carregado com NFD, observa-se que não ocorreu uma mudança nos picos do Eudragit[®] L100, justificado pela total incorporação do fármaco na matriz como descrito anteriormente. Na figura 4.9 está o espectro das microcápsulas compósito, na qual ocorreu a incorporação de magnetita através do procedimento descrito em 3.3.3.

Figura 4.9 FTIR de compósitos de polímero entérico/magnetita.



Comparando com o espectro do compósito, verifica-se que as bandas do nifedipino tornam-se mais evidentes. Podendo se justificada pela presença de magnetita na amostra e que está interage de alguma maneira com a matriz polimérica e/ou com o fármaco. Esta evidência pode ser melhor verificada na Figura 4.10, na qual mesclaram-se os espectros apresentados anteriormente com o do compósito. Onde se observou algumas mudanças das bandas de vibração do compósito, por exemplo, o pico em torno de 1680 cm⁻¹, o surgimento da vibração em 1225 cm⁻¹ e 1120 cm⁻¹, a vibração em 3330 cm⁻¹, características de grupos do NFD. Podendo ser interpretado como uma melhor incorporação de NFD nos compósitos ocasionada pela presença de magnetita.



Figura 4.10 FTIR do NFD, microcápsulas de Eudragit[®] L100 e de Compósito.

4.4 MEV e EDS

I) Nanopartículas de magnetita:

A morfologia das nanopartículas de magnetita foi examinada por MEV (Figura 4.11). Em relação à morfologia, os agregados de nanopartículas apresentaram morfologia cúbica. Este fato acontece, porque a magnetita é cristalina, e como tal, os cristais apresentam um crescimento preferencial segundo os planos {111} (Cornell and Schwertmann, 2003).

Figura 4.11 Microscopia eletrônica de varredura. (a) agregado de magnetita, (b) micropartícula de magnetita e (c) montagem com aumento da magnificação de 200x para 2.000x.



A fim de identificar a presença do ferro nas partículas preparadas foi realizada análise por EDS (Figura 4.12), comprovando a presença de ferro.

Figura 4.12 EDS das nanopartículas de magnetita.



II) Compósitos de magnetita Nifedipino/magnetita/Eudragit L100

A Figura 4.13 apresenta os compósitos preparados através do método descrito na seção 3.3.3.

Os compósitos apresentam morfologia esférica, o que está de acordo com os trabalhos anteriores (S.V. de Lima and H.P. de Oliveira, 2012; Tavares, 2010). As partículas apresentam uma forte tendência à aglomeração.

Figura 4.13 Tendência de aglomeração das microcápsulas.



III) MEV do nifedipino.

As microscopias eletrônicas de varredura do fármaco nifedipino são mostradas abaixo. O fármaco apresenta uma tendência à formação de placas como pode ser verificam-se nas microscopias abaixo (Figura 4.14).

Figura 4.14 Microscopia Eletrônica de Varredura do Nifedipino.



4.5 TAMANHO DAS PARTÍCULAS

A obtenção do tamanho médio das partículas foi adquirido através da manipulação de imagens feita no programa ImageJ[®] 144-x86. A Figura 4.15 apresentam os passos paras medida da área das partículas de compósitos, como descrito a seguir: (i)

transformar a imagem original em 8 bits (níveis de cinza entre 0-255), (ii) para obter a imagem binária (Figura 4.15b). Com a imagem binária adquirida, o próximo passo foi selecionar a função *Analyze Particles*. Os resultados dos tamanhos médios das partículas estiveram em torno de 8 a 10 µm.

Figura 4.15 Imagem Original em 8-bit (**a**), referente à figura 4.29; imagem obtida através do comando Threshold (**b**) e imagem binária adquirida através do comando Watershed (**c**).



4.7 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

As propriedades das partículas de Eudragit[®] L100, enquanto sistemas de liberação controlada de compostos bioativos foram analisados através de estudos de liberação *in vitro*. A partir desse ponto, será mostrado todos os resultados referentes às partículas dos ensaios 1 da Tabela 3.1, e ensaios 1 e 2 da Tabela 3.2, pois estas proporções foram verificadas como as melhores no quesito taxa de liberação do fármaco das microcápsulas. Foram colocados cerca 10 - 12 mg de amostra em soluções com pH neutro somente contendo água ultrapura, soluções simulando o pH gástrico (pH em torno de 1,2) e simulando o pH intestinal (pH em torno de 7,5), para verificar os perfis de liberação do nifedipino.

Na Figura 4.16 encontram-se os perfis de liberação *in vitro*, em solução com pH neutro (água ultrapura) do nifedipino para as 3 amostras da Tabela 3.1. A taxa de fármaco liberado ao longo do tempo encontra-se representada pela concentração de nifedipino, testes realizados para analisar o perfil de liberação sem um estudo cinético mais detalhado.

Para as proporções em mg das microcápsulas preparadas (Tabela 3.1) observa-se que a melhor liberação é a proporcionada pelo ensaio de 80 mg de NFD para 200 mg de L100 da Tabela 3.1, visto que ocorre uma maior medida da absorbância consequentemente uma maior quantidade de fármaco foi encapsulado e liberado ao longo da uma hora da análise. Este comportamento não é de todo inesperado, visto que em trabalhos anteriores de Lima, S. V. (2010) apresentou graus de liberação bastantes elevados para esta faixa de concentração. No que diz respeito ao fármaco, por ser hidrofóbico, a difusão das moléculas do fármaco ocorre mais lentamente através da matriz polimérica.

Figura 4.16 Teste de liberação das microcápsulas polímero entérico/fármaco.



A fim de testar a liberação em variadas faixas de pH, foram preparadas soluções simulando o pH dos fluídos intestinal e gástrico, onde as microcápsulas carreando NFD foram testadas, os resultados estão mostrados nas Figuras 4.17 e 4.18 a e b.

Figura 4.17 Liberação em fluídos gástrico (−●−) e intestinal (−■−) simulados.



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

Figura 4.18 Comparativo da liberação em fluídos gástrico e intestinal simulados das microcápsulas. (a) magnetita = 0 mg vs. 5 mg e (b) magnetita = 0 mg vs. 5 mg vs. 10 mg.



A figura 4.18 nos leva à interpretação de que o aumento da taxa de liberação (estabelecida na presença de magnetita e na ausência de campo magnético externo) é uma indicação de que as nanopartículas magnéticas colaboram com o aumento da taxa de liberação do nifedipino, como resultado da interação proporcionada pela incorporação de magnetita verificada nos FTIR dos compósitos. Pode-se verificar também que quando a quantidade de magnetita aumenta de 5 para 10 mg não ocorre aumento significativo na taxa de liberação de nifedipino das microcápsulas, sugerindo que a proporção contendo 5 mg de magnetita realmente se configurou como a melhor.

A partir deste ponto serão apresentados os resultados dos estudos cinéticos através da utilização de algumas equações da tabela 1.5, mas precisamente as equações de Higuchi, de ordem zero, de primeira ordem e a equação de Korsmeyer-Peppas.

Os dados dos estudos das cinéticas de liberação segundo as equações citadas acima são apresentados nas próximas figuras e tabelas. Os valores da constante cinética destas equações, para as diferentes proporções de magnetita nas microcápsulas são mostrados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1 Parâmetros cinéticos (k e n) e coeficiente de determinação (r²) resultantes da aplicação dos modelos cinéticos, aos resultados de liberação dos compósitos de Eudragit[®] L100/Magnetita.

Quantidade de	Parâmetros	Korsmeyer-	Ordem Zero	Primeira Ordem	Higuchi
Magnetita nas		Peppas			
amostras					
0 mg	r ²	0,9724	0,8218	0,5372	0,9684
	Κ	0,0855	0,2579	-1,5419	0,0404
	Ν	0,5452			
5 mg	r ²	0,9378	0,7445	0,4039	0,9360
	Κ	0,0820	0,2761	-1,7381	0,0381
	Ν	0,5688			
10 mg	r ²	0,9776	0,8980	0,6364	0,9893
	Κ	0,0507	0,1717	-3,2674	-0,0364
	Ν	0,6455			

Os estudos cinéticos dos dados relativos à liberação de nifedipino tanto das microcápsulas quanto dos compósitos são mostrados nas figuras 4.19 a 4.21, respectivamente. E os parâmetros cinéticos referentes a estes estudos apresentam-se na tabela 4.2.

Figura 4.19 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino por microcápsulas Eudragit[®] L100/NFD.



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

Figura 4.20 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino por microcápsulas com presença de 5 mg de magnetita.



Figura 4.21 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino por microcápsulas com presença de 10 mg de magnetita.



Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

Através da análise dos coeficientes de determinação (valores de r², n e k) resultantes das equações cinéticas nos dados experimentais, verificam-se que, de forma geral, o modelo cinético que descreve melhor os resultados de liberação é o modelo de Korsmeyer-Peppas, os valores de n ficaram entre 0,43 e 0,85 correspondendo a mecanismos de transporte anômalo, ou seja, verifica-se a contribuição dos fenômenos de difusão fickiana e relaxamento do polímero.

4.8 TESTES DE LIBERAÇÃO COM CAMPO MAGNÉTICO EXTERNO

Para avaliar o efeito do campo magnético nas microcápsulas, foram realizados experimentos com campo magnético externo, descrito na seção 3.3.5. As vantagens na utilização de nanopartículas magnéticas incluem desde mobilidade no direcionamento desses materiais em um local específico do corpo e controle da taxa de liberação do fármaco por campo magnético externo.

A figura 4.22 mostra à influência de campo magnético externo nos compósitos preparados à base de Eudragit[®] L100/Magnetita. As amostras contendo 5 mg de magnetita foram submetidas a um campo magnético externo de 0,1 T e 0,2 T.

Figura 4.22 Influência na taxa de liberação de nifedipino de compósitos Eudragit[®] L100/Magnetita por campo magnético externo.



76

A Figura 4.22 pode-se demonstrar que a taxa de liberação de nifedipino nos compósitos é proporcional ao campo magnético aplicado, ou seja, com o aumento do campo magnético aumenta-se também a taxa de liberação do fármaco dos compósitos.

As modelagens matemáticas das cinéticas de liberação seguiu o modelo de Korsmeyer-Peppas, como pode ser verificado na Figura 4.23.

Figura 4.23 Modelagem cinética dos resultados de liberação de Nifedipino na presença e ausência de campo magnético externo.



Através da análise do coeficiente de determinação do mecanismo de liberação, valor de n segundo modelo de Korsmeyer-Peppas, os valores foram 0,8265, 0,4509 e 0,4141 para testes de liberação sem campo magnético e na presença de campos magnético de 0,1 T e 0,2T, respectivamente. Dados estes correspondendo a mecanismo de difusão anômalo.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO

Neste trabalho foram obtidos diferentes microcápsulas de Eudragit L100 e compósitos a base de Eudragit L100 e magnetita.

Os compósitos apresentam alto teor de NFD e elevada eficiência de encapsulamento, maior que a nanocápsula pura. Esta diferença entre os materiais se deve, provavelmente, à interação entre o fármaco e as partículas magnéticas nos compósitos e/ ou a cadeia polimérica. Foi possível realizar estudos cinéticos dos materiais preparados através de diferentes valores de pH e UV-Vis. Foram realizadas espectroscopias de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) dos nanomateriais onde observaram que houve interação entre o polímero e o fármaco, assim como o aumento desta interação proporcionada pela incorporação da magnetita. Esta interação teve um resultado positivo, visto que ocorreu uma maior taxa de liberação nos materiais com a presenca de magnetita. Realizaram-se microscopias eletrônicas a fim de analisar a morfologia do material preparado, observou-se uma conformação esférica para todas as matrizes preparadas, com distribuição de tamanho em torno de 10 µm. As microscopias eletrônicas da magnetita e do nifedipino permitiram uma melhor compreensão da forma desses materiais. Como relatado na literatura, o nifedipino possui forma cristalina observada pelas microscopias, com forte tendência a formação de placas após a evaporação do solvente. O processo de liberação do nifedipino foi caracterizado como sendo um mecanismo de transporte anômalo, ou seja, verificando-se a contribuição dos fenômenos de difusão fickiana e relaxamento da cadeia polimérica. Quando os compósitos foram submetidos ao campo magnético, o mecanismo de liberação que comandou foi a liberação anômala com n = 0.45 e 0.41para os campos magnéticos de 0,1T e 0,2T, respectivamente.

Todos os objetivos propostos foram alcançados com êxito, no que regi os compósitos preparados, estes servem para proporcionar proteção de fármaco ao suco gástrico e para o seu transporte ao intestino. Desse modo o protótipo proposto neste trabalho, pode servir para carrear fármacos metabolizados no intestino, protegendo estes de inativação por enzimas do estomago e ainda responder a campo magnético externo, podendo assim ser conduzido a um local específico do intestino ou controlar a taxa de liberação da droga em determinado período de tempo por aplicação de sucessivos campos magnéticos.

CAPÍTULO 6

PERSPECTIVAS

Por meio de todos estes resultados, podem sugerir que as microcápsulas sem e com a presença de magnetita, possuem potencial de serem usados como um sistema de vetorização de fármacos, pH – responsivo e respondendo a campo magnético, eficazes na área biomédica.

As perspectivas nesta área caminham no rumo da utilização desses protótipos de microcápsulas magnéticas para uso de liberação de droga ao trato gastrointestinal por via de aplicação oral, podendo ainda ser direcionado a um sitio especifico do intestino, já que estas apresentam nanopartículas magnéticas incorporadas. Outras possibilidades de trabalhos futuros, surgiram no sentido da realização de testes de citotoxicidade das microcápsulas magnéticas e outra perspectiva dos compósitos é relativa à sua utilização em teste *in vivo*.

CAPÍTULO 7

REFERÊNCIAS

82

ALEXIOU, C.; BERGEMANN, C. Clinical applications of magnetic drug targeting. J. Surg. Res., v. 95, p. 200-206. 2001.

ALEXIS, F., et al. Factors affecting the clearance and biodistribuition of polymeric nanoparticles. Mol. Pharm., v. 5, n. 4, p. 505-515. 2008.

ALLÉMANN, E.; GURNY, R.; DOELKER, E.; Eur. J. Pharm. Biopharm., v. 39, n. 173. 1993.

AZEVEDO, M. M. M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. Disponível em:

<<u>http://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.p</u> <u>df</u>>, acesso em 22/12/2013.

BABU, V. R., RAO, K. K. S. V. AND LEE, Y. I. Preparation and characterization of nifedipine-loaded cellulose acetate butyrate based microspheres and their controlled release behavior. Polym. Bull., v. 65, p. 157–167. 2010.

BACRI, J. C., et al.; Use of a magnetic nanoparticles for thermolysis of cells in a ferrofluid. In: SHÜTT, (Ed.). Scien. Clinic. Applic. Magn New York: Plenum, p. 597-606, 1997.

BARRAUD L, MERLE P, SOMA E, LEFRANÇOIS L, GUERRET S, CHEVALLIER M, et al. Increase of doxorubicin sensitivity by doxorubicin-loading into nanoparticles for hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. J Hepatol, v. 42, p. 736-43. 2005.

BRAGG, W. H. The struture of magnetite and the spinels. Nature, v. 95, p. 561. 1915.

BRANNON-PEPPAS, L. Polymers in Controlled Drug Delivery. Disponível em http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html> acesso em: 22/12/2013.

CABRAL, E. C. M., ZOLLNER, R. L., SANTANA, M. H. Preparation, characterization and in vivo assays flipossomes and microspheres (PLGA) useful for desensitization therapy in allergy. First Brazilian Winter School on Nanobiotechnology-Rede Nanobiotec., p.171-172, 2002.

CALLISTER, W. D. JR. Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução. Rio de Janeiro, R. J.: LTC Editora, 5ª Edição, 2002.

CETIN, M., ATILA, A., KADIOGLU, Y. Formulation and in vitro characterization of Eudragit ® L100 and Eudragit® L100-PLGA nanoparticles containing diclofenac sodium. AAPS PharmaScitech, v. 11, p. 1250-6. 2010.

CHENG FY, SU CH, WU PC, YEH CS. Multifunctional polymeric nanoparticles for combined chemotherapeutic and near-infrared photothermal cancer therapy in vitro and in vivo. Chem Commun (Camb), v. 46, p. 3167-9. 2010.

CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. The iron oxides: Structure, properties, reactions, occurrences and uses. Weinheim: John Wiley, p. 2. 2003.

COSTA, P. AND LOBO, J. M. S. Modelling and coparison of dissolution profiles. Eur. . Pharm. Sci., Amsterdam, v. 13, n. 2, p. 123-133. 2001.

COUVREUR, P.; DUBERNET, C.; PUISIEUX, F.. Controlled Drug Delivery with nanoparticles: current possibilities and future trends. Eur. J. Pharmceutical and Biopharmaceutics, v. 41, n. 1, p. 1-13. 1995.

DASH, A. K., CUDWORTH, G. C., Therapeutic applications of implantable drug delivery system. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, v. 40, p. 1-12. 1998.

DE LA CRUZ PASTRANA, Y., BOZA RIVERA, A., ESPINO ENRIQUE, T., CARABALHO, I. Pharmacokinetic characterization of oral sustained release formulations: factors that influence pharmacokinetic profiles. Acta Farm. Bonaerense – La Plata, v. 19, p. 25-34. 2000.

DE LIMA, S. V. Transições de fase em colóides: física básica e aplicações em liberação de fármacos. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais), Universidade Federal do Vale do São Francisco, Juazeiro - BA. f. 110. 2010.

DEGUSSA/ PHARMA POLYMERS. Eudragit® Application Guidelines. 2007.

DIEHL, C. Stable skin treatment preparation for treating vitiligo, containing plant extract having reductase, catalase and superoxide dismutase activity in nanosphere carrier to give high bioavailability. WOpat 200193887-A, 2001.

DITTGEN, M., DURRANI, M. AND LEHMANN, K. STP Pharma Sci., v.7, p. 403-437. 1997.

DUMITRIU, S. em Polymeric biomaterials, Marcel Dekker: New Yok, 1994.

DURÁN, N., AZEVEDO, M.M.M. O que é nanobiotecnologia? Atualidades e perspectivas. Instituto de Química, UNICAMP. 2003.

DURÁN, N., MATTOSO, L. H. C., MORAIS, P. C. Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. Artliber Editora, São Paulo. 2006.

ELIAS, A.; TSOURKAS, A. Imaging circulating cells and lymphoid tissues with iron oxide nanoparticles. Hematology, 2009.

Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

FABIAN, F. A. Síntese e caracterização de nanopartículas de maghemita suspensas em NaOH a 10% e HCl. Monografia (Departamento de Fisica). Universidade Federal de Rondônia. 2009.

FARAJI, A. H., WIPF, P. Nanoparticles in cellular drug delivery. Bioorgan. Med. Chem. V. 17, p. 29950-2962, 2009.

FERREIRA, A.O. Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica. 2006. 187f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2006.

FINOTELLI, PRISCILLA VANESSA. – Tese de Doutorado. Microcápsulas de Alginato contendo Nanopartículas Magnéticas para Liberação Controlada de Insulina. UFRJ, Instituto de Química. 2006.

GAN, L.; GAO, Y.P.; ZHU, C.L.; ZHANG, X.X.; GAN, Y. Novel pH-sensitive lipid-polymer composite microspheres of 10-hydroxycamptothecin exhibiting colon-specific biodistribution and reduced systemic absorption. Journal Phaemaceutical Sciences, v. 102, ed. 6, p. 1752-1759. 2013.

GONZALEZ M, GALANO A, RIEUMONT J, LOPEZ T, DUPEYRON D, ALBARAN L. Drug-Matrix Interactions in Nanostructured Materials Containing Acetyl Salicylic Acid Using an Enteric Polymer As a Coating. J Phys Chem C, v. 112, p. 20222-6. 2008

GORDON, R. T. US patent n. 4.735.796, 1998.

GUARRERA, M., PARODI, A. AND REBORA, A. Is nifedipine phototoxic? PhotodennatoL Photoimmunol. Photomed., 7 (1990) 25-27.

GUO, S.; LI, D.; ZHANG, L.; LI, J.; WANG, E. Monodisperse mesoporous superparamagnetic single-crystal magnetite particles for drug delivery. Biomaterials., v. 30, p. 1881-1889. 2009.

GUPTA; R.B.; KOMPELLA, U.B. Nanoparticle technology for drug delivery. Taylor & Francis Group, New York. 2006.

GUYOT, M. AND FAWAZ, F. Nifedipine loaded-polymeric microspheres: preparation and physical characteristics. International Journal of Pharmaceutics, v. 175, p. 61–74. 1998. (artigo 32)

H.P. DE OLIVEIRA, G.F. TAVARES, C. NOGUEIRAS, J. RIEUMONT. Physico-chemical analysis of metronidazole encapsulation processes in Eudragit

85

copolymers and their blending with amphiphilic block copolymers. International Journal of Pharmaceutics, v. 380, p. 55–61. 2009.

HAFELI, O.; CHASTELLAIN, M. Nanoparticulates as drug carriers. Imperial College Press, Londres. 2006.

HARRIS, L. A. Polymer stabilized magnetite nanoparticles and poly(propylene oxide) modified styrene-dimethacrylate networks. 161 f. Tese (Doctor of Philosophy in Chemistry), Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia. 2002.

HEE-DONG H, MANGALA LS, LEE JW, SHAHZAD MM, KIM HS, SHEN DY, et al. Targeted gene silencing using rgd-labeled chitosan nanoparticles. Clin Cancer Res 2010.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J. Pharm. Sci., New York, v. 52, p.1145-1149. 1963.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. J. Pharm. Sci., v. 50, p. 874-875. 1961.

HU, F.; LI, Z.; TU, C.; GAO, M. Preparation of magnetite nanocrystals with surface reactive moieties by one-pot reaction. J. Colloid Interface Sci., v. 311, p. 469–474. 2007.

IMAGE J. Information Image[®] J. Website: Disponível em: < <u>http://rsb.info.nih.gov/ij/</u> > acesso em: 06/12/2013.

J. HUANG, R. J.; WIGENT, J. B. SCHWARTZ, D. Drug-polymer interaction and its significance on the physical stability of nifedipine amorphous dispersion in microparticles of a n ammonio metacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend, Journal of pharmaceutical sciences, 97-1, 251-262 (2008).

JAIN, A. K., THOMAS, N. S., PANCHAGNULA, R. Transdermal drug delivery hydrochloride. I. Effect of terpenes. J. Control. Release. v.1-3, n.79, p.93-101, 2002.

JOHN S. GRUNDY, RAHEEM KHERANI, ROBERT T. FOSTER. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for nifedipine in human plasma utilizing ultraviolet detection. Journal of Chromatography B, v. 654, p. 146-151. 1994.

JORDAN, A., et al.; Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adenocarcinoma cells exposed to ac magnetic fields. In Vitro. Int. J. Hypert., v. 12, p. 705-722. 1996.

Pós – Graduação em Ciência dos Materiais - UNIVASF

KALOGEROPOULOS, N., YANNAKOPOULOU, K., GIOXARI, A., CHIOU, A., MAKRIS, D. P. Polyphenol characterization and encapsulation in b-cyclodextrin of a flavonoid-rich Hypericum perforatum (St John's wort) extract. Food Science and Technology, v. 43, p. 882–889, 2010.

KAWASHIMA, Y. Preface nanoparticulate systems for improved drug delivery. Adv. Drug Delivery Rev., v.1, n.47, p.1-2, 2001.

KHAN, Z.A.; TRIPATHI, R.; MISHRA, B. Floating elementary osmotic pump tablet (FEOPT) for controlled delivery of diethylcarbamazine citrate: a water-soluble drug. AAPS Pharmascitech, v. 12, ed. 4, p. 1312-1323. 2011.

KHODAVERDI, E.; TEKIE. F.S.M.; AMOLI, S.S.; SADEGHI, F. Comparison of plasticizer effect on thrmo-responsive pproperties of eudragit RS films. AAPS Pharmscitech, v. 13, ed. 3, p. 1024-1030. 2012.

KNIGHT, C.G. (Ed.), Liposomes From Physical Structure To Therapeutic Applications, Elsevier, Amsterdam. 1981.

KNOBEL, M.; GOYA, G.F. Ferramentas magnéticas na escala do átomo. Scientific American Brasil, p. 58-66, 2004.

KOHLER, N.; SUN, C.; WANG, J.; ZHANG, M. Methotrexate-modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells. Langmuir, v. 21, p. 8858–8864. 2005.

KORSMEYER, R. W., et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 15, p. 25-35. 1983.

KOZIARA JM, LOCKMAN PR, ALLEN DD, MUMPER RJ. Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors. J Control Release, v. 99, p. 259-69. 2004.

KREUTER J., Nanoparticles, in: J. Kreuter (Ed.), Colloidal Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York, p. 219–342. 1994.

KUMAR, R. Nano and micro particles as controlled drug delivery devices. J Pharm Pharm Sci, 3(2), 234-258. 2000.

KUMARI, A., YADAV, S. K. AND YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanopartciles based drug delivery systems. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 75, p. 1-18. 2010.

LACAVA, Z. G. M.; MORAIS, P. C. Aplicações biomédicas de nanopartículas magnéticas. Parcerias Estratégicas, n. 18, p.73-86. 2004.

87

LAMIM, R. Quitosana e N. carboximetilquitosana: desenvolvimento de biofilmes para aplicações farmacêuticas. 2006.80f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí. 2006.

LANGER, R., New Methods of Drug Delivery, Science, v. 249, p. 1527-1533. 1990.

LIMA, K.M., Rodrigues-Júnior, J. M. Poly-DL-lactide-co-glycolide microspheres as a controlled release antigen delivery system. Braz. J. Med. Biol. Res., v.2, n.32, p.171-180, 1999.

LIN SY, LIAO CM, HSIUE GH. A Reflectance Ftir/Dsc Microspectroscopic Study of the Nonisothermal Kinetics of Anhydride Formation in Eudragit L-100 Films. Polym Degrad Stab, v. 47, p. 299-303. 1995.

M. González; A. Galano; J. Rieumont; T. López; D. Dupeyron and Leon Albaran. Drug-Matrix Interactions in Nanostructured Materials Containing Acetyl Salicylic Acid Using an Enteric Polymer As a Coating. J. Phys. Chem. C., v. 112,p. 20222–20226. 2008.

MA M, ZHANG Y, YU W, SHEN H-Y, ZHANG H-Q, GU N. Preparation and characterization of magnetite nanoparticles coated by amino silane. Colloids Surf A: Physicochem Eng Aspects, v. 212, p. 219–226. 2003.

MAGENHEIM, B AND BENITA, S. Nanoparticle characterization: a comprehensive physicochemical approach. STP Pharma Sciences, v. 1, n. 4, p. 221-241. 1991.

MATHEW, D. S. AND JUANG, R.-S. An overview of the structure and magnetism of spinel ferrite nanoparticles and their synthesis in microemulsions. Chemical Engineering Journal, v. 129, p. 51–65. 2007.

MÓNICA HOMBREIRO PÉREZ, COLETTE ZINUTTI, ALF LAMPRECHT, NATHALIE UBRICH, ALAIN ASTIER, MAURICE HOFFMAN, ROLAND BODMEIER, PHILIPPE MAINCENT. The preparation and evaluation of $poly(\epsilon$ caprolactone) microparticles containing both a lipophilic and a hydrophilic drug. Journal of Controlled Release, v. 65, p. 429–438. 2000.

MORAIS, J. P. M. G. et al.; Magnetic resonance investigation of magneticlabeled bakers yeast Cells. J. Magn. Magn. Mater., v. 2, p. 272-276. 2004.

88

MORALES, J.O.; SU, R.; McCONVILLE, J.T. The influence of recrystallized caffeine on water-swellable polymethacrylate mucoadhesive buccal films. AAPS Pharmascitech, v. 14, ed. 2, p. 475-484. 2013.

MULYE, N. V. AND TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dehydrate matrices. Drug Dev. Ind. Pharm., v. 21, n. 8, p. 943-953. 1995.

MUSTAFIN, R. I. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of eudragit copolymers: a new direction in the design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release. Pharmaceutical Chemistry Journal, v. 45, n. 5, p. 285-295. 2011.

NAMDEV B. SHELKE, TEJRAJ M. AMINABHAVI. Synthesis and characterization of novel poly (sebacic anhydride-co-Pluronic F68/F127) biopolymeric microspheres for the controlled release of nifedipino. International Journal of Pharmaceutics, v. 345, p. 51–58. 2007.

NATASA SKALKO, MARTIN BRANDL, MIRA BECIREVIC-LACAN, JELENA FILIPOVIC-GRCIC, IVAN JALSENJAK. Liposomes with nifedipine and nifedipine-cyclodextrin complex: calorimetrical and plasma stability comparison. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 4, p. 359-366. 1996.

NATIONAL SCIENCE AND TECHNOLOGY COUNCIL (NSTC). The national nanotechnology initiative national nanotechnology initiative/strategic plan. Washington: NSTC, 2004. Disponével em: <u>http://www.nano.gov/NNI Strategic Plan</u> 2004.pdf Acesso em 21/12/2013.

NEIL K. GIBBS, NICOLA J. TRAYNOR, BRIAN E. JOHNSON AND JAMES FERGUSON. In vitro phototoxicity of nifedipine: sequential induction of toxic and non-toxic photoproducts with UVA radiation. J. Photochem. Photobiol. B: Biol., v. 13, p. 275-288. 1992.

NURAN ISIKLAN, MURAT INAL, FATMA KURSUN, GÜLDEN ERCAN. pH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipino. Carbohydrate Polymers, v. 84, p. 933–943. 2011.

OFOEFULE, S. I., OKALI, S. E., CHUKWU, A. Mechanisms behind sustained release matrix tablets prepared with poly(acrylic) acid polymers. Acta Pharm., v. 50, n. 3, p. 229-238. 2000.

OTT, G., SINGH, M., BRIONES, M., SENAWAN, E., UGGOZZOLI, M., O'HAGAN, D.T. J. A cationic sub-micron emulsion (MF59/DOTAP) is an effective delivery system for DNA vaccines. J. Control. Release, v. 1-3, n.79, p.1-5, 2002.

OZAY O, AKCALI A, OTKUN MT, SILAN C, AKTAS N, SAHINER N. P(4-VP) based nanoparticles and composites with dual action as antimicrobial materials. Colloids Surf B Biointerfaces 2010.

PANDEY, S.; JIRWANKAR, P.; MEHTA, S.; PANDIT, S.; TRIPATHI, P.; PATIL, A. Formulation and evaluation of bilayered gastroretentable mucoadhesive patch for stomach-specific drug delivery. Current Drug Delivery, v. 10, ed. 4, p. 374-383. 2013.

PARVEEN S, MITRA M, KRISHNAKUMAR S, SAHOO SK. Enhanced antiproliferative activity of carboplatin-loaded chitosan-alginate nanoparticles in a retinoblastoma cell line. Acta Biomater, v. 6, p. 3120-31. 2010.

PARVEEN, S., MISRA, R., SAHOO, S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, v. 8, p. 147-166. 2012.

PEPPAS, N. A. AND SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 57, n. 2, p. 169-172. 1989.

PEPPAS, N. A. in Hydrogels in Medicine and Pharmacy, CRC Press, Inc.: Boca Raton. 1987.

PEREIRA, D. S. J. Cinética de liberação da efedrina em matrizes de poli(álcool vinilíco). Dissertação (Mestrado em Química), Departamento de Química, Universidade de Coimbra. 2010.

PUISIEUX, F.; BARRAT, G.; COUARRAZE, G.; COUVREUR, P.; DEVISSAGUET, J-P.; DUBERNET, C.; FATTAL, E.; FESSI, H.; VAUTHIER,C.; BENITA, S. Em Polymeric Biomaterials; Dumitriu, S., ed.; Marcel Dekker: New York. cap. 16. 1994.

RITGER, P.L., PEPPAS, N.A. A simple equation for descripition of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. J. control. Release 5, 37-42. 1987.

RÖHM PHARMA. Eudragit® sustained-release formulations for oral dosage forms. Basic info 2/E. Darmstadt, Catálogo. 2003.

RUDGE, S. R.; KURTZ, T. L.; VESSEL, C. R.; CATTERALL, L. G.; WILLIAMSON, D. L. Preparation, characterization, and performance of magnetic ironcarbon composite microparticles for chemotherapy. Biomaterials 21. 2000, 1411-1420.

S.V. DE LIMA AND H.P. DE OLIVEIRA. Composites of Enteric Polymer/Magnetite: Preparation and Application in Release Processes. Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling, v. 1, p. 94-99. 2012.

SAFARIK, I.; PTACKOVA, L.; SAFARIKOVA, M. Magnetic solid-phase extraction of target analytes from large volumes of urine. Eur. Cells Mat., v. 3, n.S2, p. 52. 2002.

SAFARIKOVA, M.; SAFARIK, I. The application of magnetic techniques in biosciences. Magn. Electra. Separ., v. 10, p. 223-252, 2001.

SALOMON, J.L. AND DOELKER, E. Formulation of sustained release tablets. I. Inert matrices. Pharm. Acta Helv., Amsterdam, v. 55, p. 174-182. 1980.

SCHAFFAZICK, S. R., GUTERRES, S.S., FREITAS L.L, POHLMANN, A. R. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. Quim. Nova, v. 26, n. 5, p. 726-737. 2003.

SCHULZ, MARK J., SHANOV, VESSELIN N. Nanomedicine Design of Particles, Sensors, Motors, Implants, Robots, and Devices, artech house. 2009.

SCHWEIGER, C.; PIETZONKA, C.; HEVERHAGEN, J.; KISSEL, T. Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly(ethylene imine)-gpoly(ethylene glycol) for potential biomedical application: synthesis, stability, cytotoxicity and MR imaging. International Journal of Pharmaceutics. 2010.

SIDHU, P.S.; GILKES, R.J.; POSNER, A.M. The synthesis and some properties of Co, Ni, Zn, Cu, Mn and Cd substituted Magnetites, J. Inorg. Nucl. Chem. 40, 429-435. 1978.

SIEPMANN, F., SIEPMANN, M., WALTHER, et al. J. Controlled Release, v. 125, p. 1-15. 2008.

SONVICO, F.; MORNET, S.; VASSEUR, S.; DUBERNET, C.; JAILLARD, D.; DEGROUARD, J. et al. Folate-conjugated iron oxide physicochemical characterization and in vitro experiments. Bioconjugate Chem., v. 16, p. 1181–1188. 2005.

SOPPIMATH K.S., AMINABHAVI T. M., AGNIHOTRI S. A., MALLIKARJUNA N. N., KULKARNI P. V. Effect of Coexcipients on Drug Release and Floating Property of Nifedipine Hollow Microspheres: A Novel Gastro Retentive Drug Delivery System. Journal of Applied Polymer Science, Vol. 100, p. 486–494. 2006.

SOPPIMATH, K. S., AMINABHAVI, T. M., KULKARNI, A. R., RUDZINSKI, W. E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. Journal of Controlled Release, v. 70, p. 1-20. 2001.

SOPPIMATH, K.S., AMINABHAVI, T.M. Ethyl acetate as a dispersing solvent in the production of poly(dl-lactide-co-glycolide) microspheres: effect of process parameters and polymer type. J. Microencapsul. 19, 281–292. 2002.

SOPPIMATH, K.S., KULKARNI, A.R., AMINABHAVI, T.M. Development of hollow microspheres as floating controlled release systems for cardiovascular drugs: preparation and release characteristics. Drug Dev. Ind. Pharm. 27, 507–517. 2001a.

SOPPIMATH, K.S., KULKARNI, A.R., AMINABHAVI, T.M. Encapsulation of antihypertensive drugs in cellulose based matrix microspheres: characterization and release kinetics of microspheres and tableted microspheres. J. Microencapsul. 18, 397– 409. 2001b.

TA, H. T.; DASS, C. R.; DUNSTAN, D. E. Injectable chitosan hydrogels for localized cancer therapy. Journal of Controlled Release, v.126, p.205-216, 2008.

TAVARES, G. F. Nanocompósitos de ouro/polipirrol e fármacos/polímero entéricos: aplicações em sensores de metanol e liberação controlada de droga. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais), Universidade Federal do Vale do São Francisco, Juazeiro - BA. f.122. 2010.

TEJA, A. S; KOH, P. Y. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. Prog. Cryst. Growth Charact. Mater., v. 55, p. 22 - 45. 2009.

THOMAS, S.; CHONG, Y.N.; CHAW, C.S. Preparation and characterization of enteric microparticles by coacervation. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 39, ed. 7, p. 1142-1151. 2013.

TIYABOONCHAI, W. Chitosan nanoparticles: a promising system for drug delivery. Naresuan Univ. J., v. 11, n. 51. 2003.

TOMUTA, I. AND LEUCUTA, S.E. Development and in vitro avaluation of mutiparticulate sustained release carbamazepine formulation. ACTA Polaniae Pharmaceutica, v. 69, ed. 5, p. 951-964. 2012.

VARELAS, et al. Zero order release from biphasic polymer hydrogels. J. Controlled Release, Amsterdam, v. 34, p. 185-192. 1995.

VAUTHLER-HOLTZSCHERER, C.; BENABBOU, S.; SPENLEHAUER, G.; VEILLARD, M.; COUVREUR.; S.T.P. Pharma Sci., v. 1, p. 109. 1991.

VILANOVA, J.C.O., ORÉFICE, R. L., CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros., Polímeros: Ciência e tecnologia, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

WAGNER, J. G. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. J. Pharm. Sci., New York, v. 58, p. 1253-1257. 1969.

WALID A. AL-TURK, IBRAHEEM A. MAJEED, WALLACE J. MURRAY DAVID W. NEWTON AND SADEQ OTHMAN. Some factors affecting the photodecomposition of nifedipino. International Journal of Pharmaceutics, v. 41, p. 227-230. 1988.

WANG, X., YUCEL, T., LU, Q., HU, X., & KAPLAN, D. L. Silk nanospheres and microspheres from silk/pva blend films for drug delivery. Biomaterials, v. 31, p. 1025–1035. 2010.

WANG, Y.C.; LI, P.W.; PENG, Z.; SHE, F.H.; KONG, L.X. Microencapsulation of nanoparticles with enhanced drug loading for pH-sensitive oral drug delivery for the treatment of colon cancer. Journal of Applied Polymer Science, v. 129, ed. 2, p. 714-720. 2013.

YANG, J.; PARK, S.B.; YOON, H.G.; HUH, Y.M.; HAAM, S. Preparation of poly-ecaprolactone nanoparticles containing magnetite for magnetic drug carrier. International Journal of Pharmaceutics, v. 324, p. 185-190. 2006.

YANO, H., HIRAYAMA, F., KAMADA, M., ARIMA, H, UEKAMA, K. J. Colon-specific delivery of prednisolone-appended alpha-cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration. J. Control. Release, v.1-3, n.79, p.103-112, 2002.

ZARONI M, RAMOS DT, MURAKAMI FS, CARVALHO MAS, JANISSEK PR, ANDREAZZA IF, et al. Thermal behavior and interaction studies of theophylline with various excipients. Lat Am J Pharm, v. 27, p. 191-6. 2008.

ZBORIL, R.; MASHLAN, M.; PETRIDIS, D. Iron (III) oxides from thermal processes—synthesis, structural and magnetic properties, Mössbauer spectroscopy characterization, and applications. Chem. Mater., v. 14, p. 969 - 982, 2002.

ZHANG, J.L.; SRIVASTAVA, R.S.; MISRA, R.D.K. Core-shell magnetite nanoparticles surface encapsulated with smart stimuli-responsive polymer: synthesis,

characterization, and LCST of viable drug-targeting delivery system. Langmuir, v. 23, p. 6342–6351. 2007.

ZHANG, Y.; ZHANG, J. Surface modification of monodisperse magnetite nanoparticles for improved intracellular uptake to breast cancer cells J.Colloid Interface Sci., v. 283, p. 352–357. 2005.

CAPÍTULO 8

ANEXO

Produção Científica Decorrente da Dissertação

Artigos

 Santos, T. M. M., Oliveira Junior, P. H., Ribeiro, L. A. A., de Oliveira, H. P. Drug/magnetite - loaded enteric particles: the influence of localized magnetic field on controlled release of nifedipine. Asian Journal Of Biochemical And Pharmaceutical Research, v. 4, ed. 1, p. 63-71. 2014.

Congressos

- Oliveira Junior, P. H., Ribeiro, L. A. A., de Oliveira, H. P. A ação da magnetita na liberação controlada de fármacos. Evento: 65ª Reuniao anual da SBPC - Polo Petrolina e I Workshop sobre convivência com a seca. 2013.
- Oliveira Junior, P. H., Santos, T. M. M., Sampaio, P. A., Ribeiro, L. A. A., de Oliveira, H. P. Síntese e estudo da cinética de liberação de nanocompósitos polímero entérico/magnetita. XXXI ENCONTRO DE FÍSICOS DO NORTE E NORDESTE. 2013.
- Santos, T. M. M., Oliveira Junior, P. H., Sampaio, P. A., Ribeiro, L. A. A., de Oliveira, H. P. Síntese de nanopartículas de eudragit l100 carregadas com nifedipino. XXXI ENCONTRO DE FÍSICOS DO NORTE E NORDESTE. 2013.
- Sampaio, P. A., Santos, T. M. M., Oliveira Junior, P. H., Silva, M. T. A., Silva, Y. M. S., de Oliveira, H. P., Gonsalves, A. A., Ribeiro, L. A. A. Preparo de nanopartículas de Eudragit[®] L100 carregadas com nifedipino. III Semana Farmacêutica do Vale do São Francisco. 2013.