

11º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS

16 a 20 de Outubro de 2011
Campos do Jordão - SP



INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA NA CRISTALINIDADE DE MICROESFERAS POLIMÉRICAS

Cristiane de P. Rezende¹, Kátia M. Novack^{1*}

1 - Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP, Campus Morro do Cruzeiro, ICEB, DEQUI, Ouro Preto – MG

* knovack@iceb.ufop.br

Resumo: Os novos métodos para a administração de drogas se baseiam no encapsulamento dos medicamentos em microesferas. A incorporação de fármacos em microesferas modifica a sua liberação e apresentação ao sistema biológico, trazendo benefícios e eficiência de ação medicamentosa. O presente trabalho aborda a influência da temperatura na cristalinidade das microesferas obtidas a partir do copolímero PMMA-co-PEG (COP) contendo a indometacina inserida na matriz polimérica. As amostras foram caracterizadas por MEV, DSC e XRD, o que permitiu verificar a ocorrência de interações entre a indometacina e o copolímero, avaliar sua estrutura cristalina e relacionar os resultados com sua morfologia. Posteriormente essas microesferas serão utilizadas como dispositivo de liberação de indometacina.

Palavras-chave: *Microesferas poliméricas, indometacina, estrutura cristalina.*

Temperature influence in crystallinity of polymer microspheres

Abstract: Drug delivery technology is evolving through the creation of new techniques of drug delivery effectively. The new methods used in drugs administration are based in microencapsulation process. Microsphere encapsulation modifies drug delivery bringing benefits and efficiency. In this work has been evaluated the influence of temperature in microspheres preparation. Microspheres were obtained by PMMA-co-PEG (COP) copolymer with indometacin inserted in polymer matrix. Samples were characterized by SEM, DSC and XRD. SEM micrographs confirmed the formation of different sizes of microspheres and it was verified that higher temperatures make more crystalline microspheres.

Keywords: *polymer microspheres, indometacin, crystalline structure.*

Introdução

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento notório na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação controlada [1]. Uma das formas mais atuais para liberação controlada está sendo o desenvolvimento de novos materiais poliméricos, que permite o uso de várias técnicas para encapsulamento de muitos compostos em sistemas de multipartículas, como microesferas e microcápsulas, no intuito de proteger, estabilizar, mascarar os sabores indesejáveis ou modificar as propriedades de liberação [2]. Microesferas são micropartículas porosas que promovem a liberação controlada de fármacos [2] e têm a capacidade de modificar certos parâmetros cinéticos e a biodistribuição das moléculas transportadas, o que permite a sua aplicação na área de administração seletiva e controlada de fármacos [3]. Estes estão

distribuídos uniformemente através da matriz polimérica. Vários métodos têm sido usados no preparo das microesferas a partir de diferentes polímeros biodegradáveis. No método de evaporação/extração do solvente ocorre à formação prévia de uma emulsão com posterior eliminação do solvente, dependendo da natureza da fase contínua da emulsão se subdivide em fase aquosa e fase oleosa [4]. O método de separação de fases é um processo não aquoso que utiliza princípios ativos solúveis em água.

Dando continuidade à linha de pesquisa na área de biopolímeros, foi utilizado o copolímero de poli(metacrilato de metila) e polietilenoglicol (COP). Esse copolímero foi sintetizado e caracterizado em trabalhos anteriores [5]. Neste trabalho foi verificada a influência da temperatura na cristalinidade das microesferas poliméricas obtidas a partir do COP, contendo o fármaco na estrutura cristalina. O experimento foi realizado em diferentes condições de temperatura durante o processo de preparação e posteriormente foram feitos estudos morfológicos do material.

Experimental

1- Preparação de microesferas

As microesferas foram preparadas pelo método de evaporação/extração do solvente em fase aquosa. Foi utilizado o álcool polivinílico (PVA) como agente emulsificante, o clorofórmio como solvente e o fármaco encapsulado foi a indometacina. As amostras foram preparadas a partir da seguinte formulação: 1600 mg de copolímero, 800 mg de indometacina (quando presente), 50 mL de solvente (clorofórmio), 960 mg de emulsificante (PVA) e 320 mL de água destilada. As etapas de preparo foram respectivamente: emulsificação, extração e purificação, como descritas a seguir: A etapa de emulsificação foi realizada em dois sistemas paralelos descrito a seguir: *Fase aquosa*: Foi adicionado o emulsificante (PVA) na água já aquecida, sob agitação, até completa dissolução. *Fase orgânica*: Foi solubilizado o copolímero no solvente a quente, sob agitação. Nas amostras com fármaco este também foi solubilizado neste béquer. A fase aquosa foi despejada sobre a fase orgânica, após esta estar completamente solubilizada.

Na etapa de extração do solvente, a emulsão formada foi mantida sob agitação a 500 rpm, nas temperaturas requeridas, por 4 horas. Foram realizados sete experimentos com as seguintes temperaturas: 5, 10, 15, 25, 28, 38, 50°C. Esses experimentos foram codificados como COP(b) e COP(i), sendo respectivamente representadas as microesferas sem a indometacina e com ela. Para diferenciar as diferentes temperaturas foi acrescentada no código a indicação numérica de cada temperatura. Por fim na etapa de purificação, as amostras foram centrifugadas e depois foram

levadas à estufa por 24h na temperatura de 40°C para a completa secagem e recuperação do precipitado.

2- Caracterização das microesferas

2.1- Difração de raios X (XRD): As análises de difração de Raios-X foram realizadas em uma unidade do modelo Shimadzu XRD 6000 equipado com tubo de ferro e um monocromador de grafite. Os exames foram realizados entre 7-70 ° (2 θ) e velocidade de 2°/min⁻¹ (Laboratório de Difração de Raios-X - DEQUI / ICEB/UFOP).

2.2- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC): A análise térmica por DSC foi realizada utilizando uma cápsula de alumínio contendo 3-10mg de amostra e outra cápsula vazia como referência. O aquecimento ocorreu a 20o C/min até 300o C, sob atmosfera de nitrogênio.

2.3- Microscopia eletrônica de varredura (MEV): A partir das imagens do MEV foi analisada a presença de microesferas e avaliada a morfologia delas, bem como as propriedades de sua superfície externa. Para a realização destas análises, as amostras foram colocadas em suportes de alumínio, recobertas com uma camada de ouro para então serem microfotografadas.

Resultados e Discussão

O método evaporação/extração do solvente foi eficaz para a formação das emulsões. Através da tentativa de recuperar as microesferas na etapa de purificação foi verificada uma mudança no aspecto das diferentes amostras, com isso a purificação foi feita através da filtração simples ou centrifugação e posterior secagem na estufa por 24h na temperatura de 40°C. Os experimentos COP(b)5 e COP(i)5 não obtiveram recuperação das microesferas. Sendo assim, pode-se deduzir que na temperatura de 5°C não ocorreu à formação de microesferas ou então essa formação teve um baixo rendimento.

A Fig.1 apresenta os difratogramas obtidos por XRD a partir das microesferas preparadas em diferentes temperaturas. É possível observar que o difratograma obtido na temperatura de 10°C mostra a baixa cristalinidade das microesferas, relacionadas à presença de poucos picos de difração. Em temperaturas mais altas, com exceção da temperatura de 38°C, pode ser verificado um nítido aumento na formação de novos picos de difração, o que indica que o aumento da temperatura causa o surgimento de novas simetrias cristalinas. Pode ser observado que a microesfera obtida na temperatura de 50°C mostra um acentuado aumento na intensidade dos picos. Esse aumento de intensidade sugere uma maior organização das lamelas e também uma possível modificação da espessura das mesmas, o que pode estar relacionada à melhor interação entre as cadeias da

indometacina e do copolímero, indicando também que em temperaturas mais altas ocorre um aumento da cristalinidade das microesferas.

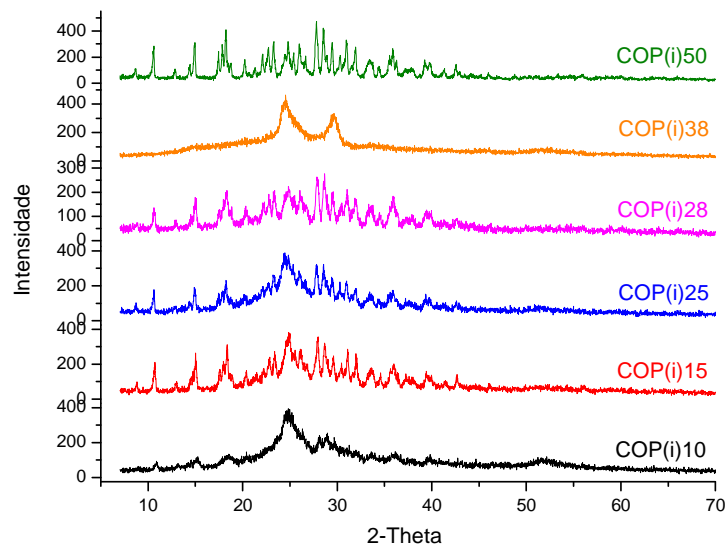


Figura 1- Difratogramas de raios-X das amostras de microesferas obtidas em diferentes temperaturas

As curvas de DSC de algumas das amostras estudadas estão representadas abaixo na Fig. 2.

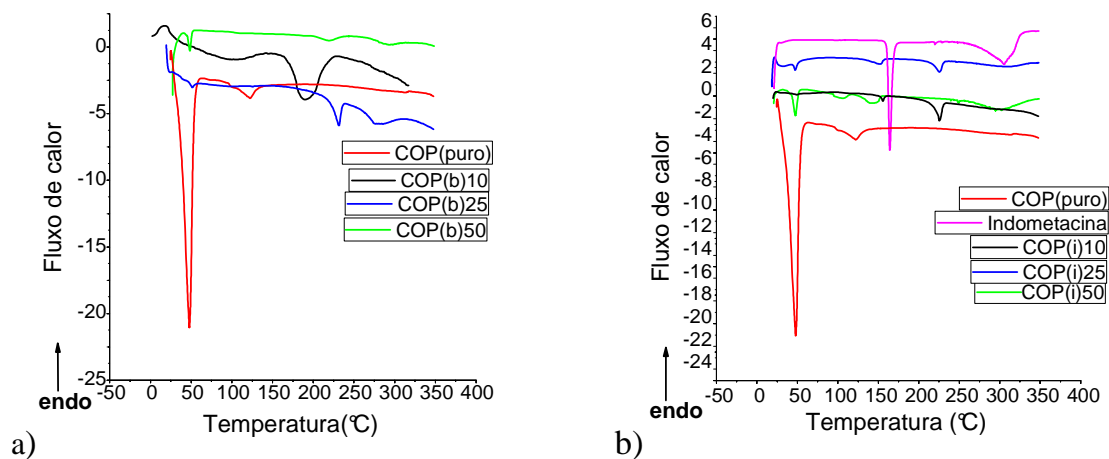


Figura 2- Curvas de DSC: a) Microesferas preparadas sem a indometacina. b) Microesferas preparadas com a indometacina

São apresentadas apenas as curvas das microesferas preparadas nas temperaturas de 10, 25 e 50°C, pois foi verificado que estas temperaturas representam de maneira característica o comportamento térmico das amostras estudadas. De acordo com as análises das curvas de DSC, comparando as amostras de microesferas sem e com o fármaco, pode-se dizer que o deslocamento da temperatura

de transição das amostras de microesferas em temperaturas intermediárias e elevadas (25 e 50°C) confirma a interação do fármaco com o copolímero, pois a T_m passou de 232°C para 225°C (a 25°C). Nas amostras preparadas a 50°C, pode ser observado um deslocamento da T_m para temperaturas mais altas (218°C para 301°C). Esse fato indica que o fármaco interage de maneira efetiva com as cadeias poliméricas. A presença do PVA como emulsificante influenciou o comportamento das microesferas obtidas em temperaturas mais baixas e intermediárias.

As Figs. 3, 4 e 5 mostram, respectivamente, as micrografias das amostras realizadas a temperaturas baixas, intermediárias e altas.

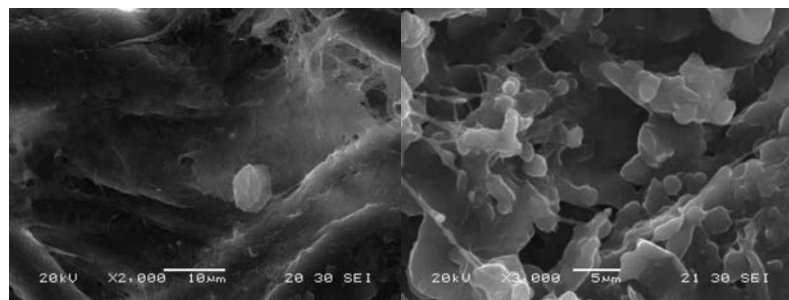


Figura 3- MEV de amostras a baixas temperaturas

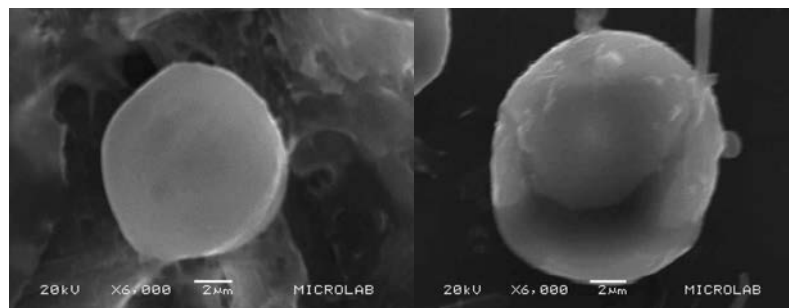


Figura 4- MEV de amostras com temperaturas intermediárias

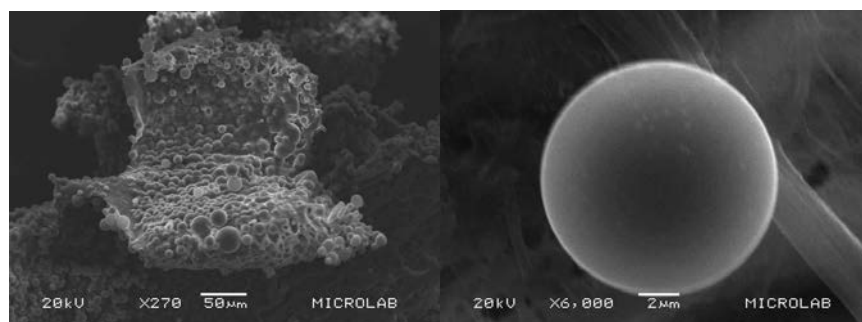


Figura 5- MEV de amostras com altas temperaturas

Todos os experimentos realizados a temperaturas baixas, 10 e 15°C, apresentaram uma baixa eficiência de formação de microesferas, pois estas apareceram em pouca quantidade e com a forma

alterada. Foi observada a ocorrência de uma aglomeração da massa das amostras. Nas amostras COP(b)25 e COP(b)28 foi verificado um rendimento razoável de formação de microesferas, sendo possível observar um contorno nítido das mesmas em alguns casos. Nas micrografias de COP(b)50 e COP(i)50 foram observadas claramente a presença de inúmeras microesferas, confirmando a eficiência destes experimentos, o que está de acordo com resultados encontrados na literatura [6]. Estas microesferas apresentavam um contorno nítido e uma pequena variação dos seus diâmetros quando observada a olho nu.

Conclusões

Foi verificado que em temperaturas mais altas são produzidas microesferas em maior concentração e com contornos mais nítidos. O deslocamento das temperaturas de transição indica uma maior interação entre o fármaco e o copolímero em temperaturas mais altas. As análises de XRD mostram que a temperatura influencia a cristalinidade das microesferas, sugerindo a formação de novas simetrias cristalinas em temperaturas mais altas, o que pode estar relacionada com a maior interação entre as fases observada no DSC.

Agradecimentos

Os autores agradecem à PROPP/UFOP, CNPq e REDEMAT

Referências Bibliográficas

1. T.M.O. Kubo; M.H.A. Santana *Revista Fármacos & Medicamentos*, 42, Leia no Portal Racine - www.racine.com.br.
2. M. Oishi; Y. Nagasaki; K. Kataoka *Functional PEG for drug delivery*. G. S. Kwon, Ed. Polymeric Drug Delivery Systems. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. p. 93-123.
3. R. Jalil, J. R. Nixon *Journal of Microencapsulation*, 1990, 7, 3.
4. A. J. Rajeev; C. T. Rodees; A.M. Railkar; A. Waseem Malick; N. H. Shah *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000, 50.
5. C. P. Champagne; P. Fustier *Current Opinion in Biotechnology*, 2007, 18.
6. K. M. Novack; G. D. Reis In: 18º. Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, Porto de Galinhas, 2008.