



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**EDUARDO BEZERRA DE ALMEIDA**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE  
MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO CONTENDO  
INDOMETACINA**

**CAMPINA GRANDE - PB**

**2017**

**EDUARDO BEZERRA DE ALMEIDA**  
eduardo\_almeida17@outlook.com

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE  
MICROPARTÍCULAS DE ALGINATO CONTENDO  
INDOMETACINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade  
Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência  
para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

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

**CAMPINA GRANDE - PB**

**2017**

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.

A447d Almeida, Eduardo Bezerra de.  
Desenvolvimento e caracterização de micropartículas de alginato contendo indometacina [manuscrito] : / Eduardo Bezerra de Almeida. - 2017.  
44 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.

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

1. Micropartículas. 2. Biopolímeros. 3. Indometacina. 4. Alginato.

21. ed. CDD 615.19

EDUARDO BEZERRA DE ALMEIDA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE  
ALGINATO CONTENDO INDOMETACINA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, como requisito para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia

**Área de concentração:** Farmácia.

Aprovado em: 11 / 12 / 2017.

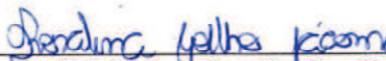
**BANCA EXAMINADORA**



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno  
Universidade Estadual da Paraíba  
(Orientador)



Prof. Me. Geovani Pereira Guimarães  
Universidade Estadual da Paraíba  
(Examinador)



Prof. Me. Rosalina Coelho Jácome  
Faculdade Maurício de Nassau  
(Examinadora)

Aos meus pais, pela dedicação, companheirismo e amizade,

DEDICO

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cícero Bezerra de Almeida e Eneide Bezerra dos Santos, por sempre colocarem as minhas necessidades em primeiro lugar, fazendo o possível e o impossível para que nada pudesse me faltar, serei eternamente grato.

Ao meu irmão, Marcos Bezerra de Almeida (*in memoriam*) pelo apoio que me deu enquanto esteve presente em vida.

A todos os meus amigos, que puderam entender a distância e os momentos de ausência durante a graduação, onde em alguns momentos acabei perdendo de compartilhar momentos com os mesmos, em especial a Marcos Costa, por sempre acreditar no meu potencial.

Aos meus amigos, Sonaly, Isis, Carol, Renata, Isabela e Natanael que através das suas companhias e apoio durante todos esses anos de graduação, puderam fazer que a caminhada fosse mais amena, descontraída e acima de tudo fizeram valer cada momento que compartilhamos juntos, espero que nossa amizade possa ser cada vez mais sólida, meu muito obrigado.

Aos meus amigos Leonardo Henrique e Pedro Henrique, que mesmo distantes, morando em São Paulo e Brasília, sempre estiveram presentes comigo e puderam contribuir para meu crescimento pessoal e também pelo apoio nos momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, pela orientação, confiança, amizade, paciência e aprendizado onde passei mais da metade da graduação sob seus cuidados. Agradeço por acreditar em mim e ter me acolhido no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), onde assim pode tornar a conclusão deste trabalho uma realidade. Obrigado por ser um exemplo de pessoa e profissional a ser seguido.

Aos meus companheiros do LDCPF, em especial a Alana, Amaro Cesar, que me ajudaram nessa caminhada de iniciação científica, a Bruna Pereira, onde pude ter a oportunidade de aprender com a mesma durante a realização dessa pesquisa, assim contribuindo pela conclusão desse trabalho.

Aos Professores do departamento de Farmácia, por todo empenho em transmitir o conhecimento e pelas contribuições que cada um deixou para a minha vida profissional. Também agradeço a todos os funcionários da UEPB pela presteza e atendimento quando precisei.

A todos que contribuíram de alguma forma para a concretização desse sonho, o meu MUITO OBRIGADO.

*Nunca se esqueça de quem você é, porque é certo que o mundo não se esquecerá. Faça disso sua força. Assim, não poderá ser nunca a sua fraqueza. Arme-se com esta lembrança, e ela nunca poderá ser usada para lhe magoar.*

**Tyrion Lannister**  
**(As Crônicas de Gelo e Fogo - George R. R. Martin)**

## RESUMO

A via oral é bastante utilizada na terapêutica como via de administração de diversos fármacos para tratamento de moléstias, entretanto o uso crônico de fármacos por essa via vem causando efeitos adversos, já que se utilizam medicamentos de liberação convencional. Dessa forma a tecnologia farmacêutica vem buscando ao longo dos anos o desenvolvimento de pesquisas para novas formas de liberação de fármacos, onde os mesmos possuem diversas vantagens em relação aos medicamentos de uso convencionais, como o aumento da biodisponibilidade e a redução dos efeitos adversos causados pelos medicamentos. O presente trabalho teve como finalidade a produção de micropartículas de alginato contendo indometacina encapsulada, produzidas por *spray drying*, visando o uso oral e ainda caracterizar a formulação quanto aos seus aspectos físico químicos. As micropartículas foram desenvolvidas com variações de componentes, solventes e temperaturas de secagem, para determinar qual melhor formulação a ser seguida no presente estudo. As mesmas foram produzidas com sucesso, apresentaram-se de forma uniforme e esféricas, através dos resultados obtidos pelas técnicas de caracterização: MEV, DRX e FTIR, pôde-se constatar que a indometacina se encontra dispersa na matriz das micropartículas.

**Palavras-Chave:** Micropartículas; Biopolímeros; Indometacina.

## **ABSTRACT**

The oral administration is widely used in therapeutics as a route of administration of several drugs for the treatment of diseases, however the chronic use of drugs by this route has been causing adverse effects, since conventional release drugs are used. However, pharmaceutical technology has been seeking over the years the development of research for new forms of drug release, where they have several advantages over medicinal products, such as increased bioavailability and reduction of adverse effects caused by them. The present work aimed to the production of alginate microparticles containing encapsulated indomethacin, produced by spray drying, for oral use and also to characterize the formulation in terms of its physical chemical aspects. The microparticles were developed with variations of components, solvents and drying temperatures, to determine the best formulation to be followed in the present study. They were produced successfully, presented in a uniform and spherical manner, through the results obtained by the characterization techniques: SEM, XRD and FTIR, it was verified that the indomethacin is dispersed in the matrix of the microparticles.

**Keywords:** Microparticles; Biopolymers; Indomethacin.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Métodos de Encapsulação .....	
	22
<b>Tabela 2:</b> Planejamento fatorial utilizado no desenvolvimento das micropartículas ....	
	28

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Liberação de fármaco pelo sistema convencional multidoses (d123) e liberação modificada a partir de uma única dose (D1) .....	11
<b>Figura 2.</b> Estrutura representativa da sequência estrutural do alginato.....	20
<b>Figura 3.</b> Microfotografias de micropartículas .....	21
<b>Figura 4.</b> Esquema da configuração de um spray drying.....	23
<b>Figura 5.</b> Formação de partícula por spray drying .....	24
<b>Figura 6.</b> Estrutura química da indometacina .....	24
<b>Figura 7.</b> Preparo de soluções de alginato de sódio e incorporação do fármaco .....	26
<b>Figura 8.</b> Micropartículas desenvolvidas .....	30
<b>Figura 9.</b> Fotomicrografia óptica das micropartículas de alginato sem fármaco (100x) .....	31
<b>Figura 10.</b> Fotomicroscopias da indometacina não atomizada (A) e das micropartículas atomizada (B) em um aumento de 2000x .....	32
<b>Figura 11.</b> Fotomicroscopias das micropartículas de alginato sem fármaco (2000x) .....	33
<b>Figura 12.</b> Fotomicroscopias das micropartículas de alginato com fármaco (4000x) .....	34
<b>Figura 13.</b> Difractogramas do alginato, indometacina, mistura física e das micropartículas desenvolvidas com e sem o fármaco .....	35
<b>Figura 14.</b> Espectros de infravermelho dos componentes da formulação e micropartículas desenvolvidas .....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AINEs** - Anti-inflamatórios Não Esteroidais

**CERTBIO** - Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste

**DRX** - Difração de Raios-X

**FTIR** - Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier

**IND** - Indometacina

**MEV** - Microscopia Eletrônica de Varredura

**MP** - Micropartículas

**MPCF** - Micropartículas com fármaco

**MPSF** - Micropartículas sem fármaco

**NDDS** - *New drug delivery systems*

**PEG** - Polietilenoglicol

**pH** - Potencial Hidrogeniônico

**PHEMA** - Poli-2-hidroxietil metacrilato

**pKa** – Constante de acidez

**PVA** - Acetato de polivinila

**rpm** - Rotação por minuto

**SCB** - Sistema de Classificação Biofarmacêutico

**UFCG** - Universidade Federal de Campina Grande

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2. OBJETIVOS</b>	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	16
3.1 Novos sistemas de liberação de fármacos	16
3.2 Biopolímeros	18
3.2.1 O alginato	18
3.3 Micropartículas	19
3.4 Spray Drying	21
3.5 Indometacina	23
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS</b>	25
4.1 Material	25
4.2 Desenvolvimento das micropartículas	25
4.3 Caracterização das micropartículas	27
4.3.1 Microscopia óptica (MO)	27
4.3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	27
4.3.3 Difração de Raios-X (DRX)	28
4.3.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	28
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	29
5.1 Desenvolvimento das micropartículas	29
5.2 Caracterização morfológica	30
5.2.1 Microscopia eletrônica de varredura	30
5.2.2 Difração de Raios-X	33
5.2.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	35
<b>6. CONCLUSÃO</b>	38

## 1. INTRODUÇÃO

Tradicionalmente a via oral é a considerada como a via de administração mais conveniente para a administração de fármacos, sendo a mais aceita pela grande maioria dos pacientes pela facilidade de uso e por não ser um método invasivo (AISNER, 2007). Apesar disso, os sistemas de liberação tradicionais administrados por via oral, como cápsulas, drágeas e comprimidos, apresentam certas desvantagens quanto à eficácia, dose terapêutica e efeitos adversos. Portanto, com o intuito de administrar certos fármacos de forma eficaz e reduzidos efeitos adversos, nas últimas décadas, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos sistemas terapêuticos (MALHEIROS, 2014).

A indometacina é um fármaco pertencente a classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), amplamente utilizado por possuir potentes propriedades antipiréticas e analgésicas. No entanto por ser tratar de um AINE convencional, pode causar efeitos gastrointestinais com o seu uso para tratamentos crônicos (TEMUSSI et al, 2011). No Sistema de Classificação Biofarmacêutica a indometacina é categorizada como pertencente a Classe II, possuindo baixa solubilidade em água e em fluidos aquosos. Por esse motivo, pesquisas vem sendo realizadas com intuito de melhorar a farmacocinética desse fármaco, podendo reduzir esses efeitos de uso crônico com o advento da nanotecnologia, através de novos sistemas de liberação de fármacos (HU et al., 2014).

Esses novos sistemas de liberação são concebidos para se atingir um efeito terapêutico prolongado, pois visam à liberação do fármaco de forma contínua em um determinado período de tempo após a administração de uma única dose do produto farmacêutico e à liberação do fármaco no local de ação desejado (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2013). Assim, em comparação com os sistemas tradicionais, os novos sistemas de liberação de fármacos oferecem várias vantagens. São exemplos de novos sistemas de liberação de fármacos as microemulsões, os lipossomas, as micropartículas e as nanopartículas (SHARMA, 2014; WONG; WU; BENDAYAN, 2012).

Dentre esses novos sistemas terapêuticos, os sistemas microparticulados são aqueles compreendidos por partículas constituídas basicamente por um ou mais polímeros biocompatíveis ou biodegradáveis com diâmetro entre 1 a 1000  $\mu m$ , denominadas de micropartículas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2013).

O alginato é exemplo de um polímero que tem sido bastante utilizado para o

desenvolvimento de novas formas farmacêuticas. Caracteriza-se como um polímero natural, biocompatível e com baixa toxicidade, além de possui capacidade de formar matrizes inertes e biodegradabilidade sob funções fisiológicas. Devido a essas características, o mesmo apresenta capacidade de melhorar propriedades de dissolução e biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis em água, como a indometacina, fármaco escolhido para esse estudo (LIAKOS et al., 2014; KIM et al., 2013).

A microencapsulação é o termo utilizado para designar uma diversidade de tecnologias usadas para envolver sólidos, líquidos ou até mesmo gases no interior de uma matriz ou cápsula polimérica (KISSEL et al, 2006). Existem diversos métodos de microencapsulação, como, por exemplo: coacervação, evaporação do solvente, reticulação polimérica interfacial e secagem por aspersão (*spray drying*) (MALHEIROS, 2014)

A secagem por aspersão consiste na passagem da solução ou suspensão polimérica através de um orifício atomizador para a câmara de secagem, sob a forma de gotículas, em uma corrente de ar quente que promove a rápida secagem das gotículas e, conseqüentemente, a obtenção das micropartículas que são, então, separadas e recolhidas (MEZHERICHER et al., 2010)

Dentre os diversos métodos de obtenção de micropartículas, a secagem por aspersão é a técnica mais prática e menos cara, sendo suas maiores vantagens: ser um processo em etapa única, apresentar facilidade em controlar condições da operação e haver a possibilidade de não utilizar solventes orgânicos durante o processo de secagem (ESTEVINHO et al., 2013; FANG, BHANDARI, 2010; GHARSALLAOUI et al., 2007).

Esta pesquisa foi realizada pelo projeto de PIBIC acompanhando parte da pesquisa de mestrado pelo programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, pela Me. Bruna Pereira, onde os experimentos foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos – LDCPF, no Campus I da Universidade Estadual da Paraíba em Campina Grande, Paraíba.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo geral deste trabalho é o desenvolvimento, avaliar e caracterizar físico-quimicamente micropartículas de alginato contendo indometacina, para obtenção de uma nova forma farmacêutica.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Incorporar a indometacina nas micropartículas de alginato;
- Caracterizar morfológicamente (microscopia óptica e microscopia eletrônica de varredura) e físico-quimicamente (difração de raios-X e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier) as micropartículas com e sem indometacina.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Novos sistemas de liberação de fármacos

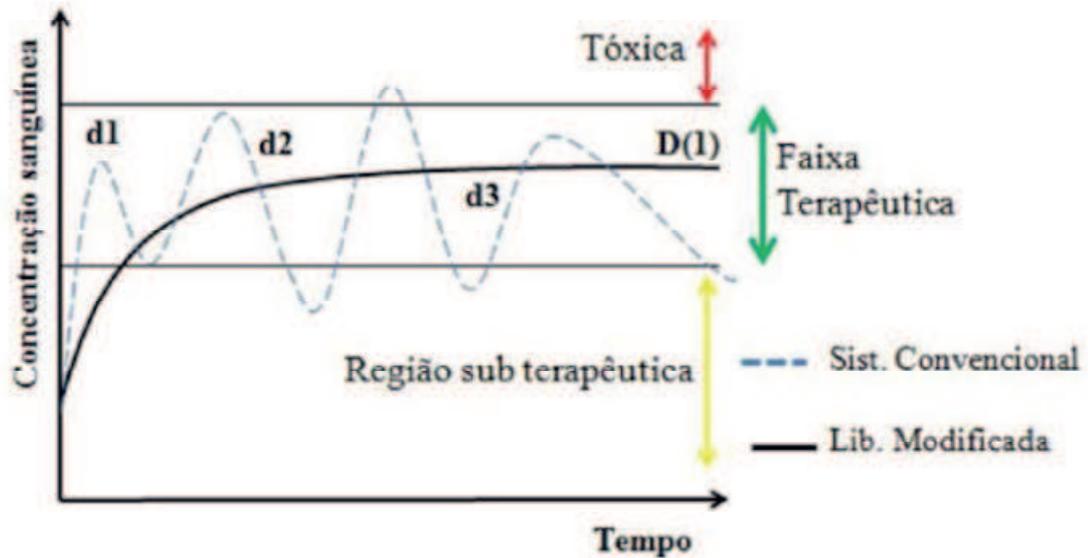
Ao longo dos anos, a necessidade de administrar certos fármacos de forma eficaz, com reduzidos efeitos adversos e propriedades biofarmacêuticas e farmacocinéticas otimizadas tem impulsionado o interesse e o comprometimento da indústria farmacêutica em desenvolver novos sistemas terapêuticos (STORPIRTIS et al., 2011). Com a introdução cada vez maior de novos fármacos e uma maior evidência epidemiológica de eventos adversos indesejáveis relacionados ao uso de medicamentos, associados ao aumento na expectativa de vida, são alguns dos fatores que ampliam as exigências regulatórias quanto à segurança, eficácia e qualidade das estratégias terapêuticas utilizadas.

Comprimidos, cápsulas e xaropes, são alguns exemplos de formas farmacêuticas convencionais utilizadas para administração de fármacos, onde utilizam tecnologias de fácil acesso e são desenvolvidos com o objetivo de liberar o fármaco rapidamente após a administração (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2013). Na literatura, é descrito que para manter a concentração plasmática destes fármacos na faixa terapêutica, são necessárias várias doses diárias do medicamento, para que assim o mesmo possa continuar realizando seu efeito farmacológico, o que pode aumentar as chances de reações adversas, diminuir a adesão e consequentemente limitar seu uso no tratamento das doenças crônicas (LIBBY et al., 2013).

Paralelamente, muitos fármacos utilizados nestes tratamentos de sistemas tradicionais e parte das novas moléculas que estão em fase de desenvolvimento pela indústria farmacêutica, apresentam limitações quanto a sua biodisponibilidade, solubilidade em meio aquoso e/ou toxicidade (ARAÚJO; TEIXEIRA; FREITAS, 2010). Neste contexto, surgem os chamados *New Drug Delivery Systems* (NDDS), que em português quer dizer novos sistemas de liberação de fármacos.

Onde tais limitações podem ser corrigidas utilizando-se os sistemas de liberação modificada que objetivam quebrar os longos esquemas posológicos, reduzindo efeitos colaterais e aumentando a resposta terapêutica das substâncias farmacologicamente ativas além de garantir um melhor gerenciamento na liberação do fármaco (TIWARI, BATRA, 2014). Como consequência, o emprego desses sistemas irá garantir uma maior adesão do paciente ao tratamento por ser mais conveniente e eficaz.

**Figura 1:** Liberação de fármaco pelo sistema convencional multidoses (d123) e liberação modificada a partir de uma única dose (D1).



**Fonte:** MALHEIROS, 2014.

A maneira como um princípio ativo é liberado no organismo pode ter um grande efeito na sua eficácia terapêutica. Nos sistemas convencionais de liberação (Figura 1), percebe-se uma mudança cíclica na concentração do fármaco, onde os seus níveis acabam sofrendo diversas variações discrepantes de concentração, assim, ocorrendo oscilações nos níveis acima da qual é tóxica e abaixo da qual é eficaz. Dessa forma, a concentração do fármaco no plasma poder sofrer com momentos de ineficiência ou toxicidade, por isso, esse tipo de sistema de liberação necessita de várias doses ao longo do dia pelo paciente.

Já o sistema de liberação modificada (Figura 1), refere-se às formas farmacêuticas que vão liberando o princípio ativo no organismo em uma velocidade constante e as concentrações plasmáticas permanecem invariáveis com o tempo. Percebe-se que no sistema de liberação modificada, a concentração do princípio ativo permanece constante no plasma por um longo período sem atingir o nível tóxico ou ficar abaixo. Neste caso, a frequência de administração é diminuída e a adesão do paciente à terapia pode aumentar. Além disso, a quantidade do fármaco a ser administrada pode ser menor; há um controle maior da sua absorção; a margem de segurança pode ser aumentada e a incidência de efeitos adversos locais e sistêmicos acaba sendo diminuída (TIMKO et al., 2010)

Uma variedade de sistemas que utilizam estas tecnologias moduladoras da liberação de fármacos está sendo avaliada e/ou já em uso pela indústria farmacêutica. Os principais

sistemas de liberação classificados como NDDS são: micropartículas, nanopartículas, microemulsões, nanoemulsões, filmes bioadesivos, lipossomas e dendrímeros (SHARMA, 2014; WONG, WU, BENDAYAN, 2012).

### 3.2 Biopolímeros

Com o advento da nanotecnologia, essa classe de polímeros vem demonstrando cada vez mais seu potencial como agente na liberação de fármacos. Os polímeros naturais modificados, são os principais polímeros utilizados na preparação de carreadores de fármacos, como os derivados da albumina, colágeno, celulose, quitosana e alginato de sódio, além dos polímeros sintéticos como o PVA (acetato de polivinila), PEG (polietilenoglicol) e a poli(acrilamida) (VILANOVA et al., 2010).

Os polímeros que são adquiridos de fontes naturais através de recursos renováveis são ainda mais interessantes, já que os mesmos apresentam características como por exemplo, solubilidade em água, biocompatibilidade, biodegradabilidade, habilidade de formar géis e boa disponibilidade, além claro, de apresentarem um baixo custo (REIS et al., 2006).

Os mecanismos de liberação mais conhecidos nas formulações à base de polímeros são difusão, dissolução, intumescimento e degradação. (VILANOVA et al., 2010).

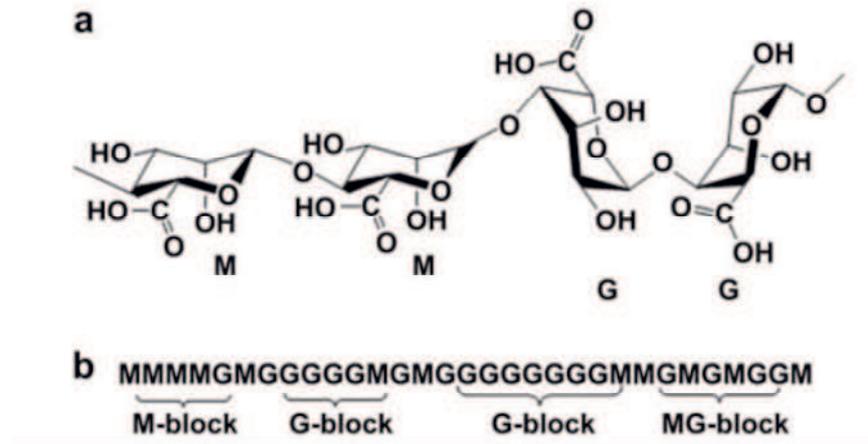
#### 3.2.1 O alginato

É o biopolímero marinho mais abundante e, junto a celulose, o polímero mais disponível no mundo, classificado como um polissacarídeo, não ramificado, constituído por cadeias de repetições das unidades 1→4 ácido  $\beta$ -D-manurônico e o seu epímero C-5 do ácido  $\alpha$ -L-gulurônico, ligadas em variadas proporções e arranjos sequenciais (CORTES, 2010; PAWAR, EDGAR, 2012; VENKATESAN et al., 2015).

É de origem natural, componente importante das algas pardas (*Laminaria sp.*, *Macrocystis sp.*, *Lessonia sp.*, dentre outras) e, também, exopolissacarídeo produzido por bactérias, por exemplo a *Pseudomonas aeruginosa*. Sua estrutura é constituída de dois tipos de resíduos uronatos, o  $\beta$ -D manuronato (M) e o  $\alpha$ -L guluronato (G), unidos por ligações glicosídicas (1,4) em proporções e arranjos variáveis. Estes monômeros são organizados em blocos ao longo da cadeia, que podem ser compostos por blocos de homopolímeros (GG e MM) associados aos blocos alternados (MG) na mesma molécula, como demonstrado na Figura 2 (LEE, MOONEY, 2012; LIAKOSA et al., 2013; PATIL, CHAVANKE, WAGH,

2012; PAWAR; EDGAR, 2012; VENKATESAN et al., 2015).

**Figura 2:** Estrutura representativa da sequência estrutural do alginato



**Legenda:** A: Conformação da cadeia e B: distribuição típica dos blocos.

**Fonte:** PAWAR, EDGAR, 2012.

Como já descrito, sua obtenção é possível através de ambas as fontes, algas e bactérias, onde o mais disponível e utilizado comercialmente é o sal de sódio, denominado de alginato de sódio, extraído de algas. Fatores como, composição química, sequências e pesos moleculares podem variar de acordo às espécies que produzem o copolímero (CORTES, 2010; PAWAR, EDGAR, 2012; VENKATESAN *et al.*, 2015).

### 3.3 Micropartículas

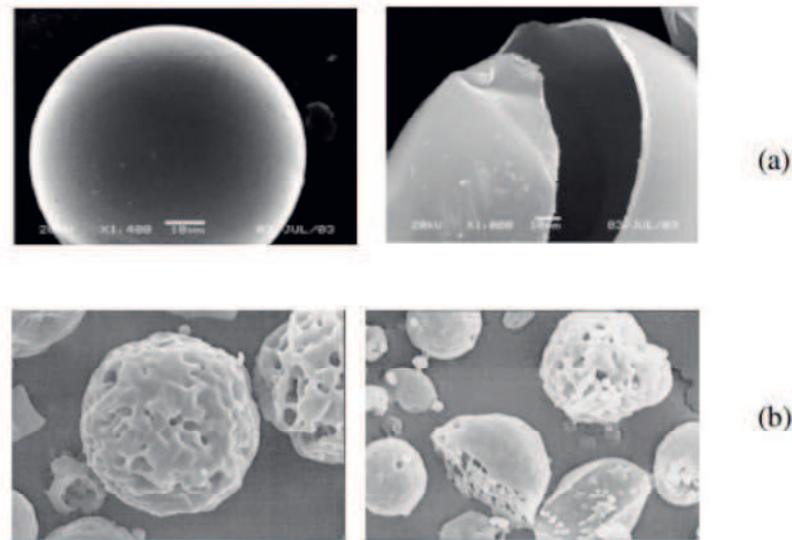
As micropartículas poliméricas têm sido amplamente utilizadas pela indústria farmacêutica, já que as mesmas são capazes de promover a liberação modificada de fármacos a partir de uma ampla variedade de materiais poliméricos e de diversos métodos de obtenção (TRAN, BENOITA, VENIER-JULIENNEA, 2011).

A microencapsulação pode permitir a proteção de fármacos sensíveis às condições ambientais, a eliminação de incompatibilidades entre dois ou mais ativos e o mascaramento do sabor desagradável dessas substâncias, sendo particularmente interessante no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada, podendo ampliar a biodisponibilidade de fármacos presentes em medicamentos de liberação imediata e minimizar possíveis efeitos colaterais (AHMAD et al., 2011; THOMPSON et al., 2007).

O termo micropartícula é resultante do tamanho dessas partículas que, geralmente,

revelam um diâmetro médio entre 1 e 1000  $\mu\text{m}$ . Para a sua obtenção, é possível utilizar diversos polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, que são capazes de liberar o fármaco por mecanismos de difusão e/ou degradação do material polimérico (GARAY, POCHEVILLE, MADARIAGA, 2010; KISSEL et al., 2006). Normalmente, as micropartículas podem ser divididas em dois tipos de estruturas, as microesferas e as microcápsulas (Figura 3).

**Figura 3:** Microfotografias de micropartículas



**Legenda:** Microcápsula (A) e Microesfera (B)

**Fonte:** VELLOSO, 2008

As microesferas são caracterizadas como sistemas matriciais, nos quais o fármaco está homogeneamente disperso no material polimérico. As microcápsulas, no entanto, constituem sistemas reservatórios, nos quais é possível identificar microdomínios diferenciados do fármaco, que pode ser sólido ou líquido, contendo o fármaco no interior de um núcleo (LOPES et al., 2005; PEZZINI et al., 2007; SUAVE et al., 2006).

O processo de microencapsulação, para ser considerado ideal, deve apresentar como características: rapidez, simplicidade, reprodutibilidade, baixo custo, facilidade em transpor para escala industrial, além de ser pouco dependente das características de solubilidade do fármaco e do material encapsulante em questão (SUAVE et al., 2006; SILVA-JUNIOR, 2009).

Vários métodos têm sido descritos na literatura para a obtenção de micropartículas, permitindo uma adequação às características físico químicas dos diferentes fármacos. A escolha do procedimento mais efetivo na encapsulação de um determinado fármaco depende,

basicamente, da hidrofilia/lipofilia do composto químico em avaliação (OBEIDAT, 2009). Alguns dos processos de microencapsulação encontram-se descritos na Tabela 1 divididos com a natureza do processo.

**Tabela 1: Métodos de Encapsulação**

<b>Método Físico</b>	Spray drying, spray cooling, liofilização, pulverização em banho térmico, co-cristalização e extrusão.
<b>Método Químico</b>	Inclusão molecular e polimerização interfacial.
<b>Método Físico Químico</b>	Coacervação, emulsificação/evaporação do solvente, pulverização em agente formador de reticulação.

**Fonte:** SUAVE et al., 2006

### 3.4 *Spray Drying*

A técnica de secagem por atomização ou *spray drying* é uma das operações mais frequentes na produção de medicamentos onde a mesma permite a transformação de soluções ou suspensões em um produto sólido, através de uma rápida evaporação do solvente, o que favorece a preparação de dispersões sólidas amorfas (PAUDEL et al., 2013).

É descrita na literatura como um método simples, rápido, contínuo, apresenta um baixo custo de processo e permite obter o produto final sem necessidade de efetuar lavagens para separar as micropartículas ou eliminar resíduos de solventes como é necessário em outras metodologias como, por exemplo, a microencapsulação por emulsificação/evaporação do solvente (BRASILEIRO, 2011). É descrita também na literatura por produzir partículas de boa qualidade (ESTEVINHO et al., 2013; MARTINS et al., 2014) com baixa atividade em água, já que a presença da mesma é responsável por propiciar um meio reacional para reações químicas, fenômenos físicos e proliferação microbiana. Apresenta também peso reduzido, resultando em uma maior facilidade de armazenamento e transporte (MURUGESAN, ORSAT, 2012). Entretanto essa metodologia apresenta como principais limitações: o tipo de material encapsulante que deve possuir solubilidade em água em um nível aceitável

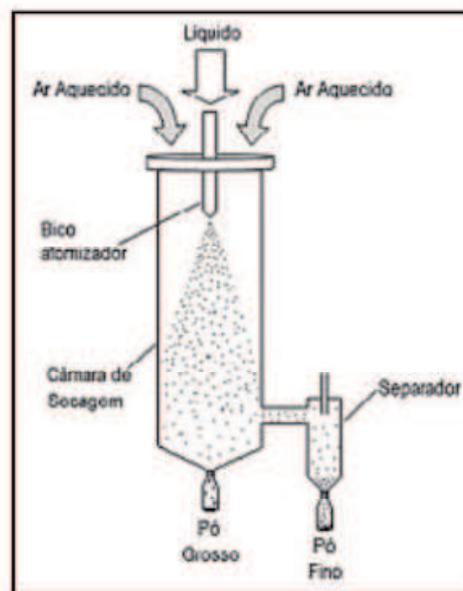
(ESTEVINHO et al., 2013; FANG, BHANDARI, 2010; GHARSALLAOUI et al., 2007) e o fato de o equipamento ser volumoso e dispendioso (MARTINS et al., 2014).

Um dos motivos que torna essa técnica muito interessante é a possibilidade de controle sobre a morfologia, do tamanho das partículas e propriedades de fluxo, já que o equipamento oferece uma seleção de parâmetros, sendo possível realizar alterações, dessa forma as micropartículas são produzidas de formas diferentes (NANDIYANTO, OKUYAMA, 2011). É uma alternativa adequada para materiais termosensíveis devido ao menor tempo de contato entre a amostra e o calor fornecido ao sistema, através de uma rápida evaporação do solvente (ÇELIK et al., 2005).

De acordo com Mezhericher *et al.* (2010), o processo de secagem por *spray drying* é um fenômeno completo multifásico, que envolve fase gasosa (ar de secagem), fase líquida (gotículas) e fase sólida (partículas). Promove a atomização inicialmente na forma líquida ou pastosa através de ar comprimido, acontecendo em um compartimento com fluxo de ar quente contínuo, permitindo a rápida evaporação da água do sistema. Essa dinâmica permite a secagem de produtos sensíveis ao calor, reduzindo as perdas na qualidade.

A Figura 4 descreve, esquematicamente, o funcionamento do *spray drying*. Nesse tipo de operação, o líquido é injetado através do bico atomizador concomitante ao ar aquecido. Na câmara de secagem ocorre a retenção do pó, o produto segue para o ciclone (separador) onde há a recuperação do produto em pó com conseguinte armazenamento no coletor do equipamento.

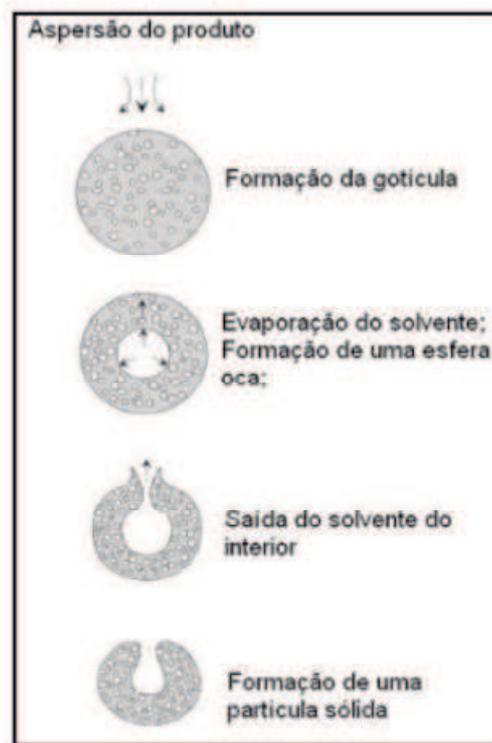
**Figura 4:** Esquema da configuração de um *spray drying*



**Fonte:** Labmaq, 2010.

O processo de secagem pode ser dividido nas seguintes etapas, como descrito na Figura 5. Inicialmente, após ocorrer a aspersão, ocorre uma concentração dos componentes nas gotículas, já que ocorre a evaporação da água. Na segunda etapa, devido ao efeito local de evaporação, a concentração é elevada na superfície, assim excedendo a solubilidade dos componentes, forma-se então uma crosta, caracterizando a segunda etapa da secagem propriamente dita. Durante esta fase, a evaporação de água é limitada através da difusão de vapor de água nos poros da crosta. Dessa forma, a redução da massa da gotícula nesta etapa de secagem é executada de forma mais lenta do que durante a primeira etapa do processo (GAC, GRADÓN, 2013).

**Figura 5:** Formação de partícula por spray drying



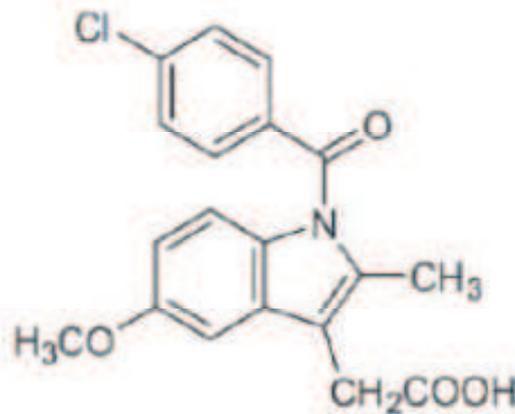
**Fonte:** OLIVEIRA & PETROVICK, 2010.

### 3.5 Indometacina

A indometacina (IND) (massa molecular:  $357,79 \text{ g/mol}^{-1}$ ; pKa: 4,5), cuja estrutura está representada na Figura 6, é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), derivado do ácido indol-acético (Ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indoil] acético). Da mesma forma que outros AINEs, a IND apresenta potente ação

anti-inflamatória, além de ação analgésica e antipirética. O seu mecanismo de ação abrange a inibição da síntese de todas as prostaglandinas, por bloqueio reversível da via mediada pelas ciclo-oxigenases (ORIDO et al., 2010; RANG et al., 2007).

**Figura 6:** Estrutura química da indometacina



**Fonte:** BRASIL, 2010.

O sistema de classificação biofarmacêutico (Quadro 1), fundamenta-se na absorção dos fármacos através da membrana intestinal, a uma velocidade que é proporcional à sua concentração na superfície da membrana (AMIDON et al., 1995). Este sistema é uma ferramenta para classificação de fármacos, baseia-se na sua solubilidade em água e permeabilidade intestinal, caracterizando os fármacos em quatro categorias:

Quadro 1: Sistema de classificação biofarmacêutico

<b>I.</b> Elevada solubilidade e elevada permeabilidade
<b>II.</b> Reduzida solubilidade e elevada permeabilidade
<b>III.</b> Elevada solubilidade e reduzida permeabilidade
<b>IV.</b> Reduzida solubilidade e reduzida permeabilidade

**Fonte:** AMIDON, 1995

A IND é classificada como sendo do grupo II, possuindo uma reduzida solubilidade e elevada permeabilidade.

São recomendadas doses diárias de IND de 50 a 200 mg/dia, conforme resposta e

tolerabilidade do paciente. É indicada como anti-inflamatório, analgésico e antipirético na artrite reumatoide, osteoartrite, artropatia do quadril, espondilite, gota, bursite, tendinite, sinovite, lombalgia e pós-operatórios. É comercializada na forma de cápsulas, supositórios e injetável (TEMUSSI et al, 2011).

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

Alginato de sódio (baixa massa molar); indometacina; etanol, propilenoglicol e a água purificada por osmose reversa.

### 4.2 Desenvolvimento das micropartículas

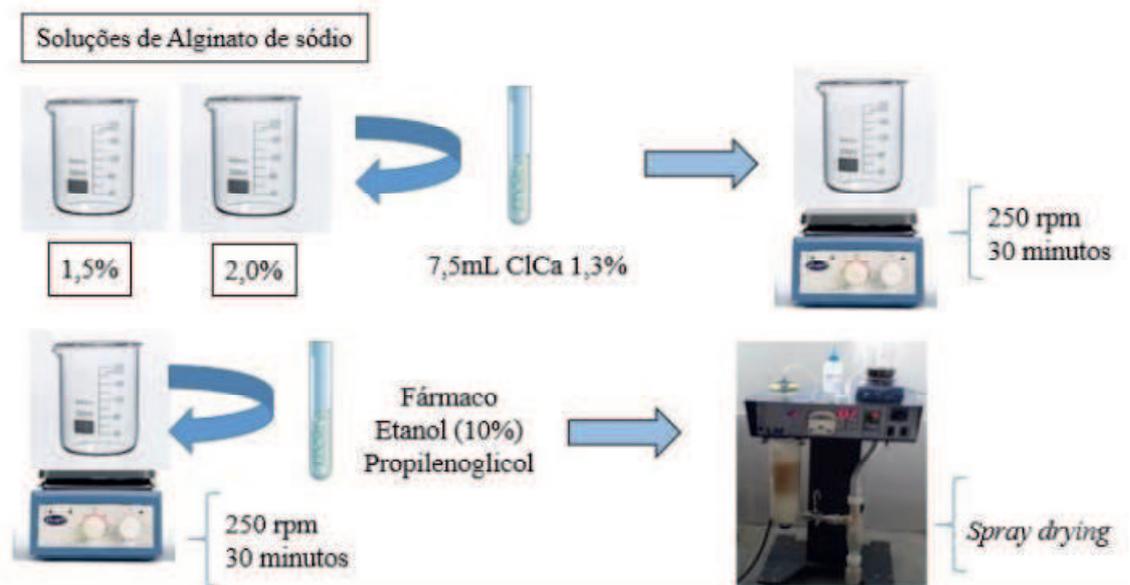
#### Planejamento e obtenção

A partir de uma adaptação de metodologias propostas por Crcarevska (2008) e Eroglu (2012), as micropartículas desenvolvidas foram obtidas pelo método de *spray drying* conforme as seguintes etapas:

#### **1) Preparo de soluções de alginato de sódio e incorporação do fármaco:**

Para determinação da melhor concentração polimérica a ser usada, soluções de alginato de sódio à duas concentrações foram preparadas, sendo denominadas S1 (1,5%) e S2 (2,0%). Para cada 100 mL de solução polimérica foram adicionados 7,5 mL do agente reticulante, cloreto de cálcio (1,3%). As soluções foram posteriormente homogeneizadas utilizando um agitador magnético (250 rpm por 30 minutos), sendo ao final obtidas suspensões (SF). Para as suspensões em que a IND foi incorporada, após a agitação foi adicionado o fármaco dissolvido a 30°C em etanol (CF1) ou propilenoglicol (CF2), para avaliação do melhor co-solvente a ser utilizado nas MP. As duas fases foram agitadas (250 rpm por 30 minutos), esses procedimentos podem ser vistos na Figura 7. Sendo as concentrações dos componentes utilizados no preparo das MP especificadas na Tabela 2.

**Figura 7:** Preparo de soluções de alginato de sódio e incorporação do fármaco



Fonte: Autor

## 2) Atomização e obtenção das micropartículas:

As suspensões obtidas foram atomizadas utilizando um Mini *Spray Drying* MSD® 0.5 (Labmaq do Brasil LTDA). Para obtenção das micropartículas adequadas para o estudo, foi realizado uma otimização processo, como demonstrado na Tabela 2. No preparo dos sistemas, foi variada a concentração polimérica e o co-solvente utilizado para incorporação da IND, e com relação aos parâmetros de secagem, a bomba peristáltica e vazão de ar comprimido foram mantidos fixos (0,3L/hora; 40 L/min), enquanto que a temperatura de saída (70;75;80 °C) e a vazão de ar de secagem (a. 3,5; b. 4,5), foram variados. As micropartículas obtidas foram armazenadas em frascos de vidro âmbar e colocadas no interior de um dessecador.

**Tabela 2:** Otimização do processo utilizado no desenvolvimento das micropartículas

	Variações nos componentes do sistema					Variações nos parâmetros de secagem	
	Alginato (%)	CaCl <sub>2</sub> (%)	IND (mg)	Etanol (%)	PLG (%)	Vazão de ar de secagem (m <sup>3</sup> /min)	Temperatura de saída (°C)
<b>MPSF</b>	1,5	1,3	-	-	-	3,5 (a)	70
	2,0					4,5 (b)	75
							80
<b>MPCF1</b>	1,5	1,3	250	10	-	3,5 (a)	70
	2,0					4,5 (b)	75
							80
<b>MPCF2</b>	1,5	1,3	250	-	10	3,5 (a)	70
	2,0					4,5 (b)	75
							80

**Fonte:** Adaptado de Crcarevska, 2008.

**Legenda:** MPSF (micropartícula sem fármaco); MPCF1e2 (micropartícula com fármaco); IND (indometacina); PLG (propilenoglicol).

### 4.3 Caracterização das micropartículas

#### 4.3.1 Microscopia óptica (MO)

Para avaliação morfológica inicial das MP produzidas e determinação da melhor concentração polimérica a ser utilizada no estudo foi utilizado um microscópio óptico LEICA DM 500, localizado no CETENE (Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste), nas seguintes amostras: micropartículas de alginato sem fármaco nas concentrações de 1,5% e 2,0% do polímero.

#### 4.3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Foi utilizado um equipamento de bancada modelo TM-1000 da marca Hitachi acoplado com sistema para microanálise química por Espectroscopia de Energia Dispersiva – EDS, instalado no CERTBIO da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), com aumento de até 15000 x, profundidade focal de 1 mm, resolução de 30 nm e energia fixa de 15 kV, baixo vácuo e pressão variada (1 a 270 Pa), nas seguintes amostras: indometacina (fármaco), micropartícula com fármaco e micropartícula sem o fármaco.

#### 4.3.3 Difração de Raios-X (DRX)

As propriedades estruturais das micropartículas foram avaliadas por um difratômetro de raios-X Shimadzu<sup>®</sup> (modelo XRD 6000), localizado no Certbio – UFCG, com varredura angular na faixa de  $10^\circ < 2\theta < 40^\circ$  utilizando a linha  $K\alpha$  de Cu como fonte de radiação com comprimento de onda de  $1,54056\text{Å}$  com intervalo de 0,6 s para cada amostra a seguir: alginato de sódio, indometacina, mistura física (alginato de sódio com a indometacina), micropartícula sem fármaco, micropartícula com fármaco (etanol) e micropartícula com fármaco (propilenoglicol).

#### 4.3.4 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Pastilhas de KBr foram preparadas a partir de misturas de 200 mg de KBr e 1 mg das amostras: alginato de sódio, indometacina, mistura física (alginato de sódio com a indometacina), micropartícula sem fármaco, micropartícula com fármaco (etanol) e micropartícula com fármaco (propilenoglicol). Esta análise foi realizada utilizando um espectrômetro Spectrum 400 *Perkin Elmer*<sup>®</sup> FT-IR/FT-NIR *Spectrometer*, localizado no Certbio – UFCG, com varredura de  $4000$  a  $650\text{ cm}^{-1}$ .

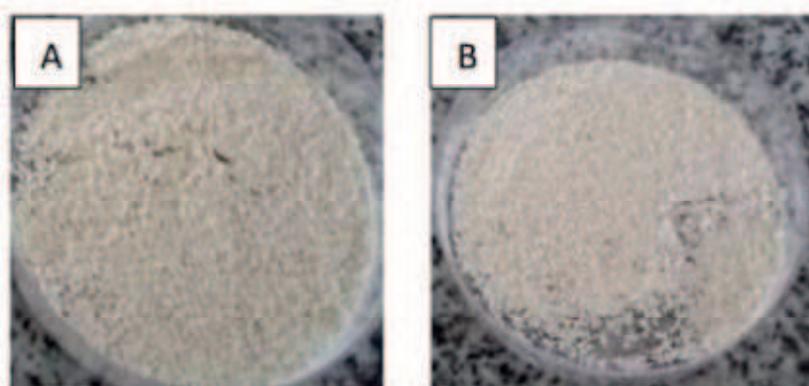
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Desenvolvimento das micropartículas

A temperatura que mais se adequou ao processo de secagem para obtenção das MP foi a de 75° C. Como descrito na metodologia, o presente trabalho teve o intuito de obter as MP utilizando-se de diferentes parâmetros tanto no processo de secagem como utilizando dois solventes diferentes, sendo eles o etanol (10%) e o propilenoglicol.

As MP produzidas, apresentaram-se na forma de um pó com partículas divididas, com alguns aglomerados de tamanhos não uniformes, percebe-se na Figura 8 que não houve diferenças entre as duas formulações obtidas, mesmo elas sendo produzidas com concentrações diferentes do polímero.

**Figura 8:** Micropartículas desenvolvidas

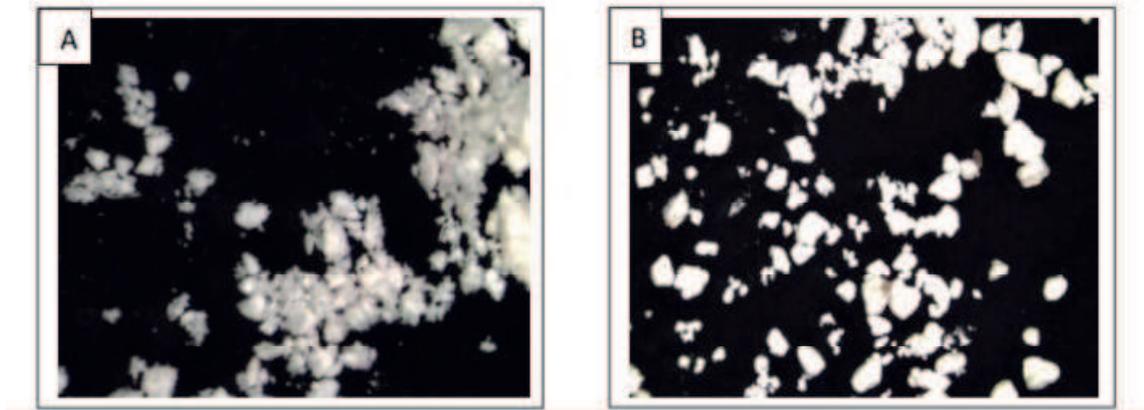


**Legenda:** **A:** micropartículas de alginato a 1,5% (MPSF1); **B:** micropartículas de alginato a 2,0% (MPSF2).

**Fonte:** Dados da pesquisa

Conforme a Figura 9, as micropartículas apresentaram-se de tamanhos variados com presença de aglomerados, característicos de micropartículas de alginato (LIRA, 2007). As amostras MPSF1 apresentaram-se mais rugosas e menos esféricas quando em comparação às MPSF2, que se apresentaram mais compactas e em formatos mais definidos.

**Figura 9:** Fotomicrografia óptica das micropartículas de alginato sem fármaco (100x)



**Legenda:** A: concentração de 1,5% B: concentração de 2,0%

**Fonte:** Arquivos da pesquisa

Diante disso, a formulação MPSF2 foi a selecionada para a incorporação da IND e posterior caracterização. As concentrações dos solventes utilizados na obtenção das MP estão adequadas para formulações de uso oral (FERREIRA; SOUSA, 2011).

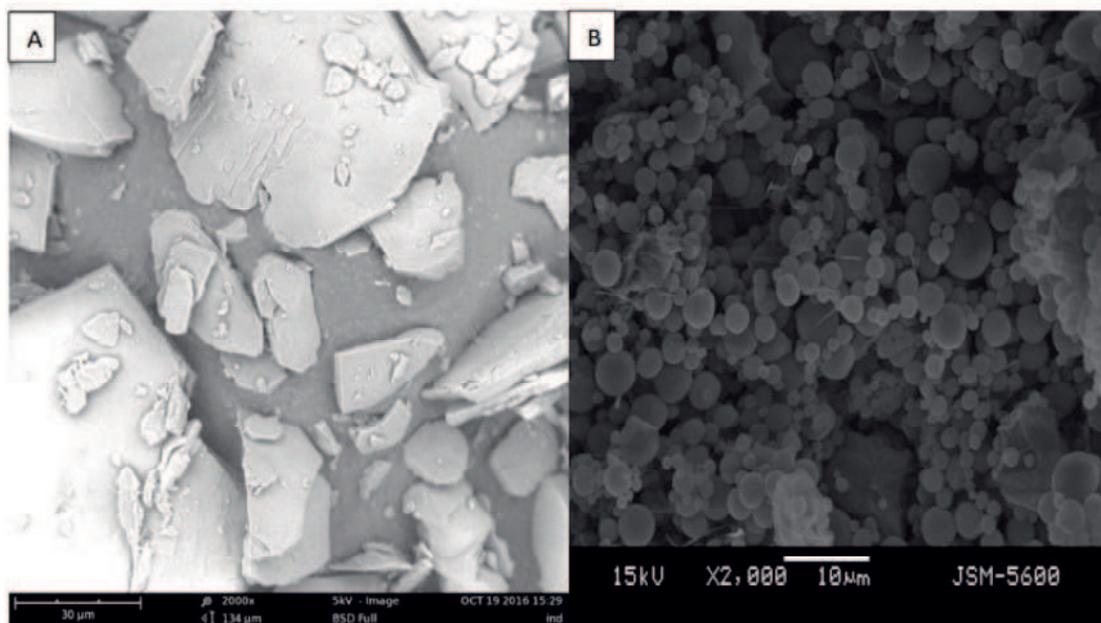
## 5.2 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA

### 5.2.1 Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma das técnicas mais versáteis para caracterização microestrutural de materiais sólidos. É muito utilizada para obter informações relativas a forma e tamanho das micropartículas (GALLARDO et al., 2013; QUISPE-CONDORI; SALDAÑA; TEMELLI, 2011; TONON; GROSSO; HUBINGER, 2011). Para a administração oral de fármacos não há um limite superior de tamanho das MP, entretanto MP menores conseguem transpor barreiras com mais facilidade pelo sistema gastrointestinal, chegando de forma mais rápida no cólon. Seu tamanho também irá influenciar diretamente na taxa de liberação do fármaco, na sua distribuição e também na sua taxa de degradação. Com todos esses parâmetros, a MEV é uma técnica importante de caracterização para avaliar esses quesitos e assim escolher a melhor forma de administração do sistema desenvolvido (AGUERO; ZALDIVAR-SILVA; PEÑA; DIAS, 2017).

Na Figura 10, pode-se observar os cristais da IND e as micropartículas com a IND incorporada.

**Figura 10:** Fotomicroscopias da indometacina não atomizada (A) e das micropartículas atomizada (B) em um aumento de 2000x.

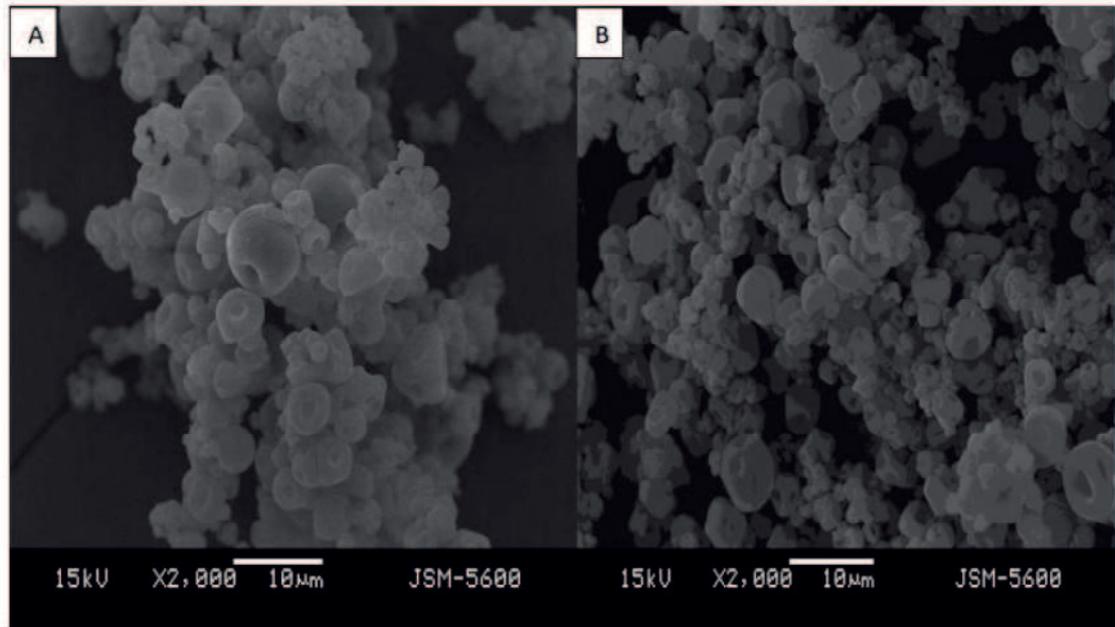


**Fonte:** Arquivos da pesquisa

O fármaco não atomizado apresentou-se na forma de cristais definidos, característicos e de diversos tamanhos com superfície lisa. Os resultados esféricos obtidos nas MP foram alcançados devido ao processo de secagem, apresentando partículas esféricas no *spray drying*. A forma que as MP se apresentam dependem da natureza do material e das condições de secagem, como temperatura de entrada e a razão do fluxo de ar ou de alimentação (LI et al., 2010; NANDIYANTO; OKUYAMA, 2011; PATEL, R. P; PATEL, M. P; SUTHAR, 2009). Como já descrito no planejamento fatorial, durante a pesquisa foram utilizados diferentes valores de vazão de ar de secagem, dois solventes e diferentes temperaturas.

Observa-se na Figura 11-A que as MP sem o fármaco em vazões de ar diferentes (MPSFa; MPSFb), ambas apresentaram uma morfologia semelhante e na escala micrométrica. A morfologia foi classificada como toroidal, o que pode estar relacionada a uma deformação inicial que ocorreu nas gotículas durante o processo de secagem. A morfologia da partícula é definida durante o estado de transição, quando a temperatura do processo está acima da temperatura de transição vítrea do material (VAY; FRIEB; SCHELER, 2012), influenciando, no aumento da mobilidade das cadeias poliméricas, passando para uma organização estrutural menos rígida (PERRONE et al., 2013).

**Figura 11:** Fotomicroscopias das micropartículas de alginato sem fármaco (2000x)



**Legenda:** **A:** micropartículas com vazão de secagem 3,5 **B:** micropartículas com vazão de ar de secagem a 4,5.

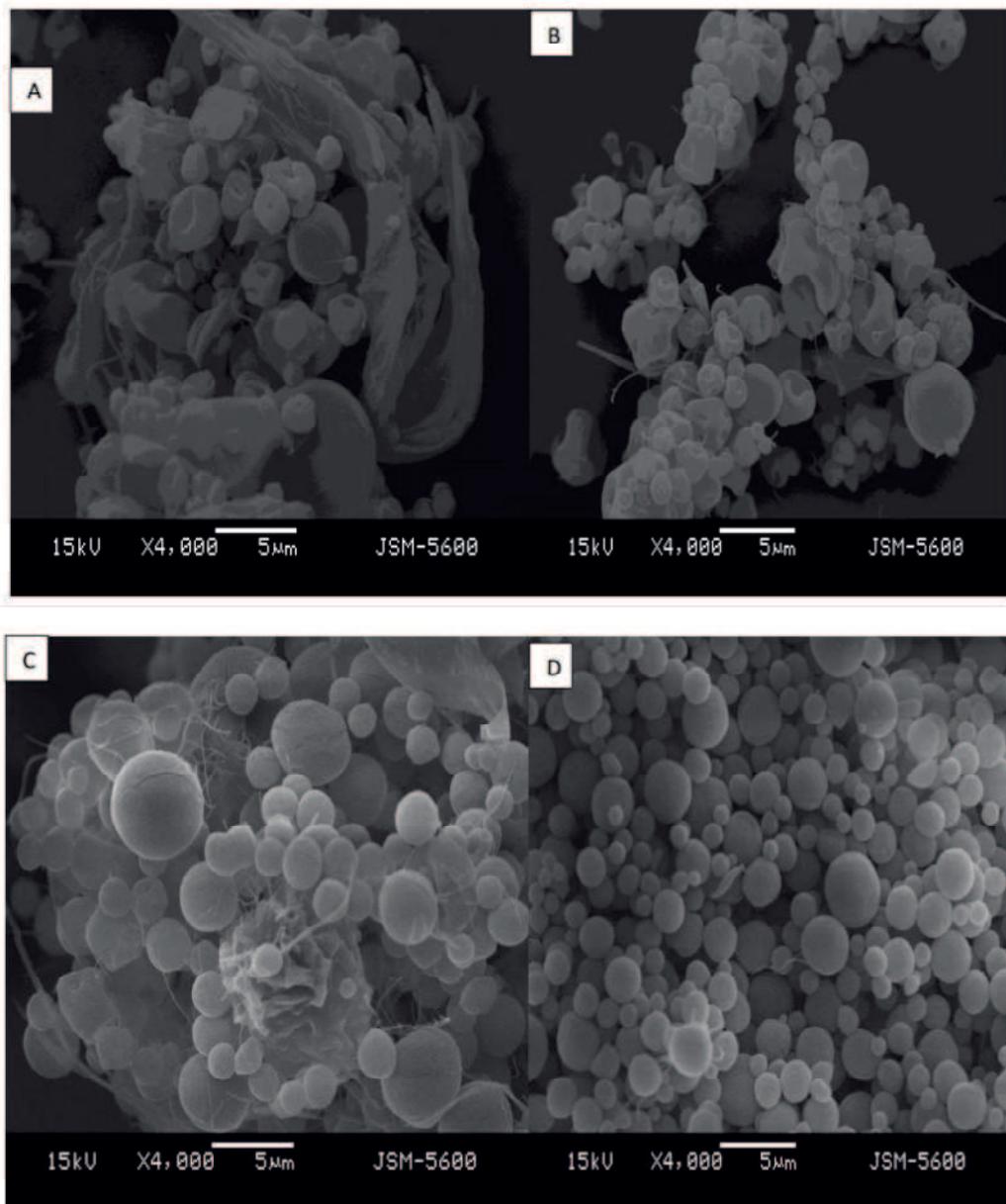
**Fonte:** Arquivos da pesquisa.

Na Figura 12, estão representadas as MP com fármaco em um aumento de 4000x, sendo MPCF1a e MPCF2a (em etanol e propilenoglicol a 3,5 m<sup>3</sup>/min de vazão de ar) e MPCF1b e MPCF2b (em etanol e propilenoglicol a 4,5 m<sup>3</sup>/min de vazão de ar).

Observa-se que as MPCF1 (Figura 12 – A e B) não apresentaram morfologia tão homogêneas e esféricas quanto as MPCF2 (Figura 12 – C e D). Isso aconteceu, provavelmente, devido ao ponto de ebulição dos solventes utilizados, sendo o do etanol 78,15 °C, enquanto a do propilenoglicol 188 °C. A temperatura no processo de secagem foi de 75 °C, portanto o sistema contendo etanol alcança, de forma mais rápida, a faixa em que a estrutura se torna mais elástica, diferente do sistema contendo o propilenoglicol, em que a transição vítrea é dificultada, pois o mesmo possui uma temperatura de ebulição superior. Os resultados esféricos obtidos das MP foram melhores alcançados pela presença do propilenoglicol (GLASS, 2005; OLIVEIRA, 2014).

De acordo com os resultados apresentados, as MP apresentaram-se na escala micrométrica (1-4 µm). A amostra com propilenoglicol e vazão de secagem maior (MPCF2b), apresentou melhor resultado frente a morfologia, já que a mesma se encontra em formato mais esférico, apresentando tamanhos de partículas mais uniformes e a não presença de fármaco livre na formulação.

**Figura 12:** Fotomicroscopias das micropartículas de alginato com fármaco (4000x)



**Legenda:** **A:** Micropartículas em álcool etílico com vazão de secagem 3,5 **B:** Micropartículas em álcool etílico com vazão de ar de secagem 4,5 **C:** Micropartículas em propilenoglicol com vazão de secagem 3,5 **D:** Micropartículas em propilenoglicol com vazão de ar de secagem 4,5

**Fonte:** Arquivos da pesquisa.

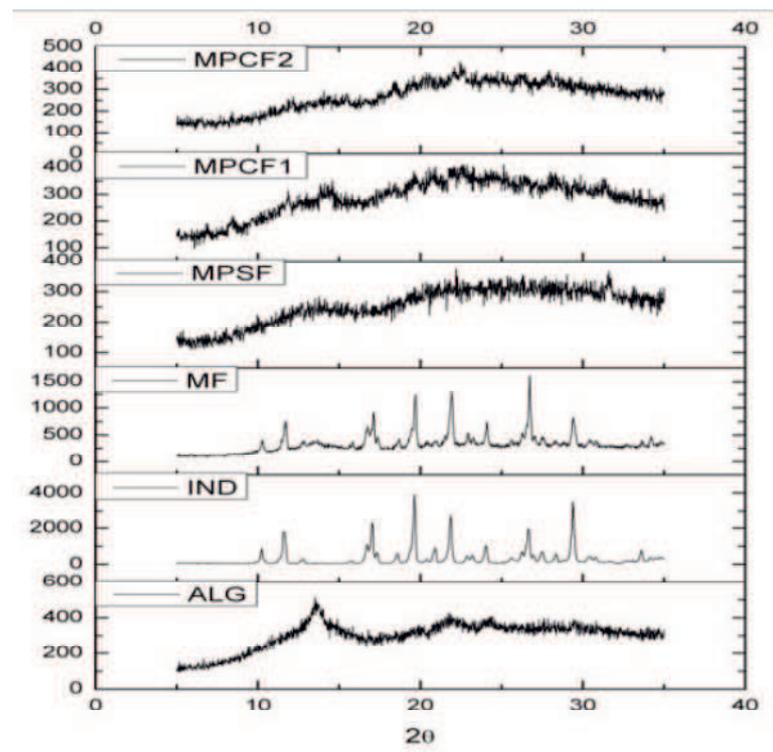
### 5.2.2 Difração de Raios-X

A difratometria de raios-X é uma técnica largamente utilizada na caracterização da estrutura de materiais sólidos, em que é possível basear o caráter cristalino dos mesmos, assim, permitindo a determinação do grau de cristalinidade residual que possa existir na estrutura de determinados materiais amorfos. Já que considerações entre o grau de

crystalinidade de produtos farmacêuticos são de grande importância em relação ao processo de absorção. Sólidos amorfos são, geralmente absorvidos mais rapidamente que sólidos no estado cristalino (DONG; BOYD, 2011; OLIVEIRA et al., 2013).

Para avaliar as alterações ocorridas na estrutura da indometacina após a mesma ser incorporada no sistema polimérico, foram avaliados os seguintes difratogramas obtidos, das matérias primas puras (alginato e indometacina) e de sua mistura física, os difratogramas podem ser analisados na Figura 13.

**Figura 13:** Difratogramas do alginato, indometacina, mistura física e das micropartículas desenvolvidas com e sem o fármaco.



**Legenda:** ALG (alginato de sódio), IND (indometacina), MF (mistura física - alginato de sódio com a indometacina), MPSF (micropartícula sem fármaco), MPCF1 micropartícula com fármaco (etanol) e MPCF2 micropartícula com fármaco (propilenoglicol).

**Fonte:** Arquivos da pesquisa.

O ALG apresentou forte reflexão em  $13,4^\circ$  e reflexões de menores intensidades em  $21,8^\circ$  e  $24,4^\circ$ , corroborando com estudos de Jayapal (2017), que obteve picos nessa mesma faixa em relação ao ALG, assim comprovando o perfil semicristalino do polímero. A IND apresentou estrutura cristalina, rica em picos estreitos e simétricos, com fortes reflexões a  $11,6^\circ$ ;  $17,03^\circ$ ;  $19,6^\circ$ ;  $21,8^\circ$ ;  $26,7^\circ$  e  $29,4^\circ$ . Nos resultados obtidos para a amostra da mistura

física (MF) das MPSF e da IND, observou-se a presença de picos característicos do fármaco, como também alterações na linha de base atribuídas à presença do polímero. As amostras microparticuladas e do polímero apresentaram um padrão similar, assim demonstrando a não interferência do fármaco na microestrutura do sistema (CESCHAN et al., 2015).

Também pode-se observar que os difratogramas obtidos para as MPCF1 e MPCF2, os mesmos não apresentaram picos característicos da IND nos sistemas descritos, podendo-se concluir que o fármaco está disperso molecularmente no interior da matriz (CHANDAK; VERMA, 2008; JINGOU et al., 2011), com pouca ou nenhuma presença do fármaco cristalino na superfície das micropartículas (VIJAYARAGAVAN et al., 2011). Sabe-se que a distribuição do fármaco na matriz é um parâmetro importante a ser considerado em estudos de liberação e biodisponibilidade (SILVA-JÚNIOR et al., 2009).

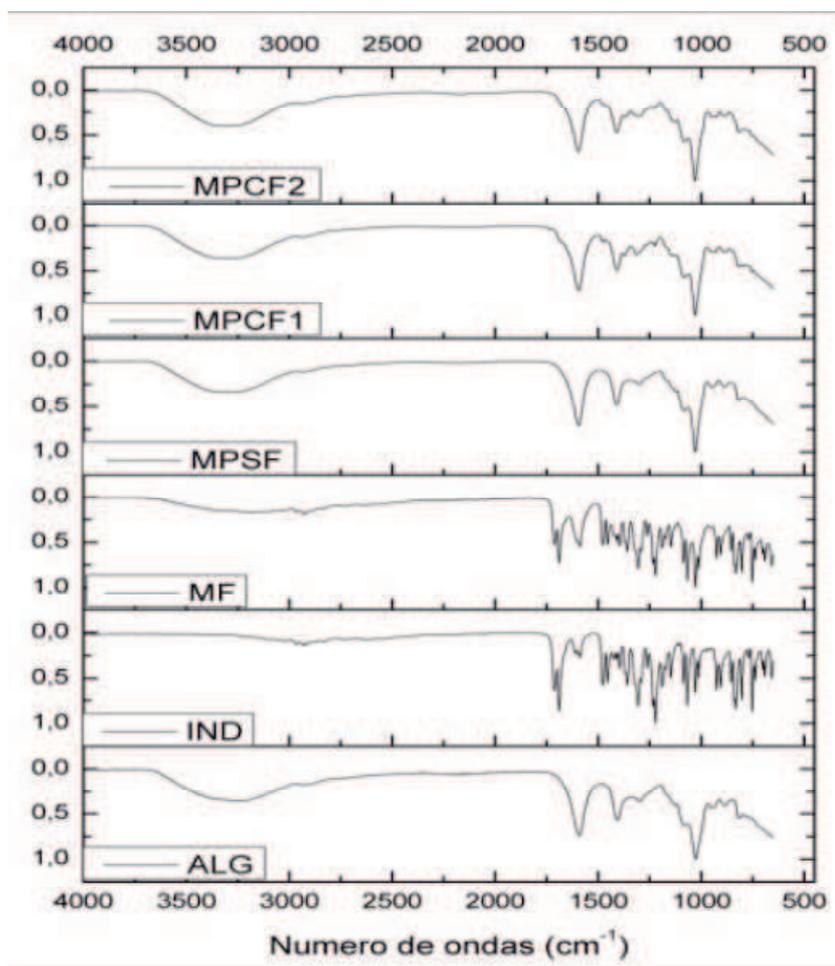
Pelos resultados obtidos, também pode-se observar que os picos e vales característicos do polímero foram mantidos nos difratogramas tanto das MPSF como da MPCF, demonstrando, dessa forma, que o processo de secagem utilizado não causou mudanças significativas na estrutura do polímero.

### 5.2.3 Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é uma técnica bastante difundida para a identificação e elucidação de compostos orgânicos, baseada nas vibrações dos átomos de uma molécula (LOPES; FASCIO, 2004). Além disso, pode fornecer informações importantes sobre a compatibilidade fármaco-excipiente ou possíveis reações entre as espécies químicas envolvidas durante ou após qualquer processo físico e vem sendo utilizada na caracterização físico-química de sistemas de liberação de fármacos (SILVA-JÚNIOR et al., 2009).

A Figura 14 apresenta os espectros de FTIR dos componentes da formulação e micropartículas desenvolvidas.

**Figura 14:** Espectros de infravermelho dos componentes da formulação e micropartículas desenvolvidas.



**Legenda:** ALG (alginato de sódio), IND (indometacina), MF (mistura física - alginato de sódio com a indometacina), MPSF (micropartícula sem fármaco), MPCF1 micropartícula com fármaco (etanol) e MPCF2 micropartícula com fármaco (propilenoglicol).

**Fonte:** Dados da pesquisa.

No espectro de alginato pôde-se observar a presença de grupos funcionais característicos do polímero, apresentando um pico de alta intensidade na região de 3500 a 3200  $\text{cm}^{-1}$  que pode ser atribuída à vibração de estiramento de O-H, em 2917  $\text{cm}^{-1}$  estiramento assimétrico de  $\text{CH}_2$ . Aproximadamente em 1594  $\text{cm}^{-1}$  uma ligação do tipo C=C de compostos aromáticos e na faixa de 1300 a 1080  $\text{cm}^{-1}$  apresenta uma ligação entre C-O de álcoois e fenóis. Em 1027  $\text{cm}^{-1}$  ocorre presença de alcenos, já em 941  $\text{cm}^{-1}$  a deformação detectada pode ser atribuída a OH de ácidos carboxílicos e na faixa de 900 a 650  $\text{cm}^{-1}$  deformações características de CH (PAULA H.C et al., 2010).

Ao analisar o espectro de absorção da IND, pode-se observar a presença de estiramento assimétrico e simétrico de metila próximo a 2919  $\text{cm}^{-1}$ , a ligação C-N da amina

aromática e C=C anelar são identificados em  $1690\text{ cm}^{-1}$  e  $1601\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Absorbâncias atribuídas a ácidos carboxílicos em  $1714\text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $925\text{ cm}^{-1}$  (OH de ácidos carboxílicos). Em  $1306\text{ cm}^{-1}$  estiramento C-O atribuído a fenóis, ligações C-Cl em  $1067\text{ cm}^{-1}$  (arila) e em  $716\text{ cm}^{-1}$  (alifáticos).

Nos espectros relacionados a MF, pôde-se observar em  $3320\text{ cm}^{-1}$  o estiramento de ligação O-H, em  $2926\text{ cm}^{-1}$  o estiramento simétrico e assimétrico metila e metileno da estrutura, em  $1688\text{ cm}^{-1}$  o estiramento característico da região C=N, em  $1133\text{ cm}^{-1}$  vibrações características de ligações do tipo C-O. Quando observado a MF, ocorre presença de bandas características principalmente do fármaco com sobreposição das bandas específicas do polímero. Através deste espectro não foram observadas novas absorbâncias pela mistura dos componentes (MOEBUS et al., 2012).

Nos espectros da amostra MPSF, na região em  $3306\text{ cm}^{-1}$  picos característicos de ligação do tipo O-H, em  $2932\text{ cm}^{-1}$  ligações do tipo C-H de carbonos metílicos e metilénicos, na região compreendida entre  $1411\text{ cm}^{-1}$  a presença de estiramento simétrico de sais de ácido carboxílico, em  $1119\text{ cm}^{-1}$  ligações do tipo C-O.

Nos espectros da amostra MPCF1, na região  $3306\text{ cm}^{-1}$  pico característico de ligações do tipo O-H, em  $2927\text{ cm}^{-1}$  ligações do tipo C-H de carbonos metílicos e metilénicos, na região compreendida de  $1684\text{ cm}^{-1}$  estiramento de ligação C=N, vibrações de ligação C-O pode ser observada em  $1134\text{ cm}^{-1}$ .

Na amostra MPCF2, em  $3306\text{ cm}^{-1}$  ligações características de O-H, em  $2938\text{ cm}^{-1}$  presença de ligações de C-H de carbonos metílicos e metilénicos, em  $1680\text{ cm}^{-1}$  ligação característica de C=N, em  $1138\text{ cm}^{-1}$  vibrações de ligações de C-O.

Diante dos resultados apresentados, pode-se perceber que nos espectros das amostras microparticuladas as mesmas apresentaram um padrão similar ao espectro do ALG, dessa forma demonstrando que durante o processo de secagem o polímero não sofreu grandes modificações na sua estrutura. Também é possível perceber a ausência de picos característicos do espectro da IND nos espectros apresentados pelas amostras MPCF1 e MPCF2, dessa forma demonstrando que o fármaco está preso a matriz polimérica, nos resultados de DRX pode-se perceber esse mesmo comportamento pela ausência de picos nas mesmas amostras estudadas.

## 6. CONCLUSÃO

Através da pesquisa pode-se concluir que foi possível a produção com sucesso das micropartículas de alginato com e sem a indometacina, em que as mesmas foram obtidas a partir de algumas mudanças nas variáveis de concentração dos componentes, solventes e temperaturas de secagem.

As MP obtidas apresentaram maior esfericidade graças ao método de secagem por *spray drying*, apresentando-se de forma mais uniforme quando a incorporação do fármaco utilizou como solvente o propilenoglicol a uma vazão de ar de secagem de 4,5 m<sup>3</sup>/min.

Os resultados obtidos através das técnicas de caracterização (MEV, DRX e FTIR) demonstraram que a indometacina está dispersa no sistema microparticulado, sendo confirmado pela ausência de absorbâncias com intensidade características do fármaco e picos cristalinos nas superfícies das micropartículas obtidas. A MPCF2b apresentou os melhores resultados, demonstrando uma excelente candidata para liberação modificada para este fármaco, por apresentar-se como maior esfericidade, uniformidade e reduzido tamanho das partículas.

## 7. REFERÊNCIAS

- AGUERO, L.; ZALDIVAR-SILVA, D.; PEÑA, L.; DIAS, M. L. Alginate microparticles as oral colon drug delivery device: A review, **Carbohydrate Polymers**, v. 168, p. 32-43, 2017.
- AISNER, J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. **American Journal of Health-System Pharmacy** v. 64, n. 9, p. 4-7, 2007.
- AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANSEL, H.C.; ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N.G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 776 p.
- ARAÚJO, R. R.; TEIXEIRA, C. C. C.; FREITAS, L. A. P. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid. **Drying Technology**, v. 28, p. 421-421, 2010.
- BAGHERI, L et al. Spray-dried alginate microparticles carrying caffeine-loaded and potentially bioactive nanoparticles. **Food Research International**, v. 62, p. 1113-1119, 2014.
- BRASILEIRO, J. S. L. **Microencapsulação de compostos bioativos: inovação em diferentes áreas**. Dissertação. 71f (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, 2011.
- ÇELIK, M.; WENDEL, S. C. Spray drying and pharmaceutical applications. In: Parikh, D.M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2° ed. Pinehurst, North Carolina: Executive, p. 129-157, 2005.
- CESCHAN, E., et al. Polymeric microparticles containing indomethacin for inhalatory administration. **Powder technology**, v. 285, p. 51-61, 2015.
- CHANDAK, A.R.; VERMA, P.R.P. Design and Development of Hydroxypropyl Methycellulose (HPMC) Based Polymeric Films of Methotrexate: Physicochemical and Pharmacokinetic Evaluations. **The Pharmaceutical Society of Japan**, v. 128, n. 7, p. 1057-66, 2008.
- CORTES, Gracy Karla da Rocha. **Síntese e caracterização de híbridos à base de alginato de sódio e escamas de peixe para uso na remoção de espécies poluentes**. 2010. 87f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2010.
- CRCAREVSKA, S., DODOV, M., GORACINOVA, K. Chitosan coated Ca–alginate microparticles loaded with budesonide for delivery to the inflamed colonic mucosa. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol 68, 2008.

- DONG, Y.D.; BOYD, B.J. Applications of x-ray scattering in pharmaceutical science. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 417, n. 1-2, p. 101-111, 2011.
- EROGLU, H., et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of microparticle formulations containing meloxicam. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 13, n. 1, p. 46-52, 2012.
- ESTEVINHO, B. N.; ROCHA, F., SANTOS, L.; ALVES, A. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications - A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 31, n. 2, p. 138-155, 2013.
- FANG, Z.; BHANDARI, B. Encapsulation of polyphenols - A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 21, n. 10, p. 510-523, 2010.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, volume 2, 5ª Ed. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, 2010.
- GAG, J. M.; GRADÓN, L. A distributed parameter model for the spray drying of multicomponent droplets with a crust formation. **Advanced Powder Technology**, v. 24, p. 324-330, 2013.
- GALLARDO, G.; GUIDA, L.; MARTINEZ, V.; LÓPEZ, M.C.; BERNHARDT, D.; BLASCO, R.; PEDROZA-ISLAS, R.; HERMIDA, L.G. Microencapsulation of linseed oil by spray drying for functional food application. **Food Research International**, v.52, p.473-482, 2013.
- GARAY, I.; POCHEVILLE, A.; MADARIAGA, L. Polymeric microparticles prepared by supercritical antisolvent precipitation. **Powder Technology** v. 197, p. 211-217, 2010.
- GHARSALLAOUI, A.; ROUDAUT, G.; CHAMBIN, O.; VOILLEY, A.; SAUREL, R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. **Food Research International**, v. 40, n. 9, p. 1107-1121, 2007.
- HU et al. Alginate encapsulated mesoporous sílica nanospheres as a sustained drug delivery system for the poorly water-soluble drug indomethacin. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 9, p. 183-190, 2014.
- JAYAPAL, J. J.; DHANARAJ, S. Exemestane loaded alginate nanoparticles for cancer treatment: Formulation and in vitro evaluation, **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 105, p. 416-421, 2017.
- JINGOU, J.; SHILEI, H.; WEIGI, L.; DANJUN, W.; TENGFELI, W.; YI, X. Preparation, characterization of hydrophilic and hydrophobic drug in combine loaded chitosan/cyclodextrin nanoparticles and in vitro release study. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 83, n. 1, p. 103-107, 2011.
- KIM, H. S., et al. Anti-inflammatory activities of methanol extract of *Mastixia arborea* C.B. Clarke as to mouse macrophage and paw edema. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, v. 77, n. 12, p. 2356-2361, 2013.
- KISSEL, T.; MARETSCHKEK, S.; PACKHÄUSER, C.; SCHNIEDERS, J.; SEIDEL, N.

Microencapsulation techniques for parenteral depot systems and their application in the pharmaceutical industry. **Microencapsulation: Methods and industrial applications**. v. 158, p. 99-122, 2006.

Labmaq do Brasil LTDA (2010). O Manual de Operações do Mini-Spray Dryer MSD 1.0.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. **Alginate: Properties and biomedical applications**. **Progress in Polymer Science**, v. 7, p. 106-126, 2012.

LI, X.; ANTON, N.; ARPAGAU, C; BELLETEIX, F.; VANDAMME, T. F. Nanoparticles by spray drying using innovative new technology: The Büchi Nano Spray Dryer B-90. **Journal of Controlled Release**, v. 147, p. 304-310, 2010.

LIAKOSA, I. et al. Controlled antiseptic release by alginate polymer films and beads. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 176-183, 2013.

LIBBY, A. M. et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. **Clinical Therapeutics**, v. 35, n. 4, p. 385-398, Abr. 2013.

LIRA, A., M. **Desenvolvimento, avaliação e caracterização de sistemas microestruturados para veiculação de ácido retinóico na pele**. Tese (Doutorado em Medicamento e Cosméticos). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo, 2007.

LOPES, L. B.; COLLETT, J. H.; BENTLEY, M. V. L. B. Topical delivery of Cyclosporin A: an in vitro study using monoolein as a penetration enhancer, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Stuttgart, v. 60, p. 25-30, 2005.

MALHEIRO, J.P.T. **Síntese, caracterização e aplicação do acetato de celulose a partir da palma forrageira (Opuntia ficus-indica (L.) Miller) para liberação modificada de fármacos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, 2014.

MARTINS, I. M.; BARREIRO, M. F.; COELHO, M.; RODRIGUES, A. E. Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carries for cosmetic applications. **Chemical Engineering Journal**, v. 245, p. 191-200, 2014.

MEZHERICHER, M.; LEVY, A.; BORDER, I. Spray drying modelling based on advanced droplet drying kinetics. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, n. 49, p. 1205-1213, 2010.

MURUGESAN, R.; ORSAT, V. Spray drying for the production of nutraceutical ingredients - A review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 5, n. 1, p. 3-14, 2012.

NAIK, A.B.; MISHRA S.; LOKHANDE, J. B.; KULKARNI, R. D.; Development of sustained release micro/nano particles using different solvent emulsification techniques: A review. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 3, n. 4, p. 573-590, 2012.

NANDIYANTO, A. B. D.; OKUYAMA, K. Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: from the nanometer to submicrometer size

rangers. **Advanced Powder Technology**, v. 22, p. 1-19, 2011.

OBEIDAT, W. M. Recent patents review in microencapsulation of pharmaceuticals using the emulsion solvent removal methods. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation** v. 3, p. 178-192, 2009.

OLIVEIRA, A.R.; MOLINA, E.F.; MESQUITA, P.C.; FONSECA, J.L.C.; ROSSANEZI, G.; PEDROSA, M.F.F.; OLIVEIRA, A.G.; SILVA-JÚNIOR, A.A. Structural and thermal properties of spray-dried methotrexate-loaded biodegradable microparticles. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 112, p. 555-565, 2013.

OLIVEIRA, E. **Micropartículas de poli (ácido láctico)/ poloxâmico obtidos por spray drying para liberação modificada de metotrexato**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 4, p. 641-650, Ago./Set. 2010.

ORIDO, T.; FUJINO, H.; KAWASHIMA, T.; MURAYAMA, T. Decrease in uptake of arachidonic acid by indomethacin in LS174T human colon cancer cells; a novel cyclooxygenase-2-inhibition-independent effect. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 494, p. 78-85, 2010.

PATEL, R. P.; PATEL, M. P.; SUTHAR, A. M. Spray drying technology: an overview. **Indian Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 10, p. 44-47, 2009.

PATIL, P.; CHAVANKE, D.; WAGH, M. **A review on ionotropic gelation method**: novel approach for controlled gastro retentive gelispheres. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, Suppl 4, 2012.

PAUDEL, A.; WORKU, Z. A.; MEEUS, J.; GUNS, S.; MOOTER, G. V. D. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 253-284, 2013.

PAWAR, S. N.; EDGAR, K. J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. **Biomaterials**, [Guidford], v. 33, p. 3279-3305, 2012.

PERRONE, I., et al. Influência das condições de operação em spray dryer piloto sobre a umidade e a atividade de água do leite em pó integral. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 68, n. 393, p. 5-9, 2013.

QUISPE-CONDORI, S.; SALDAÑA, M.D.A.; TEMELLI, F. Microencapsulation of flax oil with zein using spray and freeze-drying. **LWT - Food Science and Technology**, v. 44, p. 1880-1887, 2011.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTE, J. M.; GARDNER, P. **Farmacologia**. Elsevier, 6ª ed. 2007.

RATTES, A. L. R.; OLIVEIRA, W. P. Spray drying conditions and encapsulating compositions effects on formation and properties of sodium diclofenad microparticles.

**Powder Technology**, v. 171, n. 1, p. 7-14, 2007.

SILVA-JÚNIOR, A.A.; MATOS, J.R.; FORMARIZ, T.P.; ROSSANEZI, G.; SCARPA, M.V.; EGITO, E.S.T.; OLIVEIRA, A.G. Thermal behavior and stability of biodegradable spray-dried microparticles containing triamcinolone. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v. 386, p. 45-55, 2009.

STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2011, 321p.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Health and Environment Journal** v. 7, n. 2, p. 12-20, 2006.

TEMUSSI, F., et al. Determination of photostability and photodegradation products of indomethacin in aqueous media. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, p. 678-683, 2011.

TIMKO, B. P.; DVIR, T.; KOHANE, D. S. Remotely triggerable drug delivery systems. **Advanced Materials**, 22:4925-4943, 2010.

TIWARI, S.; BATRA, N. Oral drug delivery system: A review. **American Journal of Life Science Researches**, v. 2, n. 1, p. 27-35, 2014.

TONON, R.V.; GROSSO, C.R.F.; HUBINGER, M.D. Influence of emulsion composition and inlet air temperature on the microencapsulation of flaxseed oil by spray drying. **Food Research International**, v. 44, p. 282-289, 2011.

TRAN, V.; BENOITA, J. P.; VENIER-JULIENNEA, M. C. Why and how to prepare biodegradable, monodispersed, polymeric microparticles in the field of pharmacy? **International Journal of Pharmaceutics** v. 407, p. 1-11, 2011.

VAY, K.; FRIEB, W.; SCHELER, S. A detailed view of microparticle formation by inprocess monitoring of the glass transition temperature. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 399-408, 2012.

VELLOSO, F. T. **Desenvolvimento e caracterização de microcápsulas de alginato/quitosana contendo ácido retinóico e óleo de babaçu**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, 2008.

VENKATESAN, J.; BHATNAGAR, I.; MANIVASAGAN, P.; KANG, K. H.; KIM, S. K. Alginate composites for bone tissue engineering: a review. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 72, p. 269-81, 2015

VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M.; GARG, S. Formulations aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery system. **Journal of Controlled Release**, v. 79, p. 7-27, 2002.

VIJAYARAGAVAN, S.; VINO, S.; LOKESH, K.R.; GHOSH, A.R.; JAYARAMAN, G. Controlled Release of Methotrexate Using Alpha-Lactalbumin Microparticles. **Internacional Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 1, p. 39-44, 2011.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 2010.