



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

DEMIS FERREIRA DE MELO

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA CONTENDO
UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO**

**CAMPINA GRANDE
2018**

DEMIS FERREIRA DE MELO

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA CONTENDO
UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima.

**CAMPINA GRANDE
2018**

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.

M528o Melo, Demis Ferreira de.
Obtenção e caracterização de filmes de quitosana contendo um derivado *N*-acilidrazônico [manuscrito] / Demis Ferreira de Melo. - 2018.
22 p.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2018.
"Orientação : Profa. Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima, Departamento de Farmácia - CCBS."
1. Polímeros. 2. Biomateriais. 3. Quitosana. I. Título
21. ed. CDD 615.19

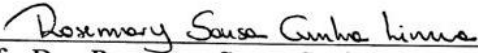
DEMIS FERREIRA DE MELO

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA CONTENDO
UM DERIVADO N-ACILIDRAZÔNICO**

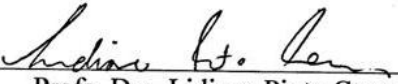
**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Bacharelado em
Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito à obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.**

Aprovada em: 22/11/2018.

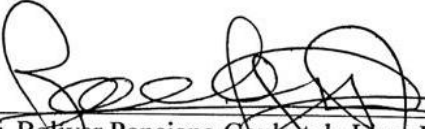
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Lidiane Pinto Correia
Universidade Maurício de Nassau



Prof. Dr. Bolivar Ponciano Goulart de Lima Damasceno
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Maria José Ferreira, pelo apoio e amor incondicional. Obrigado pela compreensão e por tudo o que me ensinaste. Você sempre será minha referência de vida.

Ao meu pai Delmiro Fausto de Melo Neto (*in memoriam*), por sempre torcer pelo meu sucesso.

Às minhas irmãs Delma Melo e Janaina Barbosa, por todo o apoio e companhia nos momentos felizes e tristes. Que nossa união só aumente ao longo do tempo.

À minha namorada Cinthia Maria, por todo o amor, paciência, carinho, incentivo e pela calma trazida na sua presença.

À minha orientadora Rosemary Sousa Cunha Lima, por sempre estar disposta a ajudar e por todos os ensinamentos. Muito obrigado!

Aos professores Lidiane Pinto Correia e Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, membros da banca examinadora, pelas grandes contribuições.

Ao professor Ricardo Olímpio de Moura e seu grupo de pesquisa, por sintetizarem e cederem a molécula JR19 para os estudos.

Aos amigos que a graduação me deu, Wesley Castro, Davidson Wanderley, Renam Silveira, Laryssa Mirelle, Mayrla Emília, Kevin Silva, Aline Meira, Carla Pereira, Cícero Gonçalves, Emanuel Falcão, Antônio Júnior, Raquel Késsia, Beatriz Cardoso, Amanda Gabrielle. Vocês também participaram desta conquista. Obrigado pela companhia ao longo desse tempo.

Ao Laboratório de Certificação de Biomateriais (Certbio) da UEPB e UFCG, pela disponibilidade e acessibilidade, em especial a Lidiane, por todas as oportunidades e ensinamentos. Muito obrigado!

Meu muito obrigado!

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 MATERIAIS E MÉTODOS	7
2.1 Materiais.....	7
2.2 Preparação dos filmes	7
2.3 Caracterização físico química por técnicas analíticas.....	8
2.3.1 Microscopia óptica (MO).....	8
2.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	8
2.3.3 Termogravimetria (TG) e sua derivada (DTG).....	8
2.3.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)....	8
2.3.5 Difração de raios-X (DRX).....	9
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	9
3.1 Aspecto microscópico	9
3.2 Comportamento térmico	10
3.3 Análise espectroscópica	14
3.4 Análise dos difratogramas	16
4. CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS.....	19

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA CONTENDO UM DERIVADO *N*-ACILIDRAZÔNICO

Demis Ferreira de Melo*
Rosemary Sousa Cunha Lima

RESUMO

A subunidade *N*-acilidrazônica está presente em várias moléculas bioativas e em candidatos a protótipos de fármacos, porém ainda é sub-explorada. A associação de um derivado *N*-acilidrazônico (JR19) com a quitosana (QTS), um biopolímero com características atrativas no âmbito farmacêutico, representa uma proposta inovadora para o tratamento de inflamações tópicas. O objetivo deste trabalho foi obter e realizar a caracterização físico-química dos filmes de quitosana contendo JR19 utilizando as técnicas de microscopia óptica (MO), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria e sua derivada (TG/DTG), espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e difração de raios-X (DRX). Os filmes foram desenvolvidos a partir da técnica sol-gel e demonstraram pelas fotomicrografias, a presença de cristais da JR19 no filme contendo a molécula. Pelas curvas DSC, observou-se compatibilidade da mistura física (QTS+JR19) e ausência de incompatibilidade química dos filmes poliméricos incorporados com a JR19. A TG/DTG apresentou características semelhantes de perda de massa entre as amostras, prevalecendo características da QTS. Os espectros de infravermelho da mistura física e do filme com a molécula exibiram bandas características dos grupos funcionais da JR19 na mesma região de absorção. As reflexões observadas nos difratogramas apontaram diminuição da cristalinidade dos filmes quando comparado à mistura física e omissão de algumas reflexões da JR19 nos filmes. Consequentemente, as técnicas utilizadas permitiram caracterizar a formulação de QTS e JR19, revelando-se bastante promissoras para o desenvolvimento destes filmes como nova proposta de tratamento farmacêutico.

Palavras-Chave: JR19. Polímeros. Biomateriais.

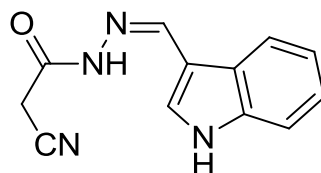
1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novas propostas farmacoterapêuticas tem suas raízes profundamente ligadas aos avanços de áreas estratégicas da ciência e tecnologia, tornando-os um processo altamente dispendioso e complexo, devido aos múltiplos fatores que envolvem o planejamento molecular. Todavia, a busca por novos fármacos diferentes daqueles já consolidados no mercado, pode proporcionar melhorias significativas na qualidade de vida da sociedade, através do aumento da biodisponibilidade farmacológica, segurança e conforto da aplicação (AMARAL et al., 2017).

* Aluno de Graduação em Farmácia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.
E-mail: demiscz@gmail.com

A subunidade *N*-acilidrazônica é considerada um fragmento privilegiado presente em várias moléculas bioativas e em candidatos a protótipos de fármacos desde a década de 70 (MAIA, TESCH, FRAGA, 2014). Seus derivados têm se destacado como uma importante classe de compostos químicos e sintéticos por apresentarem pronunciadas propriedades biológicas (REPICH et al., 2017), tais como atividade antiparasitária (SERAFIM et al., 2014); antiviral (ROGOLINO et al., 2015); antibacteriana (NASTASĂ et al., 2015); antifúngica (LAZZARINI et al., 2018); analgésica (SILVA et al., 2015); anti-inflamatória (MEIRA et al., 2018); antituberculosa (HOSNY, MORSY, SHERIF, 2015); antitumoral (RODRIGUES et al., 2016), entre outras. Além de suas aplicações na medicina, também são utilizados como reagentes analíticos e no desenvolvimento de materiais fluorescentes (JARCZYK-JEDRYKA et al., 2016). Um destes derivados sintetizados é denominado (*Z*)-*N'*-((1*H*-indol-3-il) metileno)-2-cianoacetoidrazida (JR19), mostrada na Figura 1, a qual possui atividade anti-inflamatória em modelos animais e ausência de toxicidade aguda (APOLINÁRIO, 2016).

Figura 1 – Estrutura química do (*Z*)-*N'*-((1*H*-indol-3-il) metileno)-2-cianoacetoidrazida.



Fonte: autoria própria.

A quitosana (QTS), um biopolímero derivado da quitina, é formado por unidades β -(1 \rightarrow 4) D-glucosamina (unidade desacetilada) e N-acetil-D-glucosamina (unidade acetilada), se torna promissora neste âmbito da tecnologia farmacêutica, por apresentar características atrativas para indústria, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, bioadesividade e atoxicidade. Além disso, pode ter várias aplicações médicas, como a administração de medicamentos, na engenharia de tecidos, no desenvolvimento de órgãos artificiais e curativos (BAJAPAI et al., 2016; LINO et al., 2017).

A descoberta de novas terapias medicamentosas, passa pela etapa do delineamento farmacotécnico, o qual inclui as caracterizações essenciais para que a formulação atenda aos pré-requisitos de qualidade, quanto à compatibilidade dos ingredientes. As técnicas analíticas, como as termoanalíticas e espectroscópicas, dentre outras, são recursos utilizados que possibilitam essas caracterizações físicas e químicas dos componentes (SILVA et al., 2016).

Portanto, este estudo objetiva obter filmes de quitosana, com e sem o derivado *N*-acilidrazônico, e avaliar a compatibilidade entre este derivado, de classe inovadora e ainda sub-explorada (YIN et al., 2017), denominado JR19 e quitosana, tanto na forma de mistura física destes compostos, quanto na forma de filmes, o que pode representar uma proposta alternativa no tratamento de inflamações cutâneas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

A molécula JR19 foi sintetizada no Laboratório de Síntese e Vetorização Molecular (LSVM) pertencente à Universidade Estadual da Paraíba e foi devidamente elucidada por Moraes et al. (2018). A quitosana de baixo peso molecular foi adquirida da Sigma Aldrich® (Saint Louis, Estados Unidos da América).

2.2 Preparação dos filmes

Os filmes de QTS, foram desenvolvidos a partir da dissolução do polímero em uma solução de ácido acético (1% v/v), sob agitação magnética, por um período de 24 horas. Em seguida, foram vertidas 5 mL da solução resultante em placas de Petri com diâmetro de 5,5 cm. Para os filmes de QTS/JR19, a quantidade de fármaco adicionada foi baseada em cálculos da área de superfície da lesão (Equação 1) e o peso dos animais, de modo que a dose final fosse proporcional a 20 mg/kg, concentração que apresentou atividade anti-inflamatória oral *in vivo* e atoxicidade aguda em camundongos, segundo Apolinário (2016). Através dos cálculos, foi definido 8,6 mg do fármaco para cada 5 mL de solução de quitosana, onde a preparação dos filmes poliméricos que continham a JR19 seguiu as mesmas etapas dos filmes sem o fármaco. Para ambas as soluções, a secagem foi realizada através do método sol-gel, como descrito por Devi e Dutta (2017), utilizando estufa com circulação de ar a 50 °C por 24 horas.

Equação 1 – Área superficial da lesão.

$$A = \pi r^2 \quad (1)$$

Onde, A = área da superfície da lesão, $\pi = 3,14$ e r = raio da superfície da lesão.

2.3 Caracterização físico-química por técnicas analíticas

2.3.1 Microscopia óptica (MO)

A técnica de MO foi realizada em um microscópio óptico digital, modelo KH7700 (Hirox[®], Tóquio, Japão), com aumentos de 140X e 3500X, acoplado a uma estação de análise de imagens. As análises foram realizadas no Certbio da UEPB e consistiu em colocar os filmes de QTS com e sem o JR19 e analisar a imagem da sua projeção na tela de análise do microscópio.

2.3.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de calorimetria exploratória diferencial foram obtidas em módulo exploratório diferencial do calorímetro DSC Q20 (TA[®] - Instruments, New Castle, Delaware, EUA). Foram analisadas as amostras de JR19, QTS, QTS+JR19 (1:1), filme QTS e filme QTS+JR19, utilizando-se $2,00 \pm 0,05$ mg de cada amostra, acondicionadas em cadinhos de alumínio hermeticamente fechados, analisadas na razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, com temperatura de $30 \text{ }^\circ\text{C}$ a $450 \text{ }^\circ\text{C}$, sob uma atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min^{-1} . O aparelho estava devidamente calibrado utilizando o índio como padrão de calibração.

2.3.3 Termogravimetria (TG) e sua derivada (DTG)

As curvas termogravimétricas foram obtidas em um módulo termogravimétrico modelo Pyris 1 TGA (Perkin Elmer[®], Boston, Massachusetts, EUA). Foram utilizadas $5,00 \pm 0,05$ mg das amostras JR19, QTS, QTS+JR19 (1:1), filme QTS e filme QTS+JR19, acondicionadas em cadinhos de alumina, utilizando uma razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, com temperatura de $30 \text{ }^\circ\text{C}$ a $900 \text{ }^\circ\text{C}$, sob uma atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50 mL min^{-1} . Utilizou-se a derivada da curva termogravimétrica para auxiliar na interpretação do número de etapas. A calibração do aparelho foi realizada utilizando os pesos padrões.

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

Utilizou-se um espectrômetro Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR (Perkin Elmer[®], Boston, Massachusetts, EUA) e varredura de 4000 a 650 cm^{-1} para obter os dados de infravermelho.

2.3.5 Difração de raios-X (DRX)

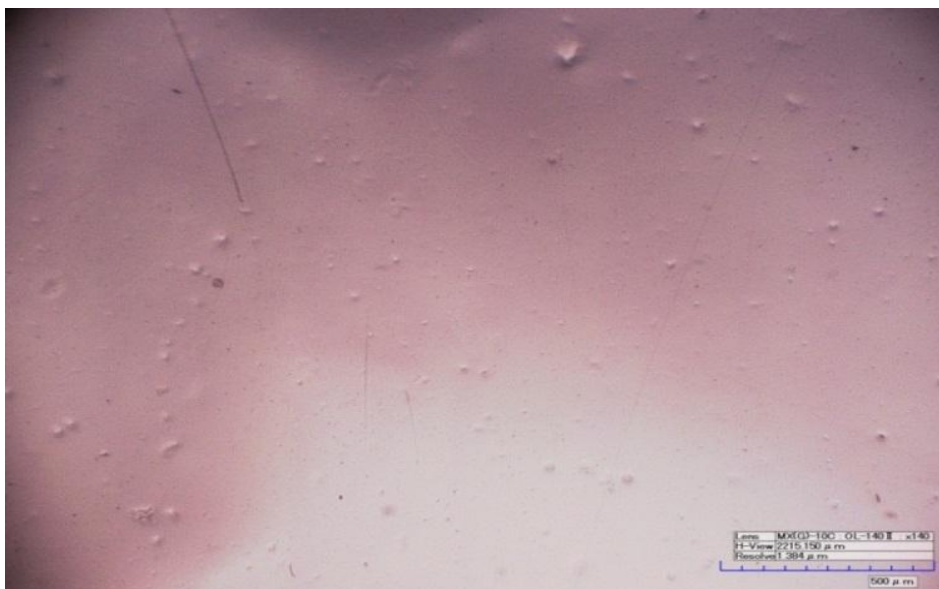
Esta análise utilizou um difratômetro XRD-6000 (Shimadzu[®], Quioto, Japão), com varredura angular $5^\circ < 2\theta < 35^\circ$. Utilizou-se uma fonte de radiação de cobre Cu ($K\alpha_1$) com varredura no passo de 0,02 (2θ), com intervalo de 0,6 segundos para cada amostra.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Aspecto microscópico

Através da microscopia óptica pôde-se analisar a morfologia da superfície dos filmes e verificar que os que continham apenas QTS (Figura 2) apresentaram superfície lisa, sem poros e homogênea.

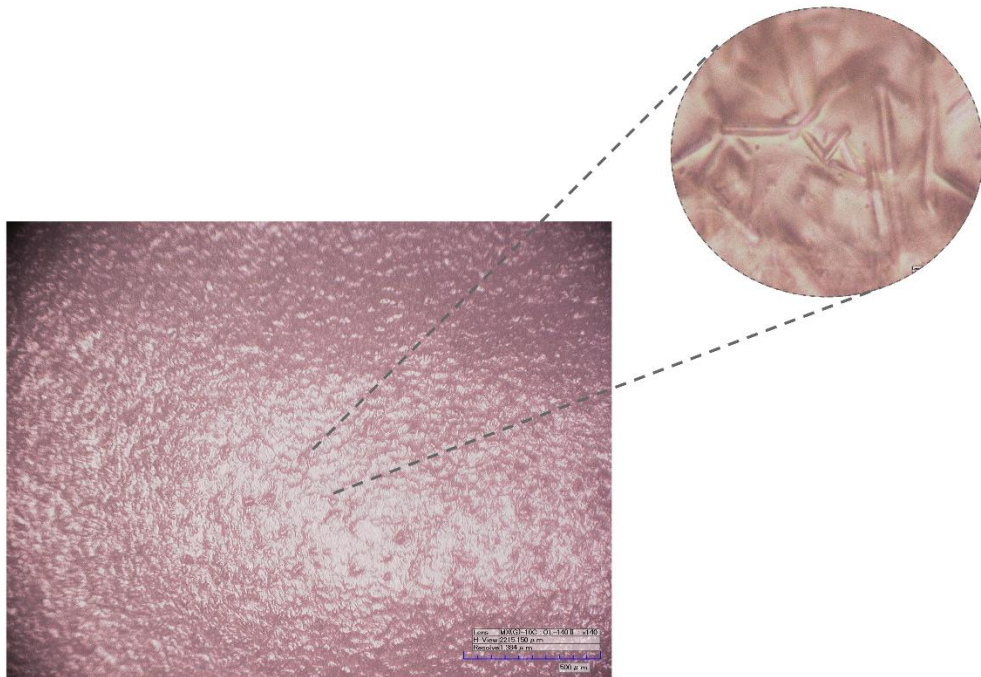
Figura 2 – Fotomicrografia do filme de QTS no aumento de 140x.



Fonte: dados da pesquisa

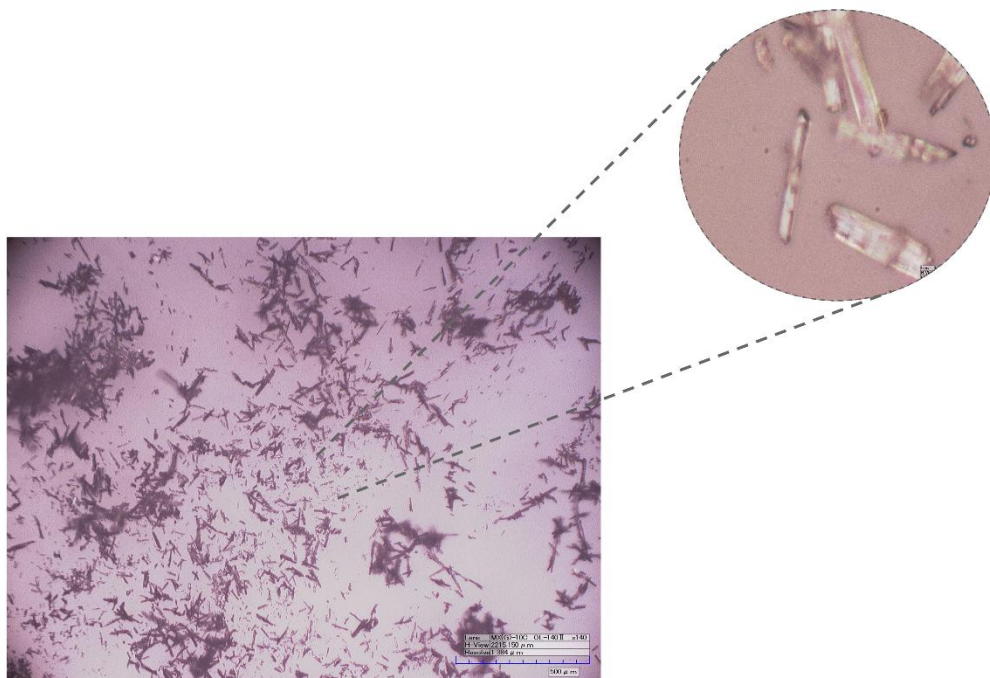
Observando-se as micrografias dos filmes QTS+JR19 (Figura 3) é possível verificar alterações morfológicas de sua superfície, como o surgimento de rugosidade, quando comparada aos filmes sem a incorporação da molécula, utilizando o mesmo aumento. A presença de cristais cilíndricos dispersos na superfície de todo filme, foi verificado a partir do aumento de 3500x em que apresentaram características cristalográficas semelhantes ao do pó da molécula (Figura 4). Esta evidência sugere a presença e a incorporação da JR19 no filme.

Figura 3 – Fotomicrografia do filme de QTS+JR19 nos aumentos de 140x e 3500x.



Fonte: dados da pesquisa.

Figura 4 – Fotomicrografia da JR19 nos aumentos de 140x e 3500x.

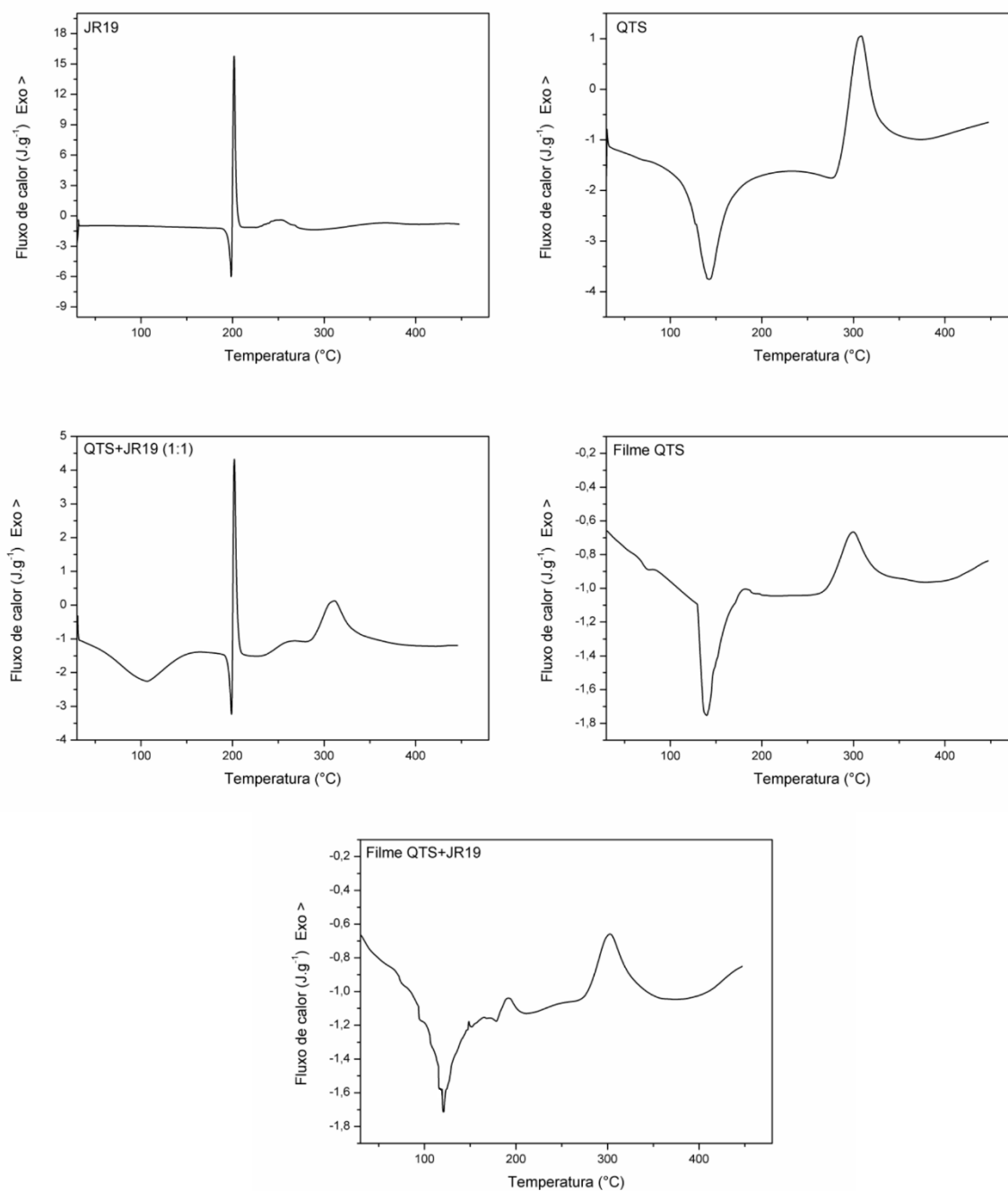


Fonte: dados da pesquisa.

3.2 Comportamento térmico

As curvas de DSC das amostras são demonstrados na Figura 5.

Figura 5 – Curvas calorimétricas obtidas na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min^{-1} das amostras.



Fonte: dados da pesquisa.

A curva referente à JR19 apresentou três picos, um endotérmico ($T_{\text{pico}} = 198,40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 41,92\text{ J g}^{-1}$) e dois exotérmicos ($T_{\text{pico}} = 201,64$ e $253,11\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 159,4$ e $59,88\text{ J g}^{-1}$). A amostra QTS apresentou dois picos, um endotérmico ($T_{\text{pico}} = 142,02\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 211\text{ J g}^{-1}$), decorrente da volatilização de substâncias e um exotérmico ($T_{\text{pico}} = 306,42\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 187,6\text{ J g}^{-1}$), correspondente à degradação de QTS, como também observado por Silva e

colaboradores (2016). A mistura física (QTS+JR19) apresentou dois picos exotérmicos e dois endotérmicos, com perfil característico dos componentes isolados. Observou-se a manutenção da temperatura de fusão da molécula ativa. O filme de QTS apresentou perfil térmico semelhante à amostra do pó, apresentando também um pico endotérmico e outro exotérmico. O filme de QTS+JR19 apresentou três picos principais (um endotérmico e dois exotérmicos). Observou-se recuo da temperatura de fusão da JR19 de 198,40 °C para 173,72 °C devido a menor proporção de fármaco na matriz polimérica e/ou a um novo rearranjo molecular da JR19 adquirido durante o processo de desenvolvimento do biomaterial. Os eventos estão detalhados na Tabela 1.

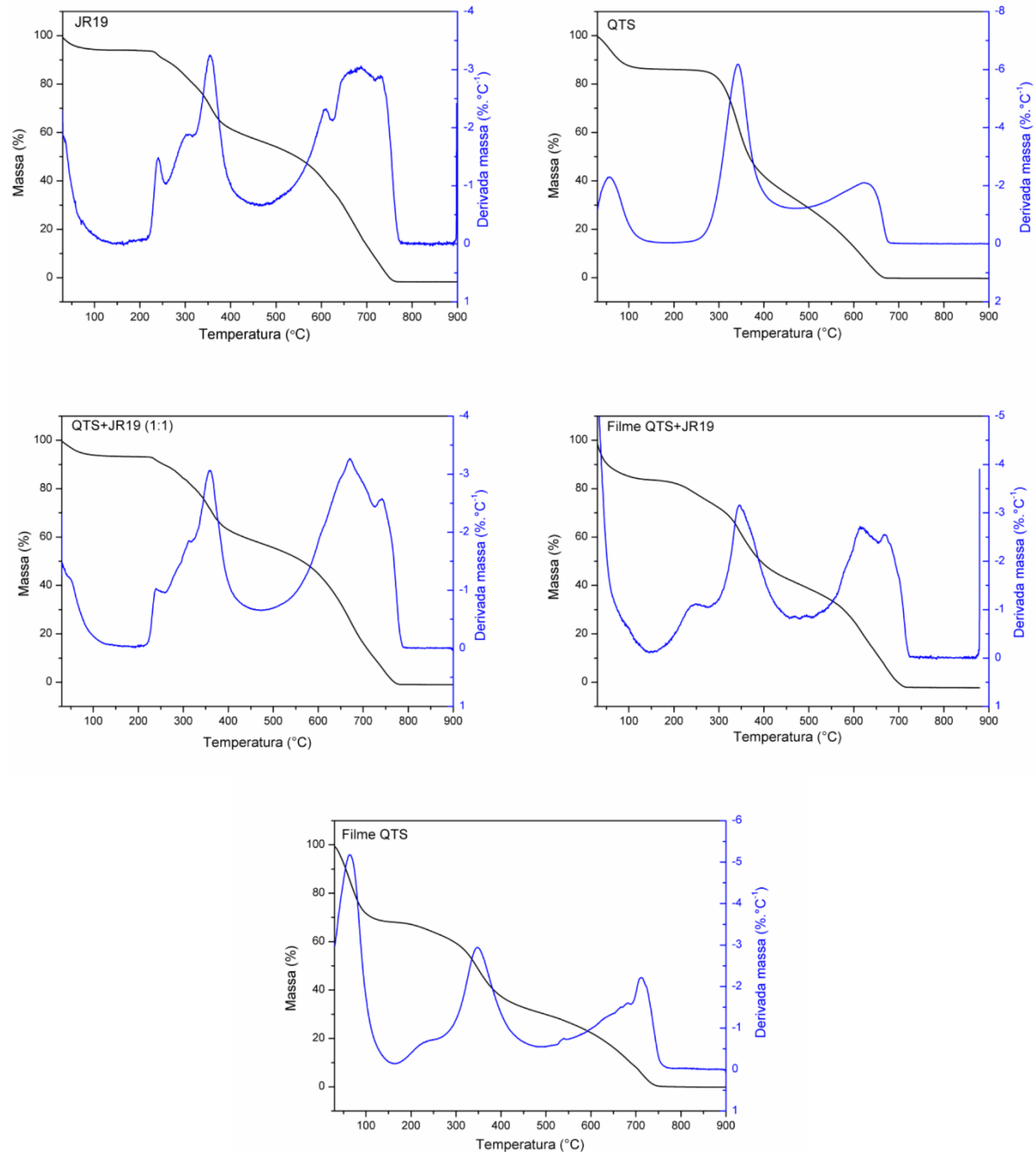
Tabela 1 – Dados termogravimétricos e calorimétricos das amostras.

Amostras	DSC			TG		
	Eventos	T _{pico} (°C)	ΔH (J g ⁻¹)	Etapas	Faixa de temperatura (°C)	Massa (%)
JR19	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	462,40-748,31	56,30
QTS	1	142,02	211,00	1	30,00-164,67	13,83
	2	306,42	187,60	2	164,67-474,10	54,00
				3	474,10-664,41	31,70
QTS+JR19	1	106,14	166,80			
	2	198,85	23,06	1	30,00-58,24	6,68
	3	201,91	57,18	2	58,24-474,25	36,01
	4	259,39	13,00	3	474,25-727,79	57,07
	5	311,10	90,66			
Filme QTS	1	139,80	42,53	1	30,00-161,68	31,97
	2	299,28	29,69	2	161,68-476,63	36,85
				3	476,63-770,88	31,17
Filme QTS+JR19	1	120,46	51,07			
	2	173,72	0,41	1	30,00-151,77	16,40
	3	190,64	5,53	2	151,77-495,28	44,51
	4	245,45	0,81	3	495,28-694,67	38,51
	5	302,48	33,37			

Fonte: dados da pesquisa.

A Figura 6 mostra as curvas de TG/DTG das amostras.

Figura 6 – Curvas TG/DTG obtidas na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min^{-1} das amostras.



Fonte: dados da pesquisa.

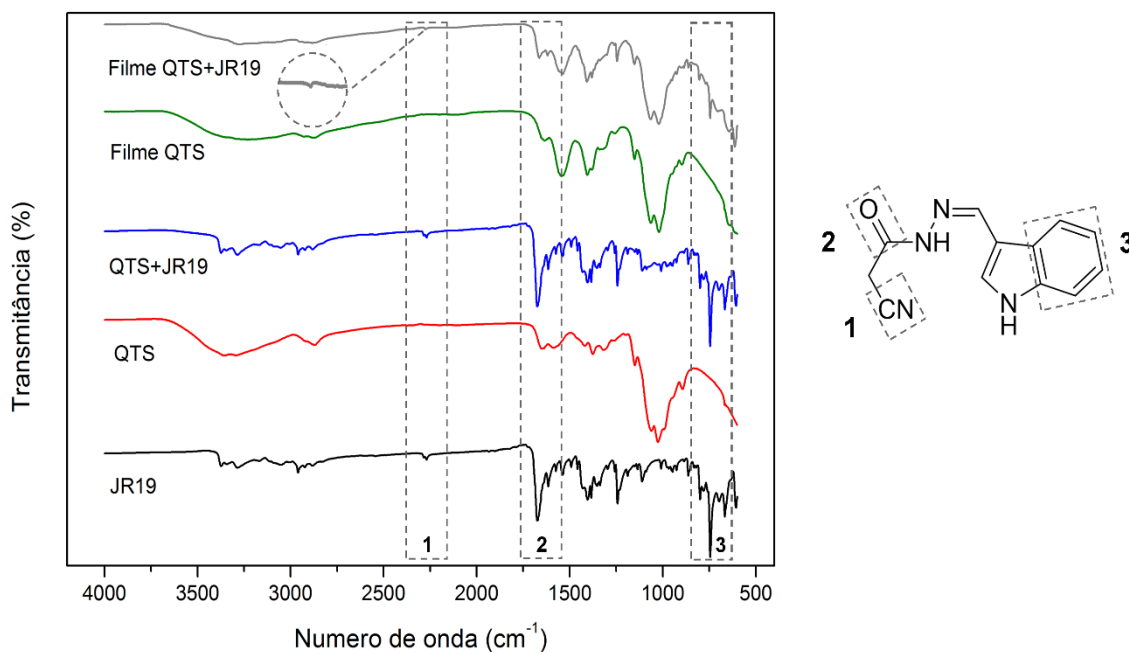
A JR19 apresentou quatro etapas de perda de massa ($30\text{-}140,71\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta m = 5,97\text{ }%$; $140,71\text{-}253,74\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta m = 3,81\text{ }%$; $253,74\text{-}462,4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta m = 33,51\text{ }%$, e $462,4\text{-}748,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta m = 56,30\text{ }%$). A amostra de QTS mostrou três etapas de perda de massa ($30\text{-}164,67\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta m =$

13,83 %; 164,67-474,1 °C, $\Delta m = 54$ % e 474,1-664,41 °C, $\Delta m = 31,70$ %), sendo a segunda etapa (principal) correspondente à eliminação e decomposição de produtos voláteis após o início da quebra das ligações glicosídicas, corroborando com os dados de Lal et al. (2016) e Osório e colaboradores (2018). Para a mistura física QTS+JR19 observou-se a presença de três etapas de degradação, com predominância das características da QTS. O filme de QTS apresentou um perfil de perda de massa semelhante ao pó, com três etapas de perda de massa (30,00-161,68 °C, $\Delta m = 31,97$ %; 161,68-476,63 °C, $\Delta m = 36,85$ %, 476,63-770,88 °C, $\Delta m = 31,17$ %). O filme incorporado com JR19 apresentou também três etapas de perda de massa (30-151,77 °C, $\Delta m = 16,40$ %; 151,77-495,28 °C, $\Delta m = 44,51$ %, 495,28-694,67 °C, $\Delta m = 38,51$ %), com a segunda etapa como principal, com semelhanças às perdas do polímero isolado.

3.3 Análise espectroscópica

A espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier foi usada como técnica complementar para auxiliar na pesquisa de possíveis interações químicas entre a molécula JR19 e a QTS. A Figura 7 demonstra os espectros de infravermelho das amostras.

Figura 7 – Espectros de infravermelho das amostras.



Fonte: dados da pesquisa.

Nas amostras que continham QTS, foi possível observar bandas de alongamento axial de O-H e de estiramento N-H (entre 3323 e 3265 cm^{-1}), sendo esta última sobreposta pelas

vibrações de estiramento das bandas de O-H, com exceção da mistura física, em que apenas as características da molécula foram preservadas, que corresponde à ligação N-H do grupamento indólico da JR19. Na região em torno de 2962 a 2863 cm^{-1} foram observadas bandas que podem ser atribuídas aos estiramentos de ligação C-H simétrico e assimétrico dos grupos metila e metileno. Uma deformação axial de duplas ligações C=O de amida I foi observada entre 1677 e 1636 cm^{-1} e também uma deformação angular simétrica planar de NH_2 foi observada entre 1594 e 1539 cm^{-1} . A banda entre 1070 e 1058 cm^{-1} é referente às deformações axiais e angulares de ligações C-O de alcoóis; e está presente um alongamento C-O-C entre 1020 e 1018 cm^{-1} , assim como também demonstrado por Buriti et al. (2018) e Majka, Cokot, Pielichowski (2018). A Tabela 2 mostra os resultados das principais bandas observadas nos espectros de FTIR dos componentes estudados.

Tabela 2 – Principais bandas observadas nos espectros de FTIR das amostras.

Amostras	O-H	N-H	CH	C≡N	C=O	NH ₂	C-OH	C-O-C	Aromático
JR19	-	3280	2959	2264	1667	-	-	-	741
QTS	3323	3323	2879	-	1650	1594	1062	1020	-
QTS+JR19	3281	3281	2962	2266	1677	-	-	-	749
Filme QTS	3272	3272	2863	-	1636	1541	1070	1018	-
Filme QTS+JR19	3265	3265	2904	2279	1667	1539	1058	1020	741

Fonte: dados da pesquisa.

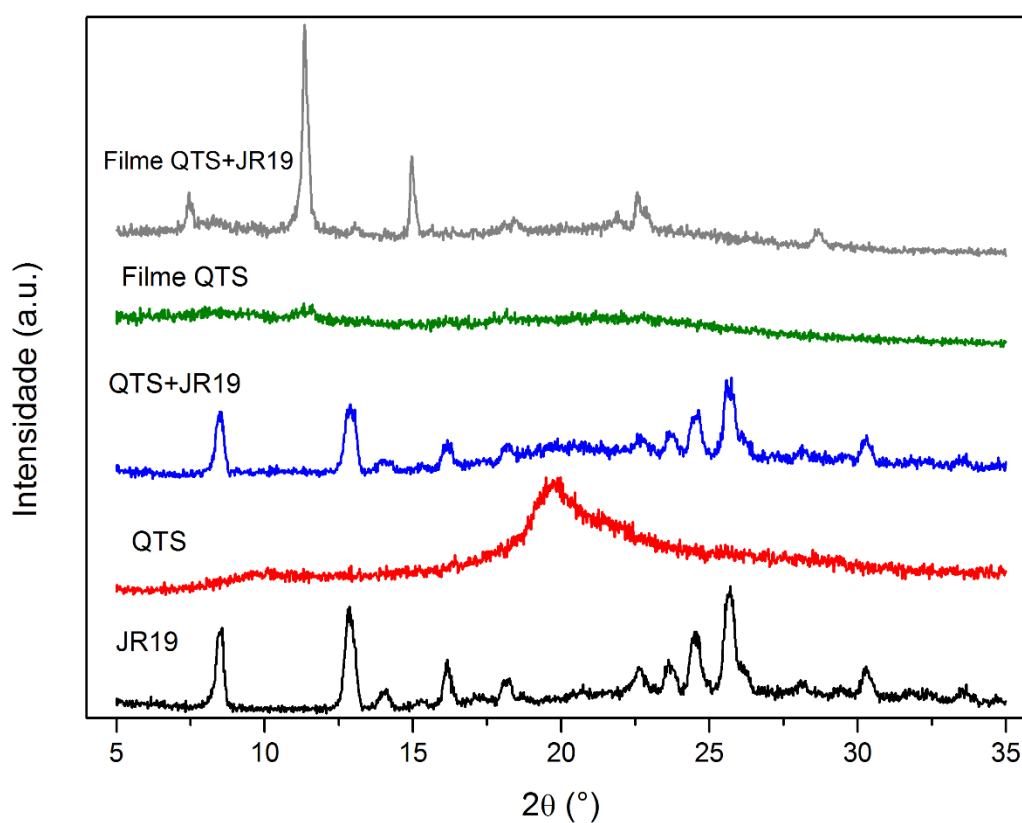
Para as amostras com JR19, os espectros apresentaram bandas características dos principais grupos funcionais da molécula isolada, como é o caso da detecção da banda do estiramento da nitrila ($\text{C}\equiv\text{N}$), que variou entre 2279 a 2264 cm^{-1} , como exposto nos trabalhos de Moraes et al. (2018) e Konnola et al. (2016). Além disso, este resultado se mostrou semelhante na amostra isolada da JR19, na mistura física e, com menor intensidade, no filme com o fármaco, o que sugere a ligação entre o polímero e a molécula, através de uma possível interação com o grupamento $-\text{NH}_2$ da quitosana. Assim como no espectro da QTS, a JR19 apresentou absorção na região entre 1677 e 1636 cm^{-1} , o que corresponde a deformação axial de C=O de amida, a qual apresentou maior intensidade na amostra isolada da molécula e na

mistura física em comparação ao filme com o fármaco incorporado. Este evento pode ser justificado pela influência do polímero no fármaco através do processo de formação do filme. Na região de 749 a 741 cm^{-1} foi possível verificar uma banda de absorvância de deformação angular de 4 H adjacentes (anéis aromáticos orto-substituídos), o que corresponde ao anel aromático do grupo indol.

3.4 Análise dos difratogramas

A figura 8 exibe os difratogramas das amostras.

Figura 8 – Difratogramas das amostras JR19, QTS, QTS+JR19, Filme QTS e Filme QTS+JR19.



Fonte: dados da pesquisa.

O espectro da JR19 exibiu reflexões cristalinas em $8,54^\circ$, $12,80^\circ$, $14,09^\circ$, $16,08^\circ$, $18,19^\circ$, $22,65^\circ$, $23,59^\circ$, $24,53^\circ$, $25,70^\circ$, $28,16^\circ$ e $30,27^\circ$ 2θ . Para a amostra de QTS, foram observadas duas reflexões características do polímero em $9,75^\circ$ e $19,83^\circ$ 2θ (WENG et al., 2017), que se referem ao perfil semicristalino, consequente das fortes interações inter e intramoleculares por pontes de hidrogênio entre os grupos amina, álcool e amida, corroborando com os dados obtidos por Seghir e Benhamza (2017). A mistura física

apresentou características semelhantes ao fármaco isolado, porém com diminuição da intensidade das reflexões. O filme de QTS desenvolvido apresentou duas reflexões em $11,62^\circ$ e $18,19^\circ$ 2θ e uma maior amorficidade quando comparado ao pó isolado. O filme de QTS com a molécula incorporada apresentou omissão de algumas reflexões da JR19 isolada e aumento da intensidade da reflexão no ângulo de $11,58^\circ$ 2θ . Isto ocorreu devido a uma possível ausência de uniformidade na amostra analisada, corroborando com os achados de Reis et al. (2017). Outro fator que pode ter relação com esse achado é a presença de uma nova forma cristalina do fármaco obtida no decorrer da formação dos filmes, o que modificou a característica cristalina desse, explicada pelas novas reflexões vistas no difratograma do filme de QTS+JR19.

4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento dos filmes de quitosana, a partir da técnica de sol-gel, foi viável, mediante a relativa simplicidade do método e sua reprodutibilidade. Considerando os resultados obtidos através das três técnicas analíticas utilizadas na caracterização dos filmes desenvolvidos, foi possível verificar a compatibilidade da mistura física (QTS + JR19) no DSC e nas curvas TG/DTG, corroborando com os resultados descritos no FTIR e DRX, em que bandas características de JR19 e redução da cristalinidade da molécula foram identificadas, respectivamente. A JR19 está incorporada ao filme QTS, apesar da antecipação do ponto de fusão da molécula na DSC, estágios de perda de massa na TG/DTG semelhantes ao polímero e reflexões no difratograma com antecipação e aumento da intensidade do pico, no ângulo de $11,58^\circ$. A incompatibilidade química nos filmes com JR19 foi descartada devido à manutenção dos grupos funcionais da molécula no FTIR.

As técnicas espectroscópicas e termoanalíticas utilizadas, aliadas com a microscopia óptica, permitiram a avaliação da formulação em diferentes apresentações (pó e filme). Os resultados revelam que a combinação de JR19 e QTS atende aos pré-requisitos de qualidade e favorece o objetivo de desenvolvimento de uma proposta inovadora de formas farmacêuticas alternativas para o tratamento de inflamação tópica.

Sugere-se, portanto, que as próximas etapas sejam procedimentos pré-clínicos, tais como ensaios de liberação *in vitro* e experimentos *in vivo* com animais. Os resultados positivos destes testes aumentariam a possibilidade de opções terapêuticas para o tratamento de diferentes doenças (parasitárias, bacteriana, fúngica, analgésica, anti-inflamatória e antitumoral), considerando-se as diversas propriedades biológicas dos derivados *N*-acilidrazônicos, em especial o potencial anti-inflamatório da molécula JR19.

OBTAINING AND CHARACTERIZATION OF CHITOSAN FILMS CONTAINING AN *N*-ACYLHYDRAZONIC DERIVATIVE

ABSTRACT

The *N*-acylhydrazone subunit is present in several bioactive molecules and drug-prototype candidates, yet it remains under-explored. The association of an *N*-acylhydrazone derivative (JR19) with chitosan (CHI), a biopolymer with attractive pharmaceutical characteristics, may represent an innovative proposal for the treatment of topical inflammation. The aim of this work was to obtain and perform a physico-chemical characterization of chitosan films containing JR19 using optical microscopy (OM), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry and its derivative (TG/DTG), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and X-ray diffraction (XRD) techniques. The films were developed using the sol-gel process and demonstrated by the photomicrographs, the presence of crystals of JR19 in the film containing the molecule. According to the DSC curves, the compatibility of the physical mixture (CHI + JR19) was demonstrated and the absence of chemical incompatibility of the polymer films incorporated with JR19. The TG/DTG presented similar characteristics of loss of mass between the samples, the prevailing characteristics of CHI. The infrared spectra of the physical mixture and the film with the molecule exhibited bands characteristic of the functional groups of JR19 in the same absorption region. The reflections observed in the diffractograms indicated a decrease in the crystallinity of the films when compared to the physical mixture and omission of some reflections of JR19 in the films. Therefore, the techniques used enabled the characterization of the formulation of CHI and JR19, proving very promising for the development of these films/dressings as an innovative proposal for pharmaceutical treatment.

Keywords: JR19. Polymers. Biomaterials.

REFERÊNCIAS

AMARAL, A. T.; ANDRADE, C. H.; KÜMMERLE, A. E.; GUIDO, R. V. C. The evolution of medicinal chemistry in Brazil: advances in the 40 years of the Brazilian society of chemistry. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 6, p. 694-700, 2017.

APOLINÁRIO, N. M. **Elucidação estrutural e avaliação do potencial biológico de novos derivados N-acilhidrazônicos**. 2016. 114 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.

BAJAPAI, M.; BAJPAI, S. K.; JYOTISHI, P. Water absorption and moisture permeation properties of chitosan/poly (acrylamide-co-itaconic acid) IPC films. **Internacional Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 84, p.1-9, 2016.

BURITI, J. S.; BARRETO, M. E. V.; SANTOS, K. O.; FOOK, M. V. L. Thermal, morphological, spectroscopic and biological study of chitosan, hydroxyapatite and wollastonite biocomposites. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, p. 1-10, 2018.

DEVI, N.; DUTTA, J. Preparation and characterization of chitosan-bentonite nanocomposite films for wound healing application. **Internacional Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 104, p. 1897-1904, 2017.

HOSNY, N. M.; EL MORSY, E. S. A.; SHERIF, Y. E. Synthesis, spectral, optical and anti-inflammatory activity of complexes derived from 2-aminobenzohydrazide with some rare earths. **Journal of Rare Earths**, Amsterdam, v. 33, n. 7, p. 758-764, 2015.

JARCZYK-JEDRYKA, A.; FILAPEK, M.; MALECKI, G.; KULA, S.; JANEK, H.; BOHAREWICZ, B.; IWAN, A.; SCHAB-BALCERZAK, E. Symmetrical N-acylsubstituted dihydrazones containing bithiophene core-Photophysical, electrochemical and thermal characterization. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Nova Iorque, v. 159, p. 169-176, 2016.

KONNOLA, R.; NAIR, C. P. R.; JOSEPH, K. Cross-linking of carboxyl-terminated nitrile rubber with polyhedral oligomeric silsesquioxane. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, v. 123, p. 1479-1489, 2016.

LAL, S.; ARORA, S.; SHARMA, C. Synthesis, thermal and antimicrobial studies of some Schiff of chitosan. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapest, v. 124, p. 909-916, 2016.

LAZZARINI, C.; HARANAHALLI, K.; RIEGER, R.; ANANTHULA, H. K.; DESAI, P. B.; ASHBAUGH, A.; LINKE, M. J.; CUSHION, M. T.; RUZSICKA, B.; HALEY, J.; OJIMA, I.; DEL POETA, M. Acylhydrazones as Antifungal Agents Targeting the Synthesis of Fungal Sphingolipids. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 5, p. 1-14, Washington, 2018.

LINO, M. E. S.; RUELA, A. L. M.; TREVISAN, M. G.; PEREIRA, G. R. Influence of hydration and crosslinking in transdermal delivery of nicotine from chitosan-based gels by thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapest, v. 130, p. 1455-1461, 2017.

MAIA, R. C.; TESCH, R.; FRAGA, C. A. M. Acylhydrazone derivatives: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, [Londres], v. 24, p. 1161-1170, 2014.

MAJKA, T. M.; COKOT, M.; PIELICHOWSKI, K. Studies on the thermal properties and flammability of polyamide 6 nanocomposites surface-modified via layer-by-layer deposition of chitosan and montmorillonite. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapest, v. 131, p. 405-416, 2018.

MEIRA, C. S.; FILHO, J. M. S.; SOUSA, C. C.; ANJOS, P. S.; CERQUEIRA, J. V.; NETO, H. A. D.; SILVEIRA, R. G.; RUSSO, H. M.; WOLFENDER, J. L.; QUEIROZ, E. F.; MOREIRA, D. R. M.; SOARES, M. B. P. Structural design, synthesis and substituent effect of hydrazone-N-acylhydrazones reveal potent immunomodulatory agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Amsterdam, v. 26, n. 8, p. 1971-1985, 2018.

MORAES, A. D. T.; MIRANDA, M. D. S.; JACOB, I. T. T.; AMORIM, C. A.; MOURA, R. O.; SILVA, S. A. S.; SOARES, M. B. P.; ALMEIDA, S. M. V.; SOUZA, T. R. C.; OLIVEIRA, J. F.; SILVA, T. G.; MELO, C. M. L.; MOREIRA, D. R. M.; LIMA, M. C. Synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation, COX-1/2 inhibition and molecular docking study of indole-N-acylhydrazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Amsterdam, v. 26, n. 20, p. 5388-5396, 2018.

NASTASĂ, C.; TIPERCIUC, B.; DURMA, M.; BENEDEC, D.; ONIGA, O. New Hydrazones Bearing Thiazole Scaffold: Synthesis, Characterization, Antimicrobial, and Antioxidant Investigation. **Molecules**, Basel, v. 20, n. 9, p. 17325-17338, 2015.

OSÓRIO, L. R.; MENEGUIN, A. B.; SILVA, H. B.; BARRETO, H. M.; OSAJIMA, J. A.; FILHO, E. C. S. Evaluation of physico-chemical properties and antimicrobial synergic effect

of ceftazidime-modified chitosan. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, p. 1-8, 2018.

REIS, T. A.; MATOS, B. N.; LIMA, E. M.; CHAKER, J. A.; GRATIERI, T.; CUNHA-FILHO, M. S. S.; GELFUSO, G. M. Oxaliplatin preformulation studies for the development of innovative topical drug delivery systems. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, v. 130, p. 1671-1681, 2017.

REPICH, H. H.; ORYSYK, S. I.; ORYSYK, V. V.; ZBOROVSKII, Y. L.; PEKHNYO, V. I.; VOVK, M. V. Synthesis, crystal structure and spectral characterization of the first Ag⁺ complex compounds involving O,N,O-coordinated N-acylhydrazones of salicylaldehyde. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1144, p. 225-236, 2017

RODRIGUES, D. A.; FERREIRA-SILVA, G. À.; FERREIRA, A. C. S.; FERNANDES, R. A.; KWEE, J. K.; SANT'ANNA, C. M. R.; LONTA, M.; FRAGA, C. A. M. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel N-Acylhydrazone Derivatives as Potent Histone Deacetylase 6/8 Dual Inhibitors. **Journal of Medical Chemistry**, Belgrado, v. 59, n. 2, p. 655-670, 2016.

ROGOLINO, D.; CARCELLI, M.; BACCHI, A.; COMPARI, C.; CONTARDI, L.; FISICARO, E.; GATTI, A.; SECHI, M.; STEVAERT, A.; NAESENS, L. A versatile salicyl hydrazonic ligand and its metal complexes as antiviral agents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Nova Iorque, v. 150, p. 9-17, 2015.

SEGHIR, B. B.; BENHAMZA, M. H. Preparation, optimization and characterization of chitosan polymer from shrimp shells. **Journal of Food Measurement and Characterization**, Nova Iorque, v. 11, n. 3, p. 1137-1147, 2017.

SERAFIM, R. A. M.; GONÇALVES, J. E.; SOUZA, F. P.; LOUREIRO, A. P. M.; STORPIRTIS, S.; KROGH, R.; ANDRICOPULO, A. D.; DIAS, L. C.; FERREIRA, E. I. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid bioisoster derivatives of N-acylhydrazone and furoxan groups with potential and selective anti-Trypanosoma cruzi activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 82, p. 418-425, 2014.

SILVA, P. C. D.; PORTELA, A. S.; LIMA, R. S. C.; SANTANA, C. P.; MEDEIROS, A. C. D.; SIMÕES, M. O. S. Compatibility study between lipoic acid with polymers used in controlled drug release systems. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, v. 123, p. 965-971, 2016.

SILVA, T. F.; BISPO JÚNIOR, W.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S.; COSTA, F. N.; MONTEIRO, C. E.; FERREIRA, F. F.; BARROSO, R. C.; NOËL, F.; SUDO, R. T.; ZAPATA-SUDO, G.; LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J. Novel orally active analgesic and anti-

inflammatory cyclohexyl-N-acylhydrazone derivatives. **Molecules**, Basel, v. 20, p. 3067-3088, 2015.

WENG, R.; CHEN, L.; LIN, S.; ZHANG, H.; WU, H.; LIU, K.; CAO, S.; HUANG, L. Preparation and Characterization of Antibacterial Cellulose/Chitosan Nanofiltration Membranes. **Polymers**, Gaithersburg, v. 9, n. 4, p. 1-13, 2017.

YIN, T. T.; ZHAO, Z. X.; YU, L. Y.; ZHANG, H. X. Theoretical study on the thermal cis-Trans isomerization of novel acylhydrazone photoswitches. **Organic Electronics**, Amsterdam, v. 48, p. 154-164, 2017.