

ISSN 2175-8395

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Instrumentação
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

**ANAIS DO VII WORKSHOP DA REDE DE
NANOTECNOLOGIA APLICADA AO AGRONEGÓCIO**

Maria Alice Martins
Odílio Benedito Garrido de Assis
Caue Ribeiro
Luiz Henrique Capparelli Mattoso

Editores

Embrapa Instrumentação
São Carlos, SP
2013

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Instrumentação

Rua XV de Novembro, 1452
Caixa Postal 741
CEP 13560-970 - São Carlos-SP
Fone: (16) 2107 2800
Fax: (16) 2107 2902
www.cnpdia.embrapa.br
E-mail: cnpdia.sac@embrapa.br

Comitê de Publicações da Unidade

Presidente: João de Mendonça Naime
Membros: Dra. Débora Marcondes Bastos Pereira Milori
Dr. Washington Luiz de Barros Melo
Sandra Protter Gouvea
Valéria de Fátima Cardoso
Membro Suplente: Dra. Lucimara Aparecida Forato

Revisor editorial: Valéria de Fátima Cardoso
Capa - Desenvolvimento: NCO; criação: Ângela Beatriz De Grandi
Imagem da capa: Imagem de MEV-FEG de Titanato de potássio – Henrique Aparecido de Jesus
Loures Mourão, Viviane Soares

1ª edição

1ª impressão (2013): tiragem 50

Todos os direitos reservados.
A reprodução não-autorizada desta publicação, no todo ou em parte,
constitui violação dos direitos autorais (Lei no 9.610).
CIP-Brasil. Catalogação-na-publicação.
Embrapa Instrumentação

Anais do VII Workshop da rede de nanotecnologia aplicada ao agronegócio –
2012 - São Carlos: Embrapa, 2012.

Irregular
ISSN 2175-8395

1. Nanotecnologia – Evento. I. Martins, Maria Alice. II. Assis, Odílio Benedito Garrido de.
III. Ribeiro, Caue. IV. Mattoso, Luiz Henrique Capparelli. V. Embrapa Instrumentação.

© Embrapa 2013

EFEITO DA PROGESTERONA NA CRISTALIZAÇÃO DE FILMES DE POLI(ϵ -CAPROLACTONA)

Rodrigues, L.C.X.¹, Assis, O.B.G.², Madureira, E.H.³, Medeiros, E.S.¹, Oliveira, J.E.^{1*}

¹Departamento de Engenharia de Materiais, Universidade Federal da Paraíba.

²Laboratório Nacional de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio, Embrapa Instrumentação.

³Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Campus Pirassununga, Universidade de São Paulo.
julianoufmg@yahoo.com.br; odílio.assis@embrapa.br

Projeto Componente: PC5 **Plano de Ação:** PA6

Resumo

Vários trabalhos atuais relatam o estudo com poli(ϵ -caprolactona) (PCL) na liberação de fármacos. O PCL é um polímero semicristalino com relativo baixo ponto de fusão (59 – 64°C), hidrofóbico e apresenta excelente compatibilidade com outros polímeros como o polietileno. Neste trabalho, filmes de PCL com diferentes concentrações do hormônio progesterona (P4) foram submetidos a uma análise cristalográfica por difração de raios-x (DRX) e por calorimetria exploratória diferencial (DSC) a fim de se avaliar os efeitos que o P4 gera na cristalinidade dos filmes quando comparado ao PCL puro.

Palavras-chave: liberação controlada, análise cristalográfica, calorimetria exploratória diferencial (DSC), fármaco e progesterona.

Introdução

Para se entender bem qualquer sistema polimérico de liberação controlada de fármacos é fundamental ter um conhecimento solidificado sobre as mudanças causadas na matriz polimérica devido à inserção da droga, uma vez que variações no grau de cristalinidade, por exemplo, alteram de maneira considerável as propriedades físicas e a forma como tal sistema irá liberar estes fármacos [WOODRUFF; HUTMACHER, 2010, DUAN et al., 2007]. O PCL é adequado para sistemas de liberação controlada de drogas devido a uma elevada permeabilidade a muitas drogas, excelente biocompatibilidade e por ser totalmente excretado do corpo via as rotas metabólicas tradicionais [WOODRUFF; HUTMACHER, 2010]. Outra característica deste polímero consiste na possibilidade de se obter nanoestruturas, aumentando sua diversidade de aplicações e ainda mais a importância de se compreender as interações entre o fármaco e o polímero. A inserção de progesterona em matriz de PCL causa alterações em aspectos morfológicos de filmes poliméricos. Estas alterações terão consequências fundamentais na maneira pela qual o hormônio será liberado de forma controlada. Tendo em vista a importância

do grau de cristalinidade para esse tipo de liberação, se faz necessário o estudo do mesmo antes e após a inserção de P4 na matriz de PCL.

Além disso, a cristalização do hormônio durante o processamento do polímero poderá acarretar em modificações da biodisponibilidade e farmacocinética do mesmo, dependendo da fase alotrópica gerada.

Materiais e métodos

O PCL com massa molar numérica média (M_n) equivalente a 50.000 g/mol e obtido da empresa Perstop (Warrington, Reino Unido) foi pesado e solubilizado em clorofórmio. Em todas as amostras utilizou-se 0,4 g de PCL e 5 mL clorofórmio. Além disso, diferentes concentrações de progesterona com 99% de pureza e adquirida da empresa Sigma-Aldrich (Estados Unidos) foram utilizadas na preparação das amostras, sendo medidos 0, 20, 30, 40 e 50% m/m e inseridas na solução de PCL. Os filmes foram obtidos pelo método da evaporação do solvente.

Após a preparação dos filmes, os mesmos foram submetidos à difração de raios-x (DRX) com uso de um equipamento Siemens D5000 para análise cristalográfica e à calorimetria exploratória diferencial (DSC), verificando

propriedades térmicas e cristalográficas, sendo utilizado um equipamento DSC-60 da Shimadzu. A cristalinidade foi obtida através da razão entre a área dos picos cristalinos e a região e a região amorfa nos difratogramas de acordo com a equação:

$$\% X_c = \frac{AC}{AT} \times 100,$$

onde AC equivale a área dos picos cristalinos e AT é a área total.

A cristalinidade obtida via calorimetria exploratória diferencial foi avaliada entre a razão da entalpia de fusão de cada amostra e a entalpia de um cristal de PCL puro seguindo a equação abaixo:

$$\% X_c = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_m} \times 100,$$

onde ΔH_f é a entalpia de fusão de cada amostra, enquanto ΔH_m é a entalpia de um cristal de PCL puro.

Resultados e discussão

Como pode ser visto pela Tab.1, os picos característicos do PCL [4] encontrados foram semelhantes aos reportados na literatura e não sofreram alteração significativa após a incorporação do hormônio P4. Esse resultado leva a possibilidade de que a progesterona não está posicionada no interior dos cristais de PCL. Além disso, a Tab. 2 indica um aumento da cristalinidade total da amostra à medida que a quantidade de progesterona é elevada. Assim pode-se dizer que a progesterona está alocada na fase amorfa do polímero e que os cristais de PCL funcionarão como barreiras a difusão desse fármaco.

Tab 1. Ângulos de difração referentes aos picos característicos das amostras.

Amostra	Pico 1	Pico 2
PCL	20°	23°
PCL + P4 20%	20°	23°
PCL + P4 30%	20°	23°
PCL + P4 40%	21°	23°
PCL + P4 50%	21°	23°

Com a análise do grau de cristalinidade através da técnica de DSC, verificou-se um

comportamento oposto, em relação aos resultados por DRX, ou seja, uma redução do grau de cristalinidade do polímero, como mostra a Tab 3. Essa diferença entre os resultados se deve ao cálculo da cristalinidade por diferentes técnicas, onde a técnica DRX avalia a cristalinidade de toda amostra e, a de DSC apenas a do polímero.

Tab 2. Área cristalina, área total e cristalinidade das amostras.

Amostra	Área cristalina (u.a)	Área total (u.a)	Cristalinidade
PCL	1034	2990	34%
PCL + P4 20%	1102	3159	35%
PCL + P4 30%	1210	3131	38%
PCL + P4 40%	1806	4393	41%
PCL + P4 50%	2046	4531	45%

Tab 3. Entalpia de fusão da amostra; entalpia de fusão teórica de fusão do PCL; grau de cristalinidade.

Amostra	ΔH_f (J/g)	ΔH_m (J/g)	% X_c
PCL	79	139,5	56
PCL + P4 20%	69	139,5	50
PCL + P4 30%	71	139,5	51
PCL + P4 40%	58	139,5	41
PCL + P4 50%	52	139,5	37

Conclusões

Os resultados apresentados mostraram que para diferentes técnicas de avaliação do grau de cristalinidade é possível obter resultados diferentes. A difração de raios-x indicou um aumento na cristalinidade da amostra, enquanto a calorimetria exploratória diferencial mostrou uma redução do mesmo. Assim, estes fatos evidenciam uma possível cristalização da progesterona. Este fato pode ser evidenciado pela técnica de microscopia eletrônica de varredura MEV. Existe o conhecimento na literatura sobre o assunto que a difusão de moléculas de baixo peso molar é maior em regiões amorfas quando comparadas com regiões cristalinas. Dessa forma, podemos supor

que a redução do grau de cristalinidade do polímero, mostrada na Tab. 3, deve favorecer a liberação controlada deste fármaco. No entanto, os testes de liberação controlada se mostram indispensáveis para comprovação desta hipótese.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, Finep, Capes e Projeto MP1 Rede AgroNano – Embrapa e ao Laboratório de Solidificação Rápida – LSR.

Referências

ACHIM GÖPFERICH. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials*, Vol. 17 No 2, 1996.

DUAN, Y.Y.; JIA, J.; WANG, S.H.; YAN, W.; LEI JIN, L.; WANG, Z. Y. Preparation Antimicrobial Poly(ϵ -caprolactone) Electrospun Nanofibers Containing Silver-Loaded Zirconium Phosphate Nanoparticles. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 106, p. 1208-1214, 2007.

JOSÉ RODRIGO VALIM PIMENTEL, Tese de Doutorado, PPGRA, Universidade de São Paulo, 2010.

HAN, M.J. Biodegradable Membranes for the Controlled Release of Progesterone. 1. Characterization of Membrane Morphologies Coagulated from PLGA/Progesterone/DMF Solution.

LIECHTY, W.B; KRYSCIO, D.R.; SLAUGHTER, B.V.; Peppas, N.A. *Polymers for Drug Delivey Systems*.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century. *Journal of Applied Science*, p. 1218-1256, 2010