OBTENÇÃO DE COMPÓSITOS ESFÉRICOS SUBMICROMÉTRICOS DE TiO_2 OBTIDO VIA CO_2 SUPERCRÍTICO / PECTINA: PREPARAÇÃO DE DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.

Geisa B. Bevilaqua[1] (PIBIC/CNPq-UEM), Manuel E. G. Winkler[1] (PG/CAPES), Elisangela P. Silva[1] (PG/CAPES), Lúcio Cardozo Filho[2] (PQ), Adley F. Rubira[1] (Co-Orientador), Marcos H. Kunita[1] (Orientador), e-mail: mkunita@gmail.com
[1]Universidade Estadual de Maringá/CCE/Depto. Química/Maringá, PR.
[2]Universidade Estadual de Maringá/CTC/Depto. Eng. Química/Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento conforme tabela do CNPq/CAPES
Química / Físico-Química / Química de Materiais.

Palavras-chave: Pectina, CO_2 Supercrítico, Dióxido de Titânio.

Resumo
O uso de partículas poliméricas submicrométricas a base de pectina tem se mostrado apropriado para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para alvos específicos, principalmente por apresentar propriedade mucoadesiva, o que permite que estas se fixem, por exemplo, na mucosa do estômago e liberem o fármaco de maneira controlada. No entanto, um dos grandes problemas existentes com os dispositivos estudados é o efeito *burst*, que consiste em uma rápida liberação do composto logo no início da administração seguido por um período de liberação lenta. Uma alternativa viável para redução deste efeito foi a combinação do polímero com partículas inorgânicas, tais como o dióxido de titânio (TiO_2), criando assim, uma barreira adicional para difusão do fármaco. Neste trabalho foram obtidos compósitos esféricos submicrométricos de pectina-TiO_2, sendo estes dispositivos carregados com amoxicilina e estudado o perfil de liberação "*in vitro*". Observou-se que a adição de TiO_2 na matriz polimérica provoca uma redução na liberação do fármaco nas primeiras horas de imersão e melhora o mecanismo de liberação. Esses resultados obtidos sugerem que os sistemas estudados apresentam potencial aplicação para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos.

Introdução
Uma das áreas da ciência dos materiais que vem se destacando nos últimos anos é a nanotecnologia. Tratando-se de sistemas nano e microestruturados, os materiais compósitos têm despertado a atenção de pesquisadores pelo mundo e sido intensivamente explorados devido à notável melhora nas propriedades mecânica, óptica, térmica e a ampla disseminação desses novos materiais em potenciais aplicações. A pectina é

um dos polissacarídeos mais estudado para síntese desses materiais, por ser um polímero natural capaz de absorver grande quantidade de água e apresentar dependendo do processo de síntese, morfologia de microesferas. Nesta forma, este material pode ser utilizado para o transporte via oral de fármacos e princípios ativos para locais específicos do organismo, incluindo tecidos de natureza mucosa, uma vez que a pectina apresenta propriedade mucoadesiva. Esta propriedade pode ser explorada no sentido de preparar combinações para a liberação de fármacos, tais como a parede estomacal (Villanova *et al*, 2015). Quando a pectina é associada a um óxido metálico, tal como o TiO_2, as propriedades do compósito resultante podem ser melhoradas (Huang e Brazel, 2001), no sentido de modular e controlar a liberação de um determinado composto (Mahmoudi *et al*, 2009). Desta forma, o objetivo do trabalho foi sintetizar esferas submicrométricas de pectina reticulada TiO_2, encapsular amoxicilina no sistema resultante (compósitos de pectina-TiO_2) e estudar o perfil de liberação desse fármaco em meio ácido, simulando o ambiente estomacal.

Materiais e métodos

A síntese das nanopartículas de TiO_2 foi realizada via expansão / hidrólise de Isopropóxido de Titânio IV em ambiente supercrítico. Após a síntese do óxido, este foi funcionalizado com o metacrilato de glicidila (GMA). Em resumo, adicionou-se 0,1 g de nanopartículas de TiO_2 em 100 mL de água deionizada a 60 ºC. Adequou-se o pH em 3,5, adicionou-se 330 µL de GMA e manteve-se a solução a 60 ºC sob agitação de 1000 rpm durante 12 horas. O produto foi lavado com etanol, o precipitado separado por centrifugação e liofilizado por 24 horas na temperatura de -55 ºC.

Para facilitar as interações dos nanocompósitos TiO_2-GMA com a pectina, fez-se também a modificação química da pectina com o GMA. Foram dissolvidos 12 g de pectina em 480 mL de água a 60 ºC, o pH regulado a 3,5 e 1,29 mL de GMA adicionado ao meio. A solução foi mantida sob agitação de 1000 rpm a 60 ºC durante 12 horas. O material foi precipitado em etanol e separado por centrifugação. O precipitado foi liofilizado a -55ºC por 24 horas.

A síntese dos compósitos pectina-TiO_2 foi realizada via emulsão em ultrassom. Quantidades conhecidas de TiO_2 modificado (0%, 1%, 4% e 8% (m/m) com relação à pectina foram incorporadas à 5 mL de uma solução aquosa contendo 1% (m/v) de pectina modificada, 2,0% (m/v) de poli(álcool vinílico) (87% hidrolisado, Mw 31000) e 20 mg de persulfato de sódio. A solução final foi adicionada sob 20 mL de álcool benzílico e sonicada em uma sonda de ultrassom, operando em 20 kHz durante 1 minuto. O produto final foi separado por centrifugação, lavado com etanol e acetona e liofilizado.

A encapsulação da amoxilicilina nas micropartículas de pectina-TiO_2 foi realizada simultaneamente à síntese dos compósitos, adicionando 10% do fármaco (m/m) com relação à massa da pectina.

Resultados e Discussão

A síntese e modificação das nanopartículas de TiO_2 foi acompanhada pelas técnicas de Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourrier (FTIR) e por Difração de Raios-X (DRX). No espectro de FTIR houve o surgimento de sinais referentes à inserção de uma porção orgânica proveniente do GMA e no difratogramas picos característicos da fase anatase do TiO_2. A inserção de GMA à estrutura da pectina foi avaliada por FTIR. O material apresentou alargamento na banda de estiramento do grupo carbonila e um sinal referente aos grupamentos >C=C< originários do GMA.

A introdução das nanopartículas de TiO_2 na estrutura da pectina foi avaliada por DRX e Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS). No difratograma do polissacarídeo verificou-se apenas uma banda de difração alargada em 2θ = 20º, indicando que o material sem o óxido é constituído predominantemente de regiões amorfas. Quando 1% do óxido foi adicionado, não foram verificadas mudanças nos padrões de difração. No entanto, quando a quantidade foi aumentada para 4 e 8%, verificou-se o aparecimento de sinais de difração que não coincidem com os sinais de TiO_2, indicando que este óxido não está 100% cristalino e seus sinais estão encobertos pela porção amorfa da pectina. Os sinais de difração encontrados sugerem que a presença de TiO_2 induz uma organização na matriz polimérica o que leva esta a apresentar certa cristalinidade. Por meio do espectro de EDS da amostra contendo 1% de TiO_2, foi possível verificar a presença do elemento titânio no compósito formado.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi utilizada para avaliar a morfologia e tamanho dos compósitos. As micrografias das amostras com 0, 1, 4 e 8% de TiO_2 são apresentadas na Figura 2.

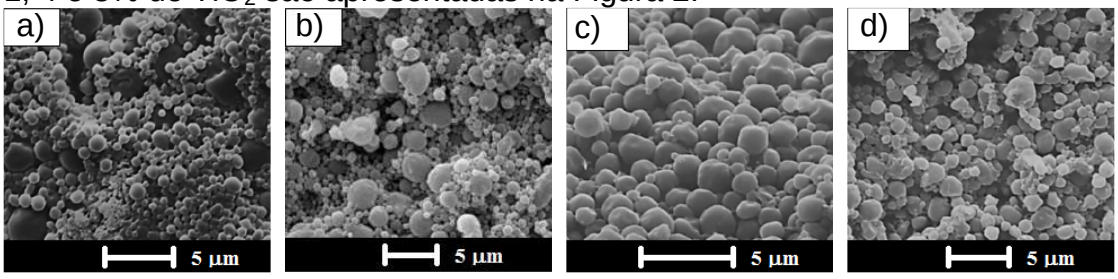

Figura 1 – Micrografias Eletrônicas de Varredura das amostras contendo: a) 0%, b) 1%, c) 4% e d) 8% de TiO_2.

A análise das micrografias mostraram esferas bem definidas com diâmetros médios de 0,7 ± 0,3, 0,8 ± 0,4, 1,3 ± 0,4 e 1,0 ± 0 ,3 µm, para as amostras com 0, 1, 4 e 8% de TiO_2, respectivamente. Esta geometria obtida torna os

compósitos adequados para utilização como dispositivos de liberação controlada.

Ensaios de liberação de amoxicilina foram realizados com as amostras contendo 0 e 1% de TiO_2. Nas primeiras 5 horas no meio de liberação, a amostra contendo o óxido reduziu drasticamente a liberação do fármaco quando comparado a amostra sem TiO_2. Outra diferença apresentada foi no mecanismo de liberação do fármaco, para o compósito sem TiO_2 tem-se um mecanismo super Caso II, enquanto que com 1% de TiO_2, há uma tendência ao transporte anômalo. A presença de TiO_2 reduz o movimento da cadeia polimérica e causa um efeito de tortuosidade, tornando a liberação de amoxicilina controlada durante o tempo de trânsito estomacal. Esse perfil obtido sugere que a inserção do óxido na matriz polimérica pode ser uma alternativa para redução do efeito *burst*.

Conclusões

Foi desenvolvido um sistema de liberação controlada de amoxicilina baseado em compósitos de pectina-TiO_2, utilizando concentrações de 0, 1, 4 e 8% de TiO_2 (m/m) em relação à pectina. Os materiais caracterizados por MEV apresentaram-se na forma de microesferas com tamanhos submicrométricos. O estudo do perfil de liberação de amoxicilina pelo compósito, mostrou que a adição de TiO_2 na matriz polimérica provoca uma redução na liberação do fármaco nas primeiras horas de imersão e melhora o mecanismo de liberação.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Estadual de Maringá, à CAPES, à Fundação Araucária e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Referências

VILLANOVA, J. C. O.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Design, characterization and preliminary *in vitro* evaluation of a mucoadhesive polymer based on modified pectin and acrylic monomers with potential use as a pharmaceutical excipient. **Carbohydrate Polymers**, v. 121, pg. 372-381, 2015.

HUANG, X.; BRAZEL, C. S., On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73, p. 121-136, 2001.

MAHMOUDI, M; SIMCHI, A.; IMANI, M.; HAFELI, U. O. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles with rigid cross-linked polyethylene glycol fumarate coating for application in imaging and drug delivery. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 113, p. 8124-8131, 2009.