



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**MILENA RAISSA BEZERRA PEREIRA**

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE FILMES DE  
ACETATO DE CELULOSE CONTENDO UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO**

**CAMPINA GRANDE**

**2021**

**MILENA RAISSA BEZERRA PEREIRA**

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE FILMES DE  
ACETATO DE CELULOSE CONTENDO UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação  
em Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, em cumprimento à exigência para a  
obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno.

**CAMPINA GRANDE**

**2021**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

P436p Pereira, Milena Raissa Bezerra.

Produção e caracterização físico-química de filmes de acetato de celulose contendo um derivado n-acilidrazônico [manuscrito] / Milena Raissa Bezerra Pereira. - 2021.

41 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Filmes poliméricos. 2. Acetato de celulose. 3. Lesões cutâneas. I. Título

21. ed. CDD 547.7

**MILENA RAISSA BEZERRA PEREIRA**

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE FILMES DE  
ACETATO DE CELULOSE CONTENDO UM DERIVADO N-  
ACILIDRAZÔNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de  
graduação em Farmácia da Universidade  
Estadual da Paraíba, em cumprimento à  
exigência para a obtenção do grau de  
bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Farmácia.

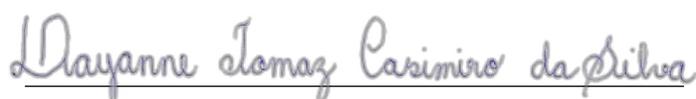
Aprovada em: 29 / 09 /2021.

**BANCA EXAMINADORA**



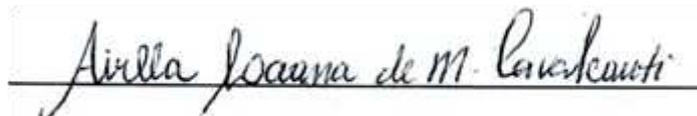
Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profª. Dra. Dayanne Tomaz Cassimiro da Silva

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Dra. Airla Laana de Medeiros Cavalcanti

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Aos meus familiares, que tanto me apoiaram durante toda minha jornada e que o continuam fazendo, que suportaram minhas inúmeras ausências de maneira compreensiva e que enxergaram de forma tão clara o quanto esse tempo era importante para minha formação profissional e pessoal, em especial à minha mãe que, apesar de todas as dificuldades, me ajudou na realização deste sonho com todo amor, apoio e incentivo.

Ao meu orientador, Professor Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, pela amizade e oportunidades que me foram dadas.

Aos professores tive a honra de conhecer, pela contribuição e participação na minha formação profissional.

Aos amigos que fiz durante esta árdua jornada, em especial às minhas amigas Alicia Santos, Mariana Aragão, Thaynara Barboza e Renata Ramos, que me proporcionaram inúmeros momentos de alegria, os quais nunca irei esquecer.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

## RESUMO

As lesões de pele são problemas que frequentemente afetam homens e mulheres de todas as idades. O rompimento do tecido cutâneo em qualquer grau de extensão afeta a funcionalidade do local atingido e, quando não tratado adequadamente, pode comprometer a saúde do indivíduo de maneira a atrapalhar a realização de atividades diárias comuns. Devido a isso, o estudo dos processos que regem a cicatrização tecidual tem sido cada vez mais importante, despertando o interesse das indústrias em desenvolver produtos que auxiliem na regeneração cutânea. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo produzir e caracterizar físico-quimicamente filmes de acetato de celulose contendo um derivado N-acilidrazônico, o fármaco JR-19, para uso como curativo tópico no intuito de melhorar o processo de recuperação do tecido lesionado de maneira eficaz e sem danos ao paciente. Foram produzidos filmes sem o JR19 (FAC) e filmes com o JR-19 (FJR19) utilizando diferentes concentrações de acetato de celulose e de glicerina, os quais foram submetidos a análises morfológicas e físico-químicas. Os filmes desenvolvidos com 1,5% de acetato de celulose apresentaram boas propriedades sensoriais mecânicas como elasticidade e flexibilidade e através das análises por microscopia óptica (MO) e microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi possível visualizar que apresentaram uma superfície lisa e porosa. As análises por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria e sua derivada (TG/DTG) avaliaram o comportamento térmico dos componentes isolados, da mistura física entre eles e dos filmes formados, o que foi também verificado através da espectroscopia na região do infravermelho com transformada de furrier (FTIR). O resultado destas três análises indicou que não ocorreram interações químicas entre os componentes da formulação, o que favorece a viabilidade do desenvolvimento destes sistemas poliméricos. Através da difração de Raios-X (DRX) foi possível verificar uma redução da cristalinidade dos FAC e FJR19 quando comparados ao do acetato puro, sendo o segundo justificado pela formação de uma nova forma cristalina do fármaco após a incorporação do mesmo no sistema. Portanto todos os resultados sugerem que a metodologia adotada para a produção do filme apresentou-se adequada para a finalidade proposta uma vez que foi possível obter filmes com bons aspectos sensoriais mecânicos sem alterações nos componentes da formulação, especialmente o do fármaco JR19.

**Palavras-Chave:** Acetato de celulose. Filmes poliméricos. JR19. Lesões cutâneas.

## ABSTRACT

Skin lesions are problems that often affect men and women of all ages. The disruption of the skin tissue in any degree of extension affects the functionality of the affected area and, when not treated properly, it can compromise the individual's health in a way that hinders the performance of common daily activities. Because of this, the study of the processes that govern tissue healing has been increasingly important, arousing the interest of industries in developing products that assist in skin regeneration. In this sense, the present work aims to produce and physicochemically characterize cellulose acetate films containing an N-acylhydrazonic derivative, the drug JR-19, for use as a topical dressing in order to improve the recovery process of injured tissue from effectively and without harm to the patient. Films without JR19 (FAC) and films with JR19 (FJR19) were produced using different concentrations of cellulose acetate and glycerin, which were submitted to morphological and physicochemical analyses. The films developed with 1.5% cellulose acetate showed good mechanical sensory properties such as elasticity and flexibility and through optical microscopy (OM) and scanning electron microscopy (SEM) analysis it was possible to see that they had a smooth and porous surface. The differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry and its derivative (TG/DTG) analyzes evaluated the thermal behavior of the isolated components, the physical mixture between them and the formed films, which was also verified by infrared spectroscopy with furrier transform (FTIR). The result of these three analyzes indicated that there were no chemical interactions between the components of the formulation, which favors the feasibility of developing these polymeric systems. Through X-ray diffraction (XRD) it was possible to verify a reduction in the crystallinity of FAC and FJR19 when compared to pure acetate, the second being justified by the formation of a new crystalline form of the drug after its incorporation into the system. Therefore, all results suggest that the methodology adopted for the production of the film was adequate for the proposed purpose, since it was possible to obtain films with good mechanical sensory aspects without changes in the formulation components, especially the drug JR19.

**Keywords:** Cellulose acetate. Polymeric films. JR19. Skin Lesions.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Representação ilustrativa da estrutura da pele.....   | 13 |
| <b>Figura 2</b> – Fórmula estrutural do acetato de celulose.....  | 16 |
| <b>Figura 3</b> - Síntese de derivados <i>N</i> - acilidrazonas indólicos, utilizando (i) ácido acético (AcOH) e etanol (EtOH) em temperatura ambiente.....   | 18 |
| <b>Figura 4</b> – Estrutura química do fármaco JR-19. ....  | 18 |
| <b>Figura 5</b> – Fotografia dos filmes de acetato de celulose sem (A) e com o JR-19 (B).....   | 23 |
| <b>Figura 6</b> - Microscopia óptica dos filmes de acetato de celulose (FAC) em aumento de 280x (A) e 1120x (B), e dos filmes contendo o JR19 (FJR19) em aumento de 280x (C) e 1120x em (D) e cristais da JR19 (E). ....    | 24 |
| <b>Figura 7</b> – Microscopia eletrônica de varredura dos filmes de acetato de celulose (FAC) e dos filmes contendo JR19 (FJR19). A - FAC (escala de 50 µm), B - FJR19 (escala de 50 µm), C - FJR19 (escala de 20 µm). .... | 25 |
| <b>Figura 8</b> - Curvas de calorimetria exploratória diferencial das amostras.....   | 27 |
| <b>Figura 9</b> - Curvas de termogravimetria e sua derivada das amostras. ....  | 29 |
| <b>Figura 10</b> - Espectro de FTIR das amostras. ....  | 32 |
| <b>Figura 11</b> - Difratoograma das amostras. ....   | 35 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - Resultados de decomposição térmica e eventos calorimétricos das amostras. .... | 31 |
| <b>Tabela 2</b> - Principais valores de absorvância associados ao acetato de celulose.....       | 32 |
| <b>Tabela 3</b> - Principais valores de absorvância associados a JR19. ....                      | 33 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |   |
|----------|---|
| ACT      | Acetato de celulose   |
| ACT:JR19 | Mistura física polímero/fármaco (1:1) p/p                                 |
| CERTBIO  | Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste    |
| CETENE   | Centro de tecnologias estratégicas do Nordeste                            |
| DRX      | Difratometria de Raios-X  |
| DSC      | Calorimetria Exploratória Diferencial                                     |
| FAC      | Filme de acetato de celulose sem JR19                                     |
| FJR19    | Filme de acetato de celulose com JR19                                     |
| FTIR     | Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier     |
| IFA      | Insumo farmacêutico ativo   |
| LDCPF    | Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos |
| MEV      | Microscopia eletrônica de varredura                                       |
| MO       | Microscopia ótica   |
| TG/DTG   | Termogravimetria e sua derivada   |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2.1 Pele .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>2.2 Lesões cutâneas e cicatrização.....</b>   | <b>13</b> |
| <b>2.3 Sistemas poliméricos carreadores de IFA .....</b>   | <b>15</b> |
| 2.3.1 Acetato de celulose.....   | 16        |
| <b>2.4 Derivados N-acilidrazônicos .....</b>   | <b>17</b> |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3.1 Objetivo geral.....</b>   | <b>19</b> |
| <b>3.2 Objetivos específicos.....</b>  | <b>19</b> |
| <b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>4.1 Material .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>4.2 Métodos .....</b>   | <b>20</b> |
| 4.2.1 Produção dos filmes de celulose com e sem JR-19 .....  | 20        |
| 4.2.2 Caracterização físico-química e morfológica da formulação .....  | 21        |
| 4.2.2.1 Microscopia Óptica (MO) .....  | 21        |
| 4.2.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....   | 21        |
| 4.2.3 Análise térmica .....  | 21        |
| 4.2.3.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....  | 21        |
| 4.2.3.2 Termogravimetria (TG) e sua derivada (DTG) .....   | 21        |
| 4.2.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....                              | 22        |
| 4.2.3.5 Difração de raios-X (DRX) .....  | 22        |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>5.1 Caracterização dos filmes com e sem o JR-19 .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>5.2 Caracterização físico-química e morfológica da formulação .....</b>   | <b>24</b> |
| 5.2.1 Microscopia óptica (MO) .....  | 24        |
| 5.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....   | 25        |
| <b>5.3 Análise térmica .....</b>   | <b>26</b> |
| 5.3.1 Análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria e sua derivada (TG/DTG) ..... | 26        |
| 5.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....                                | 31        |
| 5.3.3 Difração de raios-X (DRX) .....  | 34        |
| <b>6 CONCLUSÕES.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>7 REFÊNCIAS .....</b>   | <b>38</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano alcançando cerca de 16% do peso corporal (COSTA, 2006; PEREIRA, 2014). Por ser o órgão primário de defesa do nosso organismo, a pele está sempre sujeita a constantes agressões que podem gerar graves lesões e incômodo ao indivíduo, devido a isso, sua capacidade de reparação torna-se extremamente importante para a sobrevivência e saúde do paciente, visto que o tratamento inadequado de lesões cutâneas pode propiciar o surgimento de infecções, levando a consequências mais graves e a necessidade do prolongamento do tratamento (NOGUEIRA; KITAMURA; AGUIAR, 2005; BLANES, 2004). Por este motivo, o conhecimento a respeito dos processos que regem a cicatrização tecidual é de extrema relevância, pois desta forma é possível promover intervenções seguras e eficazes no intuito de auxiliar e acelerar o processo de cicatrização a fim de devolver a homeostasia ao organismo e garantir o bem-estar do paciente (SILVA, 2015).

Desde a pré-história, o tratamento de lesões de pele vem sofrendo modificações com o intuito de melhorar seu processo cicatricial, tornando-o cada vez mais rápido e com maior conforto ao paciente. Há relatos do uso de plantas, água e até mesmo lama como uma tentativa de otimizar o processo de recuperação da pele (MARTINS, 2013). A partir do conhecimento da importância da intervenção nos processos de cicatrização, após sua descoberta, o uso dos curativos passou a ser uma das tentativas humanas de proteger a região lesionada e tornou-se um grande segmento nas áreas médica e farmacêutica em virtude de sua função de auxiliar a recuperação da pele e protegê-la do ressecamento e infecções por bactérias (ANDRADE, 1992; CANDIDO, 2001; PANOBIANCO et al., 2010). Contudo, percebeu-se que o uso destes curativos gerava um ambiente anaeróbio que propiciava o surgimento de infecções causadas por diversos patógenos, além de introduzir corpos estranhos no local lesionado gerando inflamação e atrasando a cicatrização (BLANES, 2004).

Devido a estes problemas, como alternativa aos curativos convencionais, os filmes poliméricos surgem como uma estratégia importante para o tratamento de lesões cutâneas, em virtude de serem mais confortáveis e funcionais, já que podem ser removidos mais facilmente se comparado com outros tipos de curativos. Além disso, devido ao fato de serem transparentes, permitem a visualização da ferida sem ser necessário removê-lo, e são capazes de liberar de forma controlada o insumo farmacêutico ativo (IFA) utilizado no tratamento (SOUZA et al., 2013; SCHOEDER et al., 2006). Neste sentido, conforme Edgar (2007), o acetato de celulose ganha espaço e visibilidade em termos de utilização para fins curativos em

vista de suas importantes características como: baixa toxicidade, boa estabilidade, elevada permeação a água, elevada temperatura de transição vítrea e compatibilidade com uma série de agentes ativos. Um destes agentes com boa compatibilidade e que pode ser incorporado neste sistema é o fármaco JR19, um derivado N-acilidrazônico que, segundo Apolinário (2016) apresentou boas propriedades antiinflamatórias e baixa toxicidade, fazendo com que se constitua como uma molécula promissora para incorporação em diferentes formas farmacêuticas, como a exemplo dos filmes poliméricos.

Neste contexto, a proposta deste trabalho é desenvolver e caracterizar filmes poliméricos de acetato de celulose e incorporar o IFA JR19 em sua matriz polimérica, como uma proposta para o tratamento de lesões cutâneas.

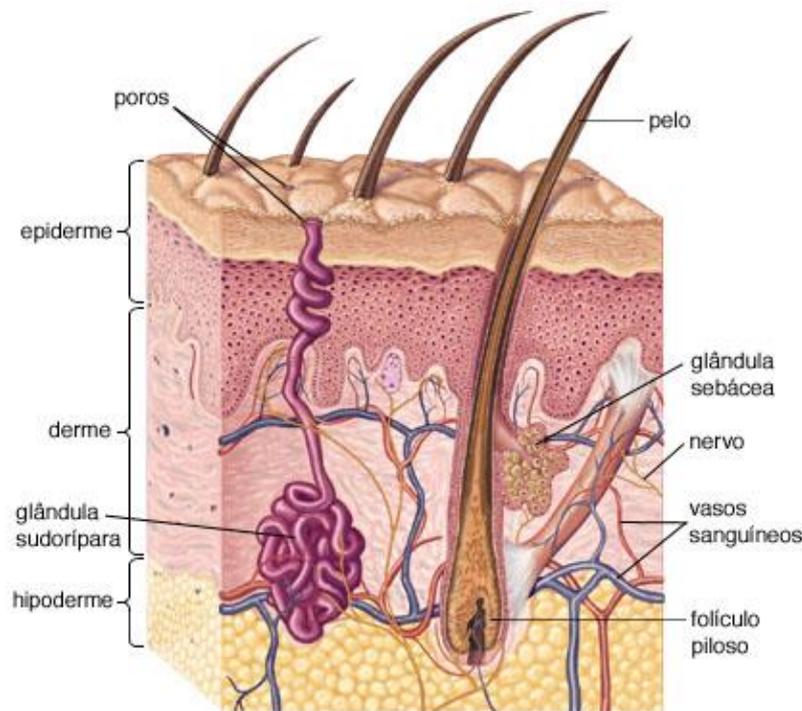
## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano alcançando cerca de 16% do peso corporal (COSTA, 2006; PEREIRA, 2014). Devido a sua extensão, é o órgão com maior contato com o meio externo, estando por este motivo, susceptível a traumas oriundos de diversas origens. É um órgão de relevante importância para a sobrevivência do ser humano, pois desempenha funções como termorregulação, resposta imunológica, barreira contra a perda de água, secreção de resíduos, sensação ao tato e proteção contra a entrada de agentes externos (KOVALSKA, 2019).

Este tecido apresenta um revestimento complexo, semipermeável e heterogêneo, sendo composto histologicamente por três camadas: a epiderme, derme e hipoderme (LEONARDI, 2005), conforme pode ser visualizado na Figura 1. A epiderme é a camada mais superficial da pele e, conseqüentemente, a que está mais susceptível a danos. A segunda camada da pele, a derme, é a porção intermediária do tecido responsável por nutrir a epiderme, nela encontram-se vasos sanguíneos, nervos, as fibras de colágeno e estruturas anexas, como pelos e as glândulas sebáceas e sudoríparas. As glândulas sebáceas secretam sebo, uma substância de caráter oleoso, e as glândulas sudoríparas secretam o suor, substância de caráter aquoso. Tais secreções quando lançadas sobre a pele formam uma eficiente camada de proteção denominada manto hidrolipídico, que protege a pele contra a entrada de agentes externos e contra ressecamento, uma vez que evita ou reduz a evaporação da água, além de ajudar a manter o pH na faixa ideal, contribuindo para a manutenção flora bacteriana normal da pele (COSTA, 2006). E a terceira e mais profunda camada é a hipoderme, nela se localizam os adipócitos, células de gordura que conferem proteção térmica ao corpo e funcionam também como reserva energética (LEONARDI, 2005).

**Figura 1** - Representação ilustrativa da estrutura da pele.



Fonte: (<https://afh.bio.br/sistemas/tegumentar/1.php>).

Algumas características da pele, tais como espessura e aspecto podem variar conforme a região do corpo e a função que desempenha, no entanto para que esta função possa ser cumprida de maneira eficiente é necessário que ela esteja íntegra e com adequado estado de funcionamento (COSTA, 2012). Por ser o órgão primário de defesa do nosso organismo, o tecido cutâneo está sempre sujeito a constantes agressões físicas, químicas e biológicas que podem gerar graves lesões. Por este motivo a capacidade que a pele tem de realizar uma correta reparação tecidual é de grande importância para a saúde e sobrevivência do indivíduo, especialmente nos casos em que o paciente possui condições especiais que podem dificultar o processo tais como estado nutricional e condições sistêmicas como *diabetes mellitus* que podem interferir com o processo de regeneração tornando-o mais lento e propiciando o surgimento de infecções ou o agravamento da lesão (BLANES, 2004; NOGUEIRA et al., 2005).

## 2.2 Lesões cutâneas e cicatrização

Uma lesão cutânea pode ser definida como uma interrupção da continuidade de um tecido corporal, de pequena ou grande extensão, cuja origem pode ser qualquer trauma físico,

químico, mecânico (BLANES, 2004). Quando ocorre a lesão tecidual, o corpo inicia imediatamente os processos de cicatrização, que consistem em perfeita e coordenada cascata de eventos moleculares, bioquímicos e celulares, que trabalham de forma conjunta para que ocorra a completa recuperação tecidual (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007). Desta forma, quando ocorre qualquer injúria ao tecido cutâneo vários mediadores vasoativos e quimiotáticos são acionados, os quais conduzem o processo cicatricial mediante a atração de células inflamatórias para a região lesionada com a finalidade de reestabelecer a homeostasia tecidual, por meio de uma série de estágios complexos, interdependentes e simultâneos (BLANES, 2004).

O conhecimento a respeito dos processos que regem a recuperação da pele é de extrema relevância, pois a partir disso é possível propor intervenções com o intuito de auxiliar e acelerar o processo de cicatrização, devolvendo a homeostasia do organismo e desta forma trazendo de volta o bem-estar do paciente (SILVA, 2015). Para que a pele consiga realizar os processos de cicatrização de forma eficiente e se recuperar do trauma sofrido é imprescindível que a contaminação e o crescimento microbiano no local lesionado sejam evitados. Para isto são adotadas medidas de tratamento no sentido de evitar a contaminação microbiana e auxiliar no processo de cicatrização, fazendo com que estas medidas se constituam como um dos fatores essenciais para a cura do paciente. Por este motivo, ao longo dos anos, vários produtos médicos e farmacêuticos foram desenvolvidos e aperfeiçoados com o intuito de auxiliar no tratamento dos pacientes nestas circunstâncias. Um destes meios é a utilização de curativos, que são definidos, segundo Smaniotto e colaboradores (2010) como um meio terapêutico que consiste na limpeza e aplicação de um material adequado sobre uma lesão a fim de protegê-la e auxiliar na absorção e drenagem de exsudatos, com a finalidade de melhorar as condições do leito dessa ferida.

Desta forma, o uso de um curativo resistente, biodegradável no tempo necessário e que proteja o local de infecções, são essenciais para evolução do tratamento paciente (NERY et al., 2011). Um curativo tópico ideal seria aquele de fácil remoção, que não incomode ao paciente, não exija trocas frequentes, mantenha o leito da ferida com umidade ideal permitindo que as áreas afetadas fiquem protegidas, que auxilie no controle do crescimento microbiano, seja de fácil aplicação e que se adapte às várias partes do corpo do paciente e que apresente boa relação custo/benefício (BOLGIANI; SERRA, 2010; DEALEY, 2001). No entanto, embora atualmente o mercado de produtos hospitalares disponha de uma extensa variedade de curativos, ainda não é possível encontrar um curativo tópico ideal, pois até o presente momento não é possível encontrar todas essas características concentradas em um

único material. Devido a isso, crescentes pesquisas têm sido realizadas a fim de desenvolver novas tecnologias que permitam que cada vez mais os curativos tópicos possam chegar o mais próximo possível da condição ideal (BOLGIANI; SERRA, 2010; NERY et al., 2011).

### **2.3 Sistemas poliméricos carreadores de IFA**

A ação terapêutica promovida por um medicamento não é dependente da ação isolada do IFA que ele veicula, mas também de eventos de diversas complexidades que acontecem desde o momento da administração até a sua chegada ao sítio de ação farmacológica, sendo o sucesso deste processo dependente, em grande parte, da forma farmacêutica e da formulação utilizada. Desta forma, a eficiência de um tratamento farmacológico depende de um conjunto de ações que envolvem várias etapas, mas principalmente a chegada do IFA ao sítio de ação e sua permanência naquele local por tempo suficiente para que ocorram as interações necessárias ao desencadeamento da ação farmacológica, sendo estas ações intimamente afetadas pela via e forma de administração do IFA e também pela sua velocidade de liberação (PANDIT, 2008).

Os materiais utilizados para o carreamento de IFAs podem, em algum momento, serem reconhecidos pelo organismo como um elemento estranho, fazendo com que o sistema imunológico seja acionado gerando uma resposta inflamatória. Por este motivo, para que o sistema escolhido possa ser utilizado para esta finalidade é necessário que possua características que permitam veicular altas cargas do ativo e que seja biocompatível a fim de evitar um processo inflamatório e um agravamento do quadro clínico do paciente (CUNHA, 2009). Além disso, é importante que seja de fácil administração e remoção, de fácil fabricação e esterilização, que seja confortável para o paciente e de baixo custo (DRURY; MOONEY, 2003).

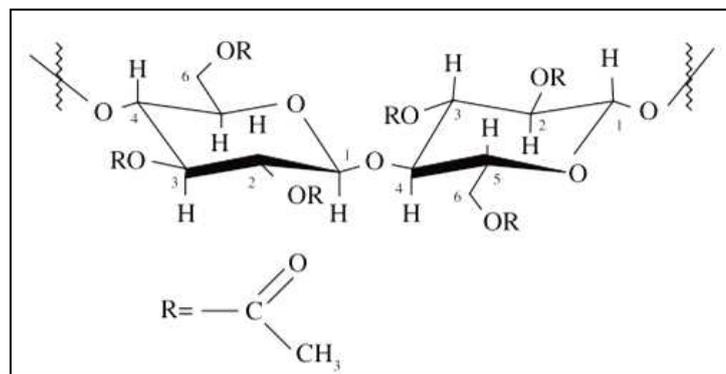
Dentro deste contexto inserem-se os polímeros, uma classe de materiais cujas características permitiram sua aplicação nas mais diversas áreas, incluindo a área médica, dentro da qual foi responsável por avanços significativos para o tratamento de diversas doenças. O conhecimento acerca dos polímeros aliado às ciências farmacêuticas permitiu grande evolução em termos de inovação no desenvolvimento de novos sistemas carreadores de IFAs (OLIVEIRA; LIMA, 2006), uma vez que a biocompatibilidade e biodegradabilidade são duas importantes características inerentes aos polímeros que os tornam matrizes ideais para a incorporação e liberação de ativos (CERCENÁ, 2008).

### 2.3.1 Acetato de celulose

A celulose é um polímero de cadeia longa, classificado como polissacarídeo ou carboidrato, cuja hidrólise completa resulta em glicose. É um componente básico dos tecidos vegetais sendo responsável por conferir rigidez e firmeza às plantas. A celulose encontra-se combinada com outros dois componentes químicos de grande importância, a hemicelulose, que se encontra ligada entre as fibrilas de celulose e a lignina, responsável por dar estruturação aos tecidos vegetais (BIAZUS et al., 2010).

A celulose é um material orgânico, por isso é biodegradável, característica que desperta o interesse das indústrias de alimentos e farmacêuticas. Ela pode ser quimicamente modificada para a produção de uma série de derivados celulósicos acetilados e esterificados, sendo o acetato de celulose o seu derivado de maior importância comercial (SONESSO, 2011). O acetato de celulose está apresentado na Figura 2. Sua produção se dá através substituição dos grupos hidroxila das unidades de glicose por grupos acetila, por meio de uma mistura de ácido acético e anidro acético na presença de um catalisador ácido como ácido sulfúrico e ácido perclórico (CERQUEIRA; FILHO; CARVALHO; VALENTE, 2010; FISCHER; THÜMMLER; VOLKERT; HETTRICH; SCHMIDT, 2008). Através deste processo é possível obter derivados de celulose acetilados com diferentes graus de substituição, resultando em materiais mono, di ou tri-substituídos (MONTEIRO, 2007). A substituição dos grupos hidroxila por grupos acetila altera as propriedades térmicas, solubilidade e biodegradabilidade do material, fazendo com que este material ganhe mais destaque e interesse do que a própria celulose (CERCENÁ, 2008).

**Figura 2** – Fórmula estrutural do acetato de celulose.



Fonte: Cerqueira et. al, 2010.

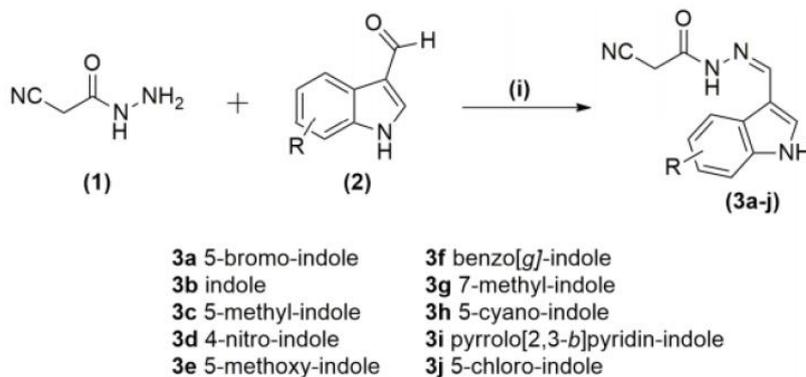
A pesquisa e desenvolvimento de filmes biodegradáveis vêm ocupando um espaço muito importante na sociedade em virtude seu uso potencial no setor alimentício, agrícola e na medicina, a exemplo do uso em sistemas de liberação de IFAs, produção pele artificial e sua utilização dentro do tratamento de cicatrização de ferimentos (MACÊDO et al., 2012; MCGEE; LACH; GROVER; BILOUS, 1993; VILLADIEGO et al., 2005). Neste sentido, conforme Edgar (2007), o acetato de celulose ganha ainda mais espaço em vista de suas importantes características como: baixa toxicidade, boa estabilidade, elevada permeação a água, elevada temperatura de transição vítrea e compatibilidade com uma série de agentes ativos.

#### **2.4 Derivados N-acilidrazônicos**

A química medicinal é uma área que reúne conhecimentos da medicina, biologia e farmácia e cujo objetivo está voltado ao estudo e desenvolvimento de novos fármacos. Por meio dela, inúmeras moléculas são estudadas e aperfeiçoadas a fim de se chegar a um protótipo de fármaco que pode chegar ao mercado e auxiliar no tratamento ou mesmo a cura de doenças (LIMA, 2007).

Os derivados N-acilidrazônicos são uma classe de compostos químicos de origem sintética já conhecidos por possuírem várias propriedades biológicas, como ação antiviral, antiparasitária, antimicrobiana, anticonvulsivante, anti-inflamatória e analgésica (CACHIBA et al., 2012). Todos os compostos desta classe possuem em sua estrutura química uma função hidrazona ou grupo hidrazônico com estrutura geral  $-C=N-NH-$  (REIS et al., 2011). O JR-19 de nomenclatura N'-(1H-indol-3yl) metileno-2-cianoacetohidrazida, é um fármaco derivado N-acilidrazônico (APOLINÁRIO, 2016) obtido através da rota sintética que pode ser visualizada na Figura 3, onde ocorre reação de condensação entre o composto cianoacetohidrazida e diferentes substituintes na região carboxialdeídos 3-indol sob catálise ácida, sendo o produto desta reação o carboxialdeído que por meio de ataque nucleofílico da função hidrazida, resulta na eliminação de água e formação de um N-acilidrazona (MORAES et al., 2018).

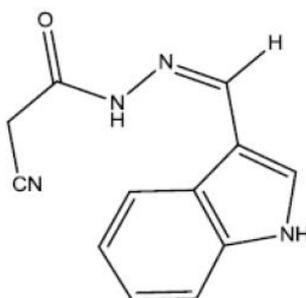
**Figura 3** - Síntese de derivados *N*- acilidrazonas indolicos, utilizando (i) ácido acético (AcOH) e etanol (EtOH) em temperatura ambiente.



Fonte: Adaptado de Moraes et al., 2018.

Este fármaco, cuja estrutura química pode ser visualizada na Figura 4 apresentou, em estudos prévios conduzidos por Apolinário (2016), boas propriedades anti-inflamatórias e baixa toxicidade, revelando-se desta forma como uma molécula promissora para a incorporação em formas farmacêuticas poliméricas, como a exemplo dos filmes de acetato de celulose, possibilitando um tratamento farmacológico direcionado ao local da lesão.

**Figura 4** – Estrutura química do fármaco JR-19.



Fonte: Adaptado por Wanderley et al., 2019.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Produzir e caracterizar filmes de acetato de celulose contendo um derivado N-acilidrazônico, o fármaco JR-19.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Os objetivos específicos deste projeto são:

- Desenvolver os filmes poliméricos a partir de diferentes concentrações de acetato de celulose;
- Incorporar o IFA JR-19 nos filmes poliméricos;
- Caracterizar físico-quimicamente os filmes desenvolvidos contemplando as técnicas de microscopia óptica, microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier e difratometria de raios-X;

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

Os materiais utilizados para o desenvolvimento deste estudo foram:

- a) Acetato de celulose (Sigma-Aldrich<sup>®</sup>)
- b) Composto JR19 derivado do *N*-acilidrazônico (Laboratório de Síntese e Vetorização Molecular da UEPB).
- c) Acetona P.A (Neon<sup>®</sup>)
- d) Glicerina bi-destilada (Viafarma<sup>®</sup>)
- e) Álcool etílico P.A (Neon<sup>®</sup> e Dinâmica<sup>®</sup>)
- f) Água destilada

### 4.2 Métodos

#### 4.2.1 Produção dos filmes de celulose com e sem JR-19

Para o desenvolvimento dos filmes foi utilizado o método de ‘*casting*’ que é baseado no espalhamento da solução precursora sobre um substrato (geralmente uma placa de vidro). Para a produção dos filmes de acetato de celulose sem o composto JR-19 (FAC) diferentes concentrações de acetato de celulose (0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0% p/p) foram dissolvidas em uma solução de acetona P.A sob agitação em sonda de ultrassom por 2 minutos seguido de 1 minuto em banho de ultrassom. Foi utilizada glicerina bi-destilada nas concentrações de 5%, 10% e 15% como agente plastificante. A solução resultante foi vertida em placas de Petri com diâmetro de 5,5 cm, em um volume de 5 mL para secagem. Para o desenvolvimento dos filmes contendo o composto JR-19 (FJR19), 10 mg do IFA foi dissolvido em 5 mL da solução contendo o acetato de celulose, seguido de agitação em sonda de ultrassom por 2 minutos seguida de 1 minuto em banho de ultrassom, para garantir a total homogeneização do sistema. A escolha da quantidade do fármaco a ser incorporado na formulação se deu através de cálculo utilizando a área da lesão e o peso dos animais, de forma que a forma final fosse proporcional a 20 mg/Kg.

Para ambas as soluções (com e sem o JR-19) a secagem da solução polimérica foi realizada em geladeira com temperatura entre 2 e 8 °C por um período de 4 horas para remoção do solvente.

#### **4.2.2 Caracterização físico-química e morfológica da formulação**

##### *4.2.2.1 Microscopia Óptica (MO)*

A técnica de MO foi realizada em um microscópio óptico digital, modelo KH7700 (Hirox<sup>®</sup>, Tóquio, Japão) de reflexão e transmissão com acessórios 3D e variação de 140X e 3500X, acoplado a uma estação de análise de imagens. As análises foram realizadas no Certbio da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e consistiu em colocar os FAC e FJR19 para observação da sua projeção na tela de análise do microscópio.

##### *4.2.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)*

Os aspectos morfológicos dos FAC e FJR19 foram observados através de microscopia eletrônica de varredura (MEV) de bancada, modelo VEGA3 (TSCAN<sup>®</sup>, Brno, República Checa) com energia fixa de 8 KV. As amostras foram preparadas previamente colocando-as de maneira uniforme em uma fina camada sobre fita de carbono e metalizando-as em ouro com tempo de metalização de 80 segundos e espessura média de 10nm. A metalização foi realizada no Departamento de Química da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE) e a MEV no campus V da UEPB.

#### **4.2.3 Análise térmica**

##### *4.2.3.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)*

As curvas DSC do material foram obtidas em um módulo Calorimétrico Exploratório Diferencial, modelo 8500 (Perkin Elmer<sup>®</sup>, Boston Massachusetts, EUA). Foram utilizadas amostras de  $2,00 \pm 0,05$  mg, acondicionadas em cadinho de alumínio hermeticamente fechados, analisadas na razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , com temperatura de 25-400°C. Utilizou-se atmosfera de nitrogênio, com fluxo de  $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . As análises foram realizadas no Certbio da UEPB.

##### *4.2.3.2 Termogravimetria (TG) e sua derivada (DTG)*

As curvas termogravimétricas foram obtidas em um módulo termogravimétrico TGA 400 (Perkin Elmer<sup>®</sup>, Boston Massachusetts, EUA). Foram utilizadas amostras de  $5,00 \pm 0,05$  mg, acondicionadas em cadinhos de alumina para cada amostra, utilizando uma razão de

aquecimento de  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , com temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$  a  $900^{\circ}\text{C}$ , sob uma atmosfera de nitrogênio, com fluxo de  $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . As análises foram realizadas no Certbio da UEPB.

#### *4.2.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)*

Esta análise foi realizada utilizando um espectrômetro Spectrum TM 400 FT-IR/FT-NIR (Perkin Elmer<sup>®</sup>, Boston, Massachusetts, EUA) com resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , velocidade de varredura de  $0,2\text{ cm}^{-1}$  e varredura de  $4000$  a  $650\text{ cm}^{-1}$ . As análises foram realizadas no Certbio da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

#### *4.2.3.5 Difração de raios-X (DRX)*

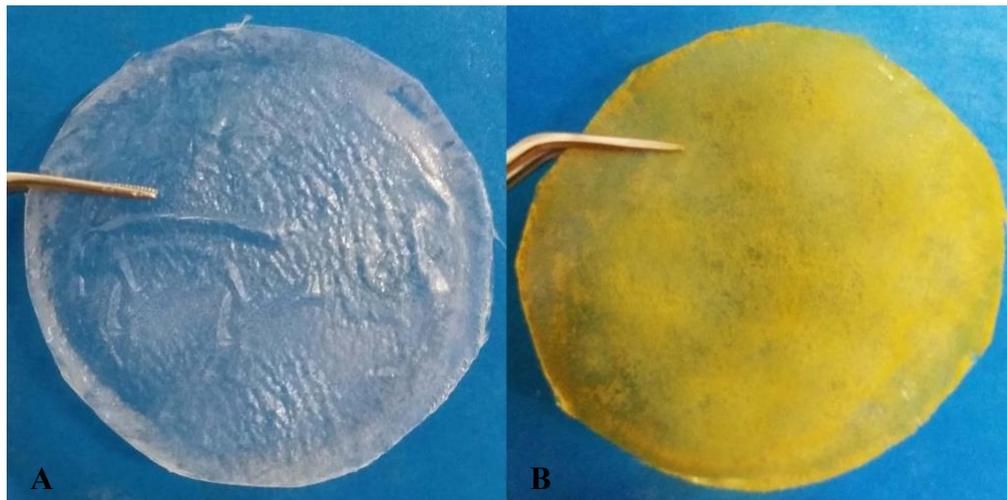
Foi utilizado um Difratorômetro de raios-X, modelo XRD-6000 (Shimadzu<sup>®</sup> Kyoto, Japão) com varredura angular  $5^{\circ}<2\theta<35^{\circ}$ , na montagem de Bragg-Brentano, sistema  $\theta$ - $2\theta$ , utilizando-se radiação de Cu ( $k\alpha_1$ ) com varredura no passo de  $0,02$  ( $2\theta$ ), com intervalo de  $0,6$  segundo para cada amostra. As análises foram realizadas no Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) em Pernambuco.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Caracterização dos filmes com e sem o JR-19

Após a obtenção dos filmes foi possível observar que as membranas formadas a partir de concentrações de acetato de celulose acima de 2% apresentaram propriedades mecânicas e espessura inadequadas para uso como curativo tópico. Na concentração de 0,5% apresentaram-se frágeis e quebradiças. Os filmes obtidos a 1,5% do polímero apresentaram macroscopicamente boa distribuição do IFA e boas propriedades sensoriais mecânicas como elasticidade e flexibilidade. Os FAC apresentaram-se incolor, enquanto os filmes contendo o JR-19 apresentaram coloração alaranjada característica do IFA incorporado na matriz polimérica. A homogeneidade da cor por toda a membrana é indicativo de boa distribuição do IFA por toda a matriz polimérica (Figura 5).

**Figura 5** – Fotografia dos filmes de acetato de celulose sem (A) e com o JR-19 (B).



**Fonte:** dados da pesquisa.

Para a obtenção de filmes com boas propriedades mecânicas e sensoriais é necessário o uso de substâncias chamadas plastificantes. Em geral, os plastificantes são substâncias líquidas incolores e inodoras, relativamente não voláteis e que exibem baixa solubilidade em água. A quantidade e o tipo de agente plastificante selecionado para compor a formulação são escolhidos tomando como base as características necessárias para a função a que se destina (REIS, 2019). No caso dos filmes produzidos para este estudo foi escolhido 10% de glicerol. A adição dos plastificantes nestes sistemas são extremamente úteis, pois eles atuam reduzindo a intensidade da ligação entre os polímeros. Ao diminuir estas forças, o plastificante reduz a

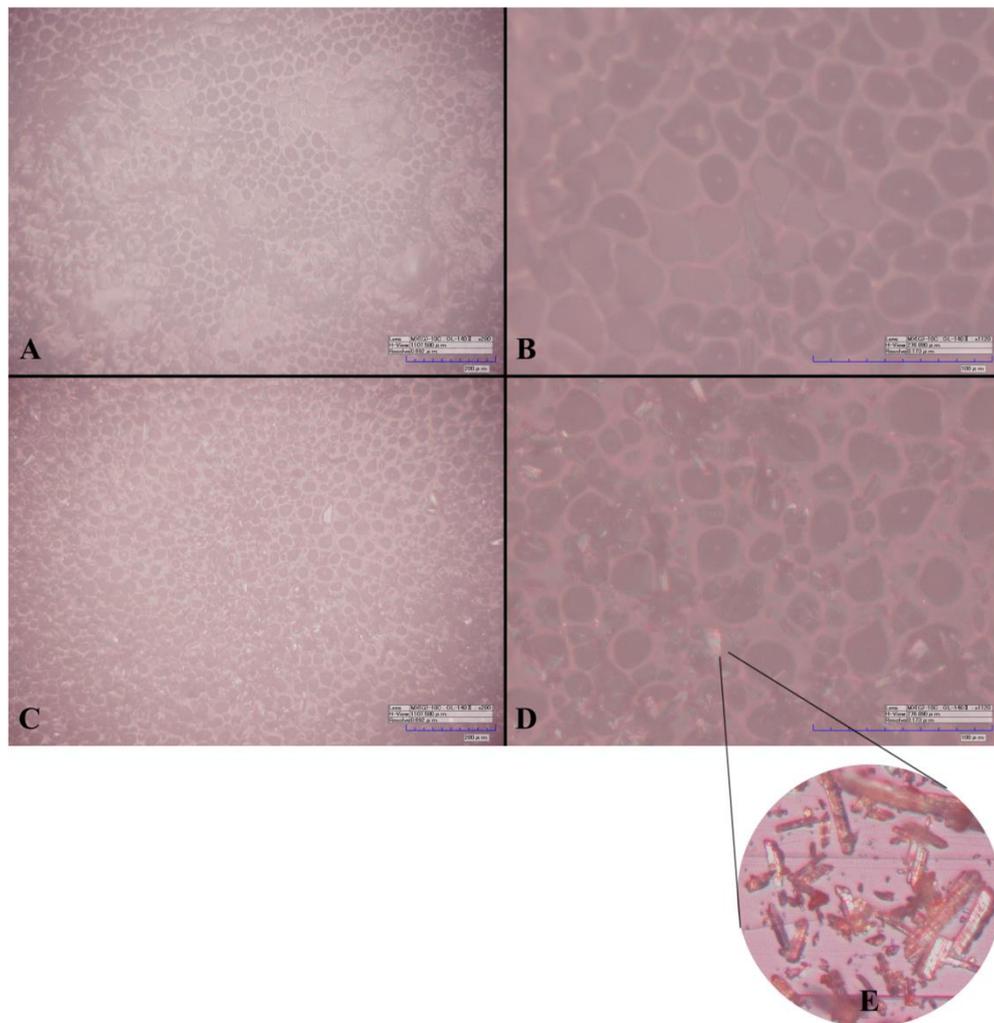
atração intermolecular da rede polimérica e desta forma, promove um aumento da flexibilidade e interferências nas condições de processamento e propriedades do produto final, tais como dureza, temperatura de amolecimento, flexibilidade, dentre outras. Além do efeito plastificante, eles também desempenham um papel importante na modulação dos perfis de liberação de medicamentos (KHATRI, 2018; TANAKA; IWATA, 2017).

## 5.2 Caracterização físico-química e morfológica da formulação

### 5.2.1 Microscopia óptica (MO)

A análise por MO foi realizada com o objetivo de avaliar a estrutura superficial dos FAC e FJR19. As micrografias são apresentadas na Figura 6.

**Figura 6** - Microscopia óptica dos filmes de acetato de celulose (FAC) em aumento de 280x (A) e 1120x (B), e dos filmes contendo o JR19 (FJR19) em aumento de 280x (C) e 1120x em (D) e cristais da JR19 (E).



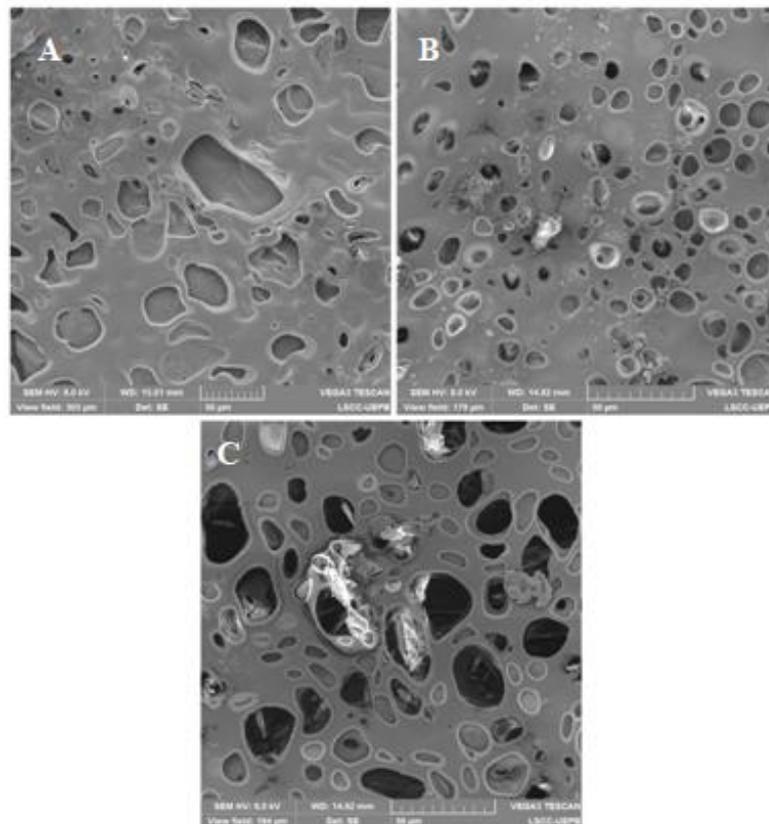
Fonte: dados da pesquisa.

Análise das micrografias de ambos os filmes evidencia a presença de pequenos orifícios arredondados distribuídos homogeneamente por toda a matriz polimérica. Diferença entre os FAC e FJR19 só é percebida a partir da análise das imagens obtidas com aumento 1.120 vezes, por meio da qual é possível visualizar a presença de cristais cilíndricos dispersos por todo o filme contendo JR-19. Tais cristais observados na micrografia assemelham-se aos cristais do IFA JR-19, que estão evidenciados na imagem E da Figura 4. A ausência destes cristais no FAC, associado à presença destes nos FJR19 evidenciam a incorporação do IFA nos filmes poliméricos.

### 5.2.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise por MEV nos permite uma observação mais aprofundada da estrutura superficial dos filmes. A Figura 7 apresenta a micrografias dos FAC e FJR19.

**Figura 7** – Microscopia eletrônica de varredura dos filmes de acetato de celulose (FAC) e dos filmes contendo JR19 (FJR19). A - FAC (escala de 50  $\mu\text{m}$ ), B - FJR19 (escala de 50  $\mu\text{m}$ ), C - FJR19 (escala de 20  $\mu\text{m}$ ).



**Fonte:** dados da pesquisa.

Por meio da observação das imagens obtidas na análise é possível perceber que ambos os filmes apresentam uma superfície lisa com presença de poros. Também é possível

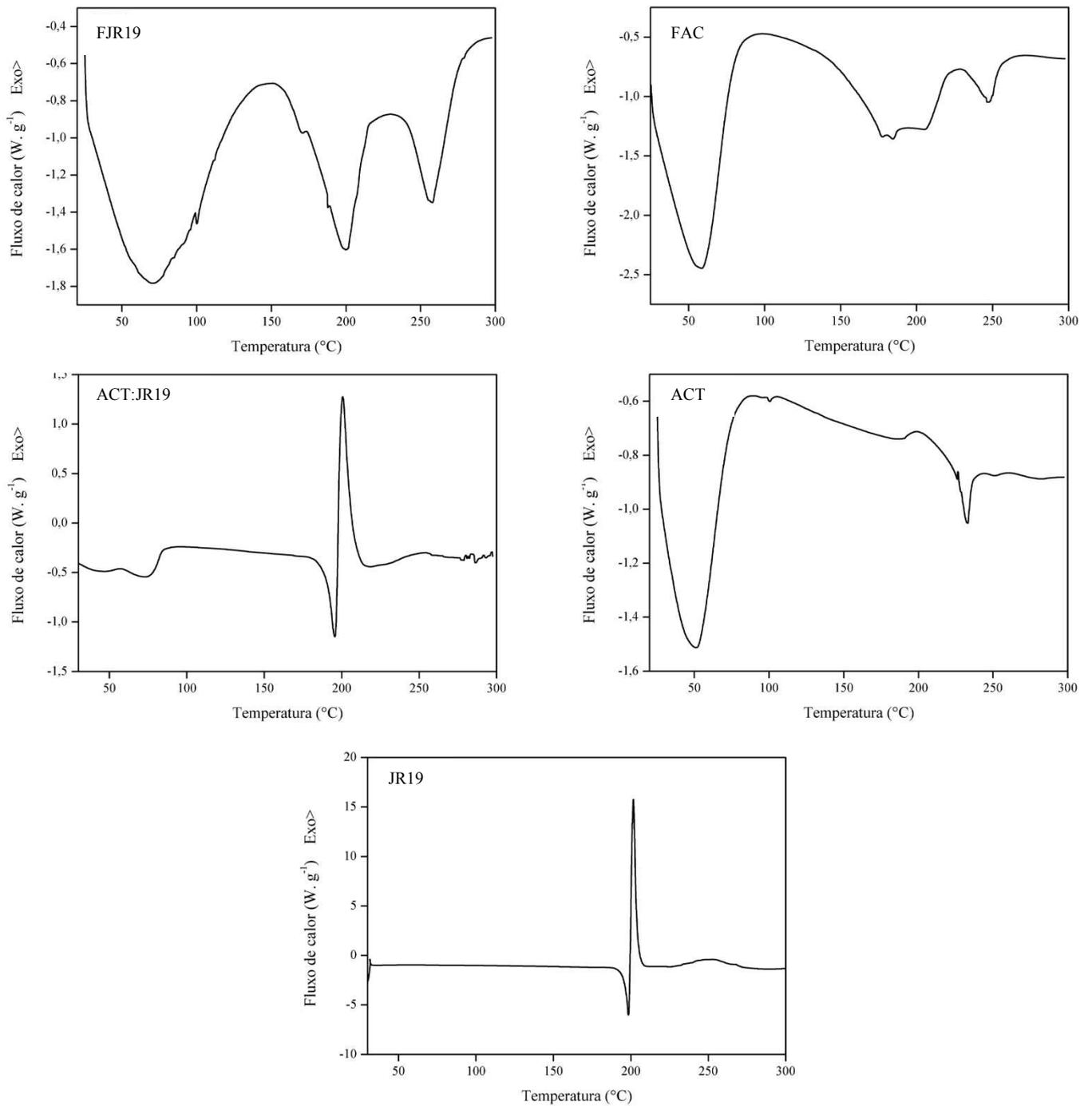
visualizar nas imagens B e C os cristais semelhantes aos característicos da JR19 que também foram observados na análise por MO. Tais achados corroboram com os que foram obtidos por Wanderley (2019) nos quais foi possível observar a presença de JR19 nos filmes de quitosana. A imagem C da micrografia evidencia de forma mais nítida a presença de cristais do IFA JR19, visualizado dentro de um poro da membrana.

Segundo a literatura relata, a existência de poros na membrana é resultado da presença do glicerol na formulação, que atua como agente plastificante, sendo a formação dos poros resultado da interação do glicerol com as cadeias poliméricas do acetato de celulose, aumentando o espaço livre entre as cadeias e diminuindo a densidade entre suas moléculas (MELO, 2015; REIS, 2019).

### **5.3 Análise térmica**

#### ***5.3.1 Análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria e sua derivada (TG/DTG)***

O emprego das análises por DSC e TG/DTG permite avaliar o comportamento térmico dos componentes individuais da formulação, da mistura entre eles e da formulação final, através do qual torna-se possível prever a existência ou não de interações entre o polímero e o IFA que podem vir a inviabilizar o desenvolvimento do sistema. Nas Figuras 8 e 9 podemos observar as curvas de DSC e TG/DTG das amostras, respectivamente.

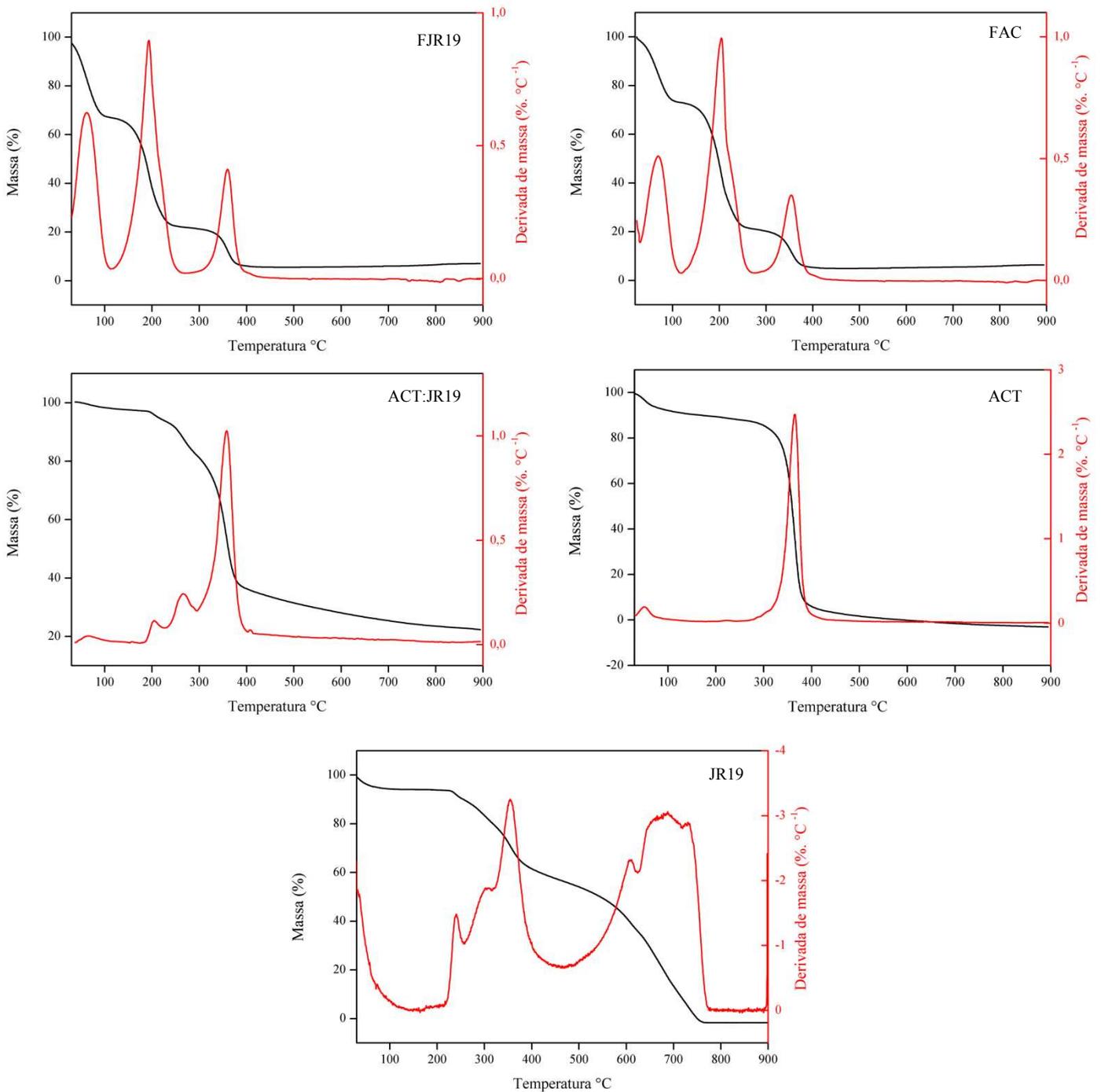
**Figura 8 -** Curvas de calorimetria exploratória diferencial das amostras.

Fonte: dados da pesquisa

Nos espectros do DSC obtidos para a JR19 é possível visualizar três picos, sendo um endotérmico em  $T_{\text{pico}} = 198,40 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 41,92 \text{ J g}^{-1}$  representando a temperatura de fusão do IFA e dois exotérmicos em  $T_{\text{pico}} = 201,64 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 159,4 \text{ J g}^{-1}$ ;  $253,11 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 59,88 \text{ J g}^{-1}$ . Para o ACT foram observados dois picos endotérmicos, o primeiro em  $T_{\text{pico}} = 51,05 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 185,04 \text{ J g}^{-1}$  representando a dessorção de água e o segundo em  $T_{\text{pico}} = 233,00 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 6,322 \text{ J g}^{-1}$  referente à temperatura de fusão, ambos característicos do polímero. Para a mistura física (ACT + JR19) o espectro apresentou dois picos endotérmicos, o primeiro em  $T_{\text{pico}} = 75,05 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 18,94 \text{ J g}^{-1}$  que corresponde à dessorção de água do polímero e o segundo em  $T_{\text{pico}} = 195,61 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 33,22 \text{ J g}^{-1}$  característico da JR19, além de um terceiro pico exotérmico em  $T_{\text{pico}} = 200,67 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 55,02 \text{ J g}^{-1}$ , demonstrando que não houve alteração nos picos característicos da temperatura de fusão da molécula do IFA.

O FAC apresentou perfil térmico semelhante ao observado no espectro obtido para o ACT, no qual pode ser observado dois picos endotérmicos um em  $T_{\text{pico}} = 59,09 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 347,2 \text{ J g}^{-1}$  e outro em  $T_{\text{pico}} = 247,66 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 25,92 \text{ J g}^{-1}$  demonstrando maior resistência térmica dos filmes em relação à dessorção de umidade residual e ao ponto de fusão. Para o FJR19 a presença de um pico em  $T_{\text{pico}} = 200,04 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 86,50 \text{ J g}^{-1}$  associado ao ponto de fusão do IFA demonstra que não houve alteração significativa na temperatura de fusão da molécula ativa após a incorporação no sistema, e outro em  $T_{\text{pico}} = 257,87 \text{ }^\circ\text{C}$  e  $\Delta H = 47,16 \text{ J g}^{-1}$  indica um aumento na temperatura em que o filme se funde. Os resultados obtidos indicam que não houve interação química entre os componentes analisados.

**Figura 9 -** Curvas de termogravimetria e sua derivada das amostras.



**Fonte:** Dados da pesquisa

A curva de termogravimetria para a JR19 demonstram que ocorreram quatro etapas de perda de massa, a primeira em 30-140,71 °C,  $\Delta m = 5,97\%$ , a segunda em 140,71-253,74 °C,  $\Delta m = 3,81\%$ , a terceira em 253,74-462,4 °C,  $\Delta m = 33,51\%$ , e a quarta em 462,4-748,3 °C,  $\Delta m = 56,30\%$ . Para o ACT é possível visualizar duas etapas de perda de massa, a

primeira em 30,66-151,66 °C,  $\Delta m = 9,216\%$  característica da perda de materiais voláteis adsorvidos no polímero ou água residual, e o segundo em 256,59-441,86 °C com  $\Delta m = 84,4\%$  que a literatura descreve como sendo resultado da decomposição térmica das cadeias de polímeros devido à perda dos grupos acetila presentes na estrutura seguido da cisão da cadeia polimérica e carbonização (SILVA, 2005; SENNA; MENEZES; BOTARO, 2013). Para a mistura física ACT+JR19 notou-se a presença de quatro etapas de perda de massa (39,17-110,07 °C,  $\Delta m = 2,097\%$ ; 110,07-228,23 °C,  $\Delta m = 3,545\%$ ; 228,23-295,34 °C,  $\Delta m = 11,76\%$  e 295,34-424,85 °C,  $\Delta m = 47,08\%$ ), onde observa-se que a perda de massa ocorreu de forma predominante e semelhante aos eventos característicos do polímero como discutido acima.

Os filmes formados com e sem a incorporação do JR19 apresentaram perfis termogravimétricos semelhantes. O FAC apresentou três etapas de perda de massa (30,66-117,63 °C,  $\Delta m = 25,32\%$ ; 117,63-269,82 °C,  $\Delta m = 51,81\%$ ; 284,95-413,51 °C,  $\Delta m = 15,62\%$ ), assim como o JR19 (29,72-114,79 °C,  $\Delta m = 30,73\%$ ; 114,79-272,66 °C,  $\Delta m = 45,05\%$ , 272,66-432,41 °C,  $\Delta m = 16,26\%$ ). Analisando os valores obtidos é possível perceber que a primeira etapa de perda de massa é caracterizada pela perda acentuada dos componentes voláteis que compõe a estrutura dos filmes, característica que se torna nítida quando comparada ao espectro para pó do polímero isolado, resultado que é justificado pela perda de água adsorvida e pela quantidade de componentes voláteis que estão presentes na formulação, como é o caso da acetona (FERREIRA, 2019).

O segundo evento, com maior percentual de perda de massa, está relacionado com as etapas de cisão das cadeias poliméricas que ocorrem de forma gradativa com o aumento da temperatura, simultaneamente a este processo ocorre também a degradação do glicerol. Na terceira etapa ocorre a carbonização e decomposição das cadeias do polímero. Tais resultados obtidos corroboram com os estudos conduzidos por Melo (2015) que demonstraram que a presença de glicerol nas formulações acelera a perda de massa dos filmes de acetato de celulose por induzir a decomposição em temperaturas menores quando comparadas aos filmes de ACT puro. A tabela 1 expressa os resultados de decomposição térmica e eventos calorimétricos das amostras.

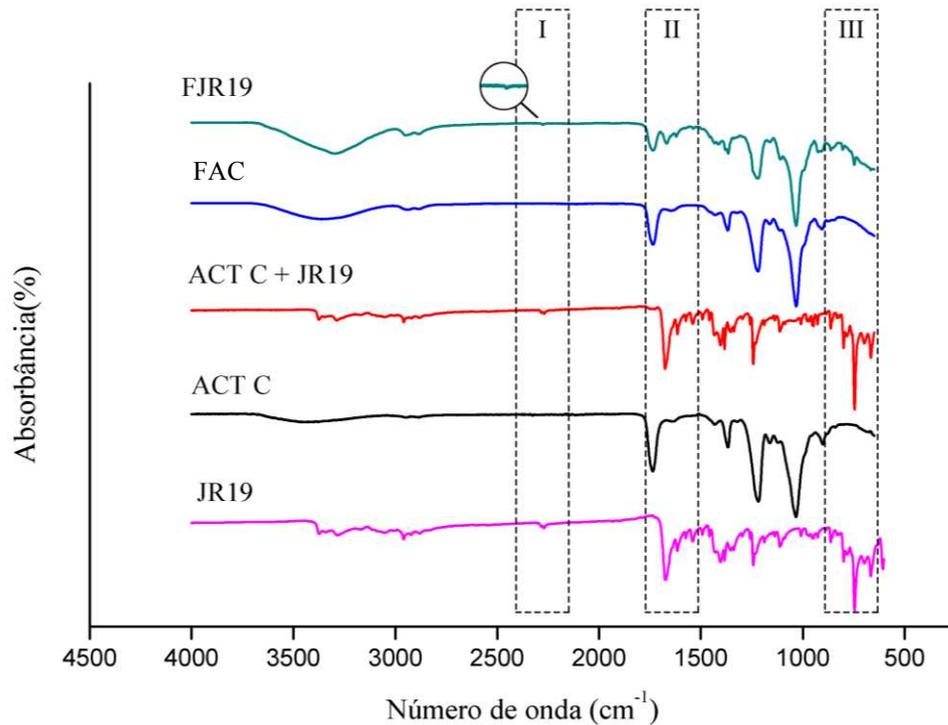
**Tabela 1** - Resultados de decomposição térmica e eventos calorimétricos das amostras.

| Amostras        | DSC     |                        |                                 | TG     |                           |           |
|-----------------|---------|------------------------|---------------------------------|--------|---------------------------|-----------|
|                 | Eventos | T <sub>pico</sub> (°C) | $\Delta H$ (J g <sup>-1</sup> ) | Etapas | Faixa de temperatura (°C) | Massa (%) |
| <b>JR19</b>     | 1       | 198,40                 | 41,92                           | 1      | 30,00-140,71              | 5,97      |
|                 | 2       | 201,64                 | 159,40                          | 2      | 140,71-253,74             | 3,81      |
|                 | 3       | 253,11                 | 59,88                           | 3      | 253,74-462,40             | 33,51     |
|                 | 4       |                        |                                 | 4      | 462,40-748,31             | 56,3      |
| <b>ACT</b>      | 1       | 51,05                  | 185,4                           | 1      | 30,66-151,66              | 9,216     |
|                 | 2       | 233,00                 | 6,322                           | 2      | 256,59-441,86             | 84,40     |
| <b>ACT:JR19</b> | 1       | 75,05                  | 18,94                           | 1      | 39,17-110,07              | 2,097     |
|                 | 2       | 195,61                 | 33,22                           | 2      | 110,07-228,23             | 3,545     |
|                 | 3       | 200,67                 | 55,02                           | 3      | 228,23-295,34             | 11,76     |
|                 | 4       |                        |                                 | 4      | 295,34-424,85             | 47,08     |
| <b>FAC</b>      | 1       | 59,09                  | 347,2                           | 1      | 30,66-117,63              | 25,32     |
|                 | 2       | 247,66                 | 25,92                           | 2      | 117,63-269,82             | 51,81     |
|                 |         |                        |                                 | 3      | 284,95-413,51             | 15,62     |
| <b>FJR19</b>    | 1       | 71,34                  | 349,6                           | 1      | 29,72-114,79              | 30,73     |
|                 | 2       | 200,04                 | 86,50                           | 2      | 114,79-272,66             | 45,05     |
|                 | 3       | 257,87                 | 47,16                           | 3      | 272,66-432,41             | 16,26     |

**Fonte:** dados da pesquisa.

### 5.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A técnica do FTIR foi utilizada para caracterização dos grupos funcionais dos compostos e para verificar possíveis interações químicas entre a molécula ativa e os componentes do filme. Na Figura 10 é possível visualizar as principais bandas observadas nos espectros de FTIR.

**Figura 10** - Espectro de FTIR das amostras.

**Fonte:** dados da pesquisa.

As tabelas 2 e 3 expressam as principais bandas de absorção das amostras no FTIR para o polímero e o IFA, respectivamente, demonstrando as atribuições de cada uma.

**Tabela 2** - Principais valores de absorbância associados ao acetato de celulose.

| Posição (cm <sup>-1</sup> ) | Atribuições                             |
|-----------------------------|---|
| 3480                        | Estiramento O-H                         |
| 2940                        | Estiramento assimétrico CH <sub>3</sub> |
| 1730                        | Estiramento de carbonila de éster       |
| 1635                        | Deformação da água                      |
| 1430                        | Deformação assimétrica CH <sub>2</sub>  |
| 1360                        | Deformação assimétrica CH <sub>3</sub>  |
| 1230                        | Estiramento C-O-O de acetato            |
| 1030                        | Estiramento C-O                         |
| 890                         | Estiramento da ligação glicosídica      |

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Em 3480 cm<sup>-1</sup> é possível observar bandas de baixa intensidade característica do estiramento O-H das unidades monoméricas do acetato de celulose, por este apresentar-se

como diacetato (informação fornecida pela Sigma-Aldrich®), indicando a presença de água adsorvida nas estruturas, o que corrobora com a absorção em aproximadamente  $1635\text{ cm}^{-1}$  característica da deformação angular das moléculas de água. Em aproximadamente  $2940\text{ cm}^{-1}$  é possível visualizar um pico de absorção característico de estiramento  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  e de bandas  $\text{C=O}$  em  $1730\text{ cm}^{-1}$  representando a carbonila de ester do acetato de celulose. Em  $1230\text{ cm}^{-1}$  o espectro apresenta bandas de absorção associadas ao estiramento da ligação  $\text{C-O}$  do éster. Absorções observadas em  $1430\text{ cm}^{-1}$  e  $1360\text{ cm}^{-1}$  estão relacionadas à ligação simétrica  $\text{CH}_2$  e à ligação assimétrica  $\text{CH}_3$ , respectivamente, indicando a presença do polímero acetilado. Por fim, o espectro evidencia bandas em  $1030$  e  $890\text{ cm}^{-1}$  características de material celulósico, relacionados à ligação  $\text{C-O}$  da cadeia celulósica e ao estiramento da ligação glicosídica entre as unidades de glicose contituíntes da celobiose. O perfil do FTIR do acetato de celulose foi mantido para os FAC e FJR19.

**Tabela 3** - Principais valores de absorbância associados a JR19.

| Posição ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Atribuições   |
|------------------------------|---|
| 3280                         | Estiramento N-H                                     |
| 2959                         | Estiramento C-H                                     |
| 2264                         | Estiramento da nitrila ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) |
| 1667                         | Deformação axial $\text{C=O}$ de amida              |
| 741                          | Anel aromático do grupo indol                       |

Fonte: Dados da pesquisa.

Para o JR19 foram visualizadas bandas de absorção conforme pode ser visualizado na tabela 3. O espectro para o JR19 apresenta banda de absorção característica do grupo funcional presente na molécula ativa, o estiramento nitrila ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) cuja absorbância variou entre  $2279$  a  $2264\text{ cm}^{-1}$ , como o que foi também observado nos trabalhos de Moraes et al. (2018) e Pandey, Khan e Saxena (2017). Este mesmo pico de absorção pode ser observado para a amostra isolada de JR19, para a mistura física e, com menor intensidade, no filme contendo o IFA, sugerindo a existência de uma interação entre o polímero e a molécula, como demonstrado por Wanderley et al., (2019) em seus resultados de incorporação da JR19 em filmes de quitosana. Na região entre  $1667$  e  $1636\text{ cm}^{-1}$  notam-se absorções correspondentes à deformação axial de  $\text{C=O}$  de amida, a qual apresentou maior intensidade na amostra isolada da JR19, aparecendo também na mistura física e, em menor intensidade, no filme com o IFA

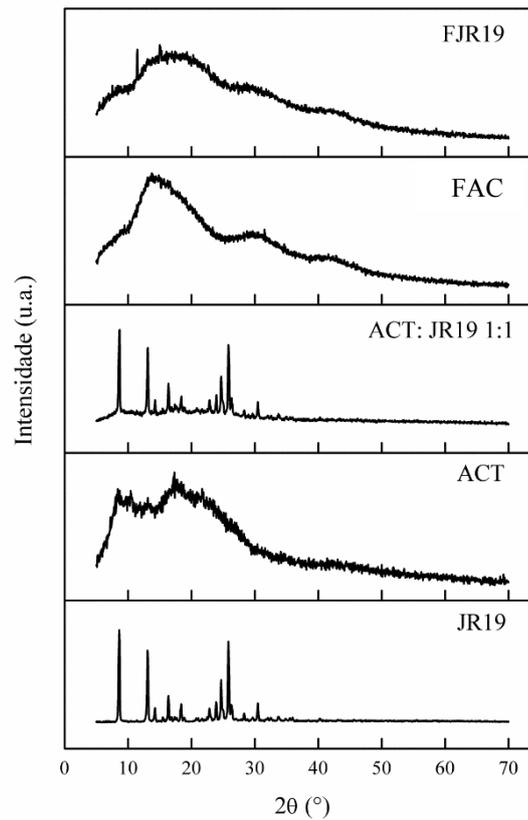
incorporado. Este evento pode ser justificado pela influência do polímero no IFA durante o processo de formação do filme (WANDERLEY et al., 2019).

Na porção do espectro que compreende a região entre 749 a 741  $\text{cm}^{-1}$  foi possível verificar uma banda de absorvância de deformação angular de quatro hidrogênios adjacentes (anéis aromáticos orto-substituídos), o que corresponde ao anel aromático do grupo indol, sendo o mesmo observado na mistura física e, em menor intensidade nos filmes com a presença do IFA. A supressão de bandas da JR19 no FTIR é indicio de uma possível formação de complexo entre o acetato de celulose e o IFA, que segundo Wojnarowska et al. (2010), se dá através de ligações não covalentes como pontes de hidrogênio e força de Van der Waals.

### **5.3.3 Difração de raios-X (DRX)**

O DRX é uma técnica utilizada para avaliar o grau de cristalinidade de um composto. Nesta técnica, os Raios-X emitidos pelo equipamento interagem com a amostra em análise gerando padrões de difração que caracterizam o material, desta forma, amostras cristalinas são capazes de gerar um espectro caracterizado pela presença de picos estreitos e pontiagudos, sendo que, quanto mais estruturas cristalinas tridimensionais estiverem presentes no amostra, mais intensos serão os picos. No caso dos materiais amorfos, estes aparecerão no espectro na forma de picos com “halos” mais largos, sendo o tamanho dependente da quantidade de material amorfo presente na amostra analisada (THAKRAL et al., 2018).

A Figura 9 reúne os difratogramas dos diferentes compostos analisados. Observando o difratograma da JR19 é possível perceber que este exibiu reflexões em 8,54°, 12,80°, 14,09°, 16,08°, 18,19°, 22,65°, 23,59°, 24,53°, 25,70°, 28,16° e 30,27°  $2\theta$  com picos estreitos e pontiagudos, característicos de material cristalino. O mesmo padrão de reflexão pode ser visualizado no difratograma da mistura física (JR19:ACT), onde é possível perceber a presença de picos semelhantes aos que foram encontrados para o IFA, porém com menor intensidade.

**Figura 11** - Difratoograma das amostras.

Fonte: dados da pesquisa.

No caso do difratograma do acetato de celulose as reflexões foram exibidas em aproximadamente  $8^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $13^\circ$ ,  $17^\circ$  e  $22^\circ$   $2\theta$  que estão relacionadas a materiais semicristalinos, sendo o último pico chamado de halo de Van der Walls devido ao fato de estar presente em todos os polímeros, uma vez que está relacionado ao empacotamento das cadeias poliméricas por ação das forças de Van der Walls (MEIRELES, 2010).

A partir da análise dos difratogramas obtidos é possível concluir que as membranas com e sem o IFA apresentam perfis de difração semelhante ao do acetato de celulose. A diminuição da intensidade dos picos verificada no espectro do FAC pode ser justificada pela amorfização da estrutura que pode acontecer devido às longas distâncias interatômicas das ligações glicosídicas que ligam os monômeros do polímero impossibilitando um ordenamento cristalino resultando em uma estrutura aleatória (FRAGA et al., 2006; SILVA, 2015). Diminuição da cristalinidade também é observada no difratograma referente ao FJR18 quando comparado ao acetato de celulose, tal fato sugere que esta diminuição ocorre devido a incorporação do ativo que, ao promover um desordenamento na estrutura das membranas, diminui a sua cristalinidade. No entanto, embora a prevalência seja de picos diminuídos, é possível perceber dois picos importantes um em  $12^\circ$  e outro  $16^\circ 2\theta$ . A presença destes picos

mais intensos é sugestivo da presença de uma nova forma cristalina do IFA obtida durante a formulação dos filmes, resultando em reflexões com um padrão diferente. Evento semelhante foi observado por Wanderley (2019) quando analisou no DRX filmes de quitosana incorporados com JR19. A mistura entre IFA e polímero pode promover alterações que resultem em perda, diminuição ou mudança da cristalinidade do IFA, no entanto, esta mudança de forma pode ser um fator positivo devido ao fato de facilitar o aumento da solubilidade do ativo (LEUNER; DRESSAM, 2000; SOUSA, 2018).

## 6 CONCLUSÕES

Tendo em vista os aspectos observados, é possível concluir que a metodologia adotada foi adequada para o desenvolvimento dos filmes poliméricos uma vez que foi possível obter membranas com bons aspectos macroscópicos e boas características sensoriais mecânicas, apresentando adequação à proposta a que se destina. Os métodos de análise morfológica empregados dentro deste estudo possibilitaram um maior entendimento acerca da estrutura dos filmes formados, através do qual foi possível observar a presença de porosidade por toda extensão da matriz polimérica, característica que pode ser favorável à liberação do IFA. Por fim, através do uso das técnicas termoanalíticas e espectroscópicas foi possível avaliar os parâmetros físico-químicos relacionados às interações entre os componentes utilizados, o perfil de cristalinidade e amorfismo, além da elucidação estrutural de grupos funcionais importantes, levando a resultados que demonstram que o sistema apresenta adequação para iniciar os estudos farmacológicos para o tratamento de feridas cutâneas.

## 7 REFÊNCIAS

- ANDRADE, M. N. B.; SEWARD, R.; MELO, J. R. C. Curativos. **Revista Médica de Minas Gerais**, 1992.
- APOLINÁRIO, N. M. **Elucidação estrutural e avaliação do potencial biológico de novos derivados N-acilhidrazônicos**. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, p.114, 2016.
- BLAZUS, A.; HORA, A.B.; LEITE, B.G.P. Panorama de mercado: Celulose. **BNDES**, v.32, p.311-370, 2010.
- BLANES, L. Tratamento de feridas. Baptista-Silva JCC, editor. Cirurgia vascular: guia ilustrado. São Paulo, 2004.
- BOLGIANI, A. N.; SERRA, M. C. V. F. Atualização no tratamento local das queimaduras. **Revista brasileira de queimaduras**, Buenos Aires, v. 2, n. 9, p. 38-44, 2010.
- CAMPOS, A.C.L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A.K. Woundhealing. **ABCD Arq Bras Cir Dig** 2007, Curitiba, v.20, p.51-8, 2007.
- CANDIDO, L. C. Nova abordagem no tratamento de feridas. **SENAC**, São Paulo, p.282, 2001.
- CERCENÁ, R. **Liberção de fármacos modelo a partir de filmes de acetato de celulose/poli (caprolactonatriol)**. Dissertação (Mestre em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, p.83, 2008.
- CERQUEIRA, D. A.; FILHO, G. R.; CARVALHO, R. DE A.; VALENTE, A. J. M. Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por IHRMN. **Polímeros**, v. 20, n. 2, p. 85–91, 2010.
- COSTA, Adilson. **Tratado internacional dos cosméticos**. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- COSTA, C.L.R.M. **Proposta de caracterização fotoacústica do nível de oleosidade da pele**. Dissertação (Mestre em Engenharia Biomédica) – Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, p. 57, 2006.
- CUNHA, D.P. **Redes de Coordenação: Novos Sistemas Carreadores de Fármacos**. Dissertação (Mestre em Ciências dos Materiais) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, p.89, 2009.
- DEALEY, C. Cuidando de feridas: um guia para enfermeiras. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
- DRURY, J. L.; MOONEY, D. J. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. **Biomaterials**, Amsterdam, v. 24, n. 24, p. 4337-4354, 2003.
- EDGAR, K. J. Cellulose esters in drug delivery. **Cellulose**, London, v. 14, n. 1, p. 49-64, 2007.

- FERREIRA, M. V. **Produção de membranas de acetato de celulose simétricas e assimétricas para aplicação na liberação dos fármacos ibuprofeno e naproxeno.** Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.
- FISCHER, K. S.; THÜMMER, B.; VOLKERT, K.; HETTRICH, I.; SCHMIDT, K. F. Properties and applications of cellulose acetate. **Macromol. Symposia**, p. 89-96, 2008.
- FRAGA, A. F. et al. , Ensaio de membranas de quitosana recobertas com hidroxapatita: efeito da adição de hidróxido de sódio. In: Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2006, Foz do Iguaçu, **Anais...** Foz de Iguaçu : IPEN, p. 2715-2725, 2006.
- KHATRI, P. Role of plasticizer in membrane coated extended release oral drug delivery system. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 44: 231-243, 2018.
- KOVALSKA, O. **Intervenção do farmacêutico comunitário na pele – Hidratação e antienvhecimento.** Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algarve, Portugal, p. 97, 2019.
- LEONARDI, Gislaine. **Cosmetologia Aplicada.** São Paulo: Medfarma, 2005.
- LEUNER, C., DRESSMAN, J., Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions (Review Article). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n.1, p.47-60, 2000.
- LIMA, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n.6, p. 1456-1468, 2007.
- MACÊDO, M. O. C.; MACÊDO, H. R. A.; SILVA, G. C.; SILVA, M. A. M.; JÚNIOR, C. A. Estudo comparativo da modificação superficial de membranas de quitosana 48 tratadas por plasma de oxigênio, nitrogênio e hidrogênio. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2, p. 95–103, 2012.
- MARTINS, T. **Síntese e caracterização de hidrogéis de quitosana quimicamente reticulados para aplicação potencial no tratamento tópico de lesões cutâneas.** Dissertação (Mestre em Engenharia de Materiais) – Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas, Belo Horizonte, p. 89, 2013.
- MEIRELES, S. C.; RODRIGUES FILHO, G.; FERREIRA JR, M. F.; CERQUEIRA, D. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; RIBEIRO, E. A. M.; ZENI, M. Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: News paper and mango seed. **Carbohydrate polymers**, 80(3), 954-961, 2010.
- MELO, P. G. **Estudo das propriedades físico-químicas de membranas de acetato de celulose/glicerol incorporadas com aditivos de lignina extraída do endocarpo da Macaúba (*Acrocomia aculeata*) e seus derivados modificados quimicamente.** Tese de Doutorado, Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2015, 146 p.
- MCGEE, D. C.; BURRIS, J. S.; LACH, J.; GROVER, P. S.; BILOUS, R. Seed coating with environmentally acceptable polymers as an alternative to fungicide treatment of corn and soybeans. **Leopold Center Progress Reports**, v. 2, p. 81–84, 1993.

MONTEIRO, D.S. **Reciclagem química do jornal para a produção de membranas de acetato de celulose pelo processo de acetilação homogêneo**. Dissertação (Mestre em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, p. 76, 2007.

MORAES, A. D. T. O.; MIRANDA, M. D. S.; JACOB, I. T. T.; AMORIM, C. A. C.; MOURA, R. O. M.; SILVA, S. A. S.; SOARES, M. B. P.; ALMEIDA, S. M. V.; SOUZA, T. R. C. L.; OLIVEIRA, J. F.; SILVA, T. G.; MELO, C. M. L.; MOREIRA, D. R. M.; LIMA, M. C. A. L. Synthesis and *in vivo* biological evaluation, COX-1/2 inhibition and molecular docking study of indole-*N*-acylhydrazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, 2018.

NERY, A. L. V. et al. Nova abordagem no tratamento de lesões complexas: uso de matriz de regeneração dérmica. **Revista brasileira de queimaduras**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 10, p. 66-70, 2011.

NOGUEIRA, R.M.B., KITAMURA, E.A.; AGUIAR, O.M. Estudo químico da reparação tecidual de feridas cutâneas de cães tratados com papaína e colagenase. **Nos clin.** v.8, n.43, p 25-28, 2005.

OLIVEIRA, R.B; LIMA, E.M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia.** v.3, n.2, p 29-35, 2006.

PANDEY, M. K.; KHAN, A. R.; SAXENA, A. K. Synthesis and thermal analysis of phosphonitrile-core-bearing aromatic nitriles for high-temperature applications. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Amsterdam, v. 129, p. 1453-1462, 2017.

PANDIT, N.K. **Introdução às ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2018.

PANOBIANCO, M.S.; SAMPAIO, B.A.L.; CAETANO, E.A.; INOCENTI, A.; GOZZO, T.O. Comparação da cicatrização pós-mastectomia entre mulheres portadoras e não-portadoras de diabetes mellitus. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste.** v.11, p. 15-22, 2010.

PEREIRA, M. F. L. **Cosmetologia**. São Paulo: Difusão, 2014.

REIS, F. V. **Comportamento de tensão-deformação de filmes poliméricos produzidos de triacetato de celulose obtido através da palha de milho Zea mays**. Monografia (Bacharel em Química Industrial) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, p.35, 2019.

SCHOEDER, I.Z. et al. Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, p. 111-121, Apr. 2006.

SENNA, A. M.; MENEZES, A. J. de; BOTARO, V. R. Estudo da densidade de ligações Cruzadas em géis superabsorventes obtidos do acetato de celulose. **Polímeros**, 23.1: 59-64, 2013.

SILVA, C. A. **Híbridos de acetato de celulose e polissiloxanos: preparação, propriedades e morfologia**. 2005. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, p. 98, 2005.

SILVA, Natan. **Filmes poliméricos de quitosana com sinvastatina para inflamações cutâneas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, p.108, 2015.

SMANIOTTO, P.H.S.; GALLI, R.; CARVALHO, V.F.; FERREIRA, M.C. Clinical treatment of wounds - dressings. **Rev Med**, São Paulo, v.89, p. 137-141, 2010.

SONESSO, M. F. C. **Obtenção e Caracterização de Nanocristais de Celulose a partir de Algodão Cru e Polpa Kraft**. Dissertação (mestre em Engenharia Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, p. 111, 2011.

SOUZA, L.K. et al. Ureasil–polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156-161, 2013.

SOUSA, W. J. B.; BRITO, F. P.; JUNIOR, A. G. B.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; TOMAZ, A. F.; GARCIA, T. G. Obtenção e avaliação de filmes de gelatina/quitosana para liberação sublingual de midazolam. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, 13(1), 2018.

TANAKA, S.; IWATA, T.; IJI, M. Long/Short Chain Mixed Cellulose Esters: Effects of Long Acyl Chain Structures on Mechanical and Thermal Properties. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 5.2: 1485-1493, 2017.

THAKRAL, N. K.; ZANON, R. L.; KELLY, R. C.; THAKRAL, S. Applications of powder X-ray diffraction in small molecule pharmaceuticals: achievements and aspirations. **Journal of pharmaceutical sciences**, 107(12), 2969-2982, 2018.

VILLADIEGO, A. M. D.; SOARES, N. DE F. F.; ANDRADE, N. J. DE; PUSCHMANN, R.; MININ, V. P. R.; CRUZ, R. Filmes e revestimentos comestíveis na conservação de produtos alimentícios. **Ceres**, v. 52, n. 300, p. 221–244, 2005.

WANDERLEY, D. M. S. **Filmes poliméricos de quitosana com um derivados N-acilidrazônico para tratar lesões cutâneas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, p.95, 2019.

WANDERLEY, D. M.; MELO, D. F.; SILVA, L. M.; SILVA, W. C.; CORREIA, L. P.; OSHIRO-JUNIOR, J. A.; FOOK, M. V. L.; MOURA, R. O.; LIMA, R. S. C.; DAMASCENO, B. P. G. L. Physical–chemical characterization of N-acylhydrazone derivative chitosan films using spectroscopic and thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 1-8, 2019.

WOJNAROWSKA, Z. et al. Study of the Amorphous Glibenclamide Drug: Analysis of the Molecular Dynamics of Quenched and Cryomilled Material. **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, n.5, p.1692–1707, 2010.