

*Campus Realengo*

# Curso de Graduação em Farmácia

Nicolle Fernanda Dias Brum

Thais de Carvalho Mussi

Caracterização Físico-Química de  
Medicamentos de Referência para o  
Tratamento da Tuberculose usando  
Espectroscopia de Infravermelho com  
Transformada de Fouries (FTIR) e  
Análise Térmica (TG/DTG e DSC)

Rio de Janeiro  
2023

NICOLLE FERNANDA DIAS BRUM  
THAIS DE CARVALHO MUSSI

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS DE  
REFERÊNCIA PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE  
USANDO ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM  
TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) E ANÁLISE TÉRMICA  
(TG/DTG E DSC)**

Artigo apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Damico de Azevedo

Rio de Janeiro  
2023

CIP - Catalogação na Publicação  
Bibliotecária: Alane Elias Souza - CRB7: 6321

B893c Brum; Nicolle Fernanda Dias

Caracterização Físico-Química de Medicamentos de Referência para o Tratamento da Tuberculose usando Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e Análise Térmica (TG/DTG E DSC) / Nicolle Fernanda Dias Brum; Thais de Carvalho Mussi ; Aline Damico de Azevedo; Silvana Gino Monteiro; Fernando Gomes de Souza Júnior - Rio de Janeiro, 2021.

37 f.

Orientação: Aline Damico de Azevedo Azevedo.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2021.

1. Mycobacterium tuberculosis. 2. Rifampicina; Isoniazida; Etambutol. 3. Termogravimetria. 4. . Calorimetria Exploratória Diferencial. 5. Refletância Total Atenuada. I. Mussi, Thais de Carvalho. II. Azevedo, Aline Damico de. III. Monteiro, Silvana, Gino. IV. Souza Junior, Fernando Gomes de. V. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. VI. Título

CDU 615

NICOLLE FERNANDA DIAS BRUM  
THAIS DE CARVALHO MUSSI

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA  
PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE USANDO ESPECTROSCOPIA DE  
INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) E ANÁLISE  
TÉRMICA (TG/DTG E DSC)**

Artigo apresentado ao Instituto Federal de  
Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de  
Janeiro como requisito parcial para a obtenção  
do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 23 / 11 / 2023.

Banca Examinadora



---

Profª Drª Aline Damico de Azevedo  
(Orientadora – IFRJ / *Campus* Realengo)



---

Profª Drª Mariana Martins Gomes Pinheiro  
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)



---

Prof. Dr. Murilo Marinho de Castro Lima.  
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Rio de Janeiro

2023

## CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS DE REFERÊNCIA PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE USANDO ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR) E ANÁLISE TÉRMICA (TG/DTG E DSC).

Nicolle Fernanda Dias Brum<sup>1\*</sup>, Thais de Carvalho Mussi<sup>1</sup>, Aline Damico de Azevedo<sup>1</sup>, Silvana Gino Monteiro<sup>2</sup>, Fernando Gomes de Souza Júnior<sup>2</sup>

**RESUMO:** A tuberculose, um problema de saúde pública global, é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. O tratamento para tuberculose sem complicações leva, no mínimo, seis meses e, na maior parte dos casos, o tratamento é feito com dois antibióticos de primeira linha: rifampicina e isoniazida. Nos casos de tuberculose ativa, o número de bactérias é muito elevado e, por isso, o sistema imunológico não é capaz de combater a infecção sozinho, sendo necessário utilizar uma combinação de vários antibióticos por mais de seis meses. Os remédios mais utilizados são: isoniazida; rifampicina; etambutol e pirazinamida. O objetivo deste trabalho consiste na caracterização físico-química por FTIR (Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier), TG (Termogravimetria) / DTG (Derivada Termogravimétrica) e DSC (Calorimetria Exploratória Diferencial) dos antibióticos mais usados que são a rifampicina, isoniazida e etambutol que são produzidos pela Farmanguinhos/FIOCRUZ/Brasil. As técnicas de FTIR, TG e DSC são ferramentas promissoras no controle de qualidade de princípios ativos na formulação de medicamentos para a indústria farmacêutica. Além disso, com os resultados observados, maiores cuidados devem ser tomados na formulação da rifampicina com excipientes, visto que tal fármaco possui polimorfismo, enquanto os demais utilizados não apresentaram tal fenômeno.<sup>1</sup>

**Palavras-chave:** *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicina. Isoniazida. Etambutol. Termogravimetria. Calorimetria Exploratória Diferencial. Refletância Total Atenuada

Submetido em: 30/09/2021 e aprovado em: 03/12/2021.

---

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia do Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Polímeros, Instituto de Macromoléculas (IMA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).<sup>1</sup>

## PHYSICAL-CHEMICAL CHARACTERIZATION OF REFERENCE DRUGS FOR THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS USING FOURIER TRANSFORM INFRARED SPECTROSCOPY (FTIR) AND THERMAL ANALYSIS (TG/DTG & DSC).

Nicolle Fernanda Dias Brum<sup>1\*</sup>, Thais de Carvalho Mussi<sup>1</sup>, Aline Damico de Azevedo<sup>1</sup>, Silvana Gino Monteiro<sup>2</sup>, Fernando Gomes de Souza Júnior<sup>2</sup>

**ABSTRACT:** Tuberculosis, a global public health problem, is an infectious disease caused by the bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Treatment for uncomplicated tuberculosis takes at least six months and, in most cases, treatment is with two first-line antibiotics: rifampicin and isoniazid. In cases of active tuberculosis, the number of bacteria is very high and, therefore, the immune system is not able to fight the infection alone, being necessary to use a combination of several antibiotics for more than six months. The most used drugs are: isoniazid; rifampicin; ethambutol and pyrazinamide. The objective of this work is the physicochemical characterization by FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), TG (Thermogravimetry) / DTG (Derivative Thermogravimetry) and DSC (Differential Scanning Calorimetry) of the most used antibiotics that are rifampicin, isoniazid and ethambutol, which are produced by Farmanguinhos/FIOCRUZ/Brazil. The FTIR, TG and DSC techniques are promising tools for quality control of active principles in drug formulation for the pharmaceutical industry. Furthermore, with the results observed, greater care must be taken in the formulation of rifampicin with excipients, since this drug has polymorphism, while the others (isoniazid and ethambutol) used did not show such phenomenon.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicin. Isoniazid. Ethambutol. Thermogravimetry. Differential Scanning Calorimetry. Attenuated Total Reflectance.

Submitted in: 30/09/2021 and approved in: 03/12/2021.

---

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia do Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Polímeros, Instituto de Macromoléculas (IMA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).<sup>2</sup>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura Química Etambutol .....	14
Figura 2- FTIR-ATR espectros de Etambutol .....	15
Figura 3- Estrutura Química Isoniazida .....	16
Figura 4- FTIR-ATR espectros de Isoniazida .....	16
Figura 5- Estrutura Química Rifampicina.....	17
Figura 6- FTIR-ATR espectros de Rifampicina.....	18
Figura 7- TG/DTG curvas de Etambutol .....	19
Figura 8- TG/DTG curvas de Isoniazida .....	19
Figura 9- TG/DTG curvas de Rifampicina .....	20
Figura 10- DSC curvas de Etambutol.....	21
Figura 11- DSC curvas de Isoniazida.....	21
Figura 12- DSC curvas de Rifampicina .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR	Refletância Total Atenuada
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Derivada Termogravimétrica
FT	Transformada de Fourier
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
IR	Infravermelho
N <sub>2</sub>	Nitrogênio
TB	Tuberculose
TG	Termogravimetria
ZnSe	Seleneto de Zinco

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 MATERIAS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>14</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que afeta principalmente os pulmões, mas também pode afetar órgãos como ossos, rins e meninges (membranas que envolvem o cérebro). Ela é causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch (BK), mas outras espécies de microbactérias também podem causá-la, como *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* e *Mycobacterium microti* (OMS, 2019; BRASIL, 2021; BRASIL, 2020).

A tuberculose continua sendo uma epidemia em grande parte do mundo, causando a morte de quase 1,5 milhão de pessoas a cada ano, principalmente nos países em desenvolvimento (o continente asiático detém 55% dos casos, a saber, nos países como, Índia, China, Indonésia) e Nigéria (2019). O Brasil ocupa a 18ª posição entre os 22 países responsáveis por 82% do número total de casos de tuberculose no mundo. Embora seja uma doença que pode ser prevenida, tratada e curada, ela ainda mata cerca de 4.400 pessoas por ano no Brasil (2020) (USPTO, 2021; BRASIL, 2017; QUEIROZ, 2008).

O tratamento da tuberculose não complicada leva pelo menos seis meses e, na maioria dos casos, o tratamento é feito com dois antibióticos de primeira linha: rifampicina e isoniazida. Nos casos de tuberculose ativa, o número de bactérias é muito alto e, portanto, o sistema imunológico não é capaz de combater a infecção sozinho, sendo necessário o uso de uma combinação de vários antibióticos por mais de seis meses. Os medicamentos mais utilizados são a isoniazida, a rifampicina e o etambutol. Os efeitos colaterais no tratamento dessa doença são raros, porém, como os diferentes antibióticos são usados por muito tempo, é possível o aparecimento de efeitos secundários, como: náuseas, vômitos, diarreia frequente; perda de apetite; pele amarelada; urina escura e até febre acima de 38°C (BRASIL, 2019).

A rifampicina é o único fármaco, dentre os utilizados no tratamento da tuberculose, que é insolúvel em água, o que permite possíveis problemas de dissolução e, conseqüentemente, de biodisponibilidade. Além disso, as formulações com esse fármaco estão sujeitas à instabilidade físico-química e à presença de polimorfos (HIROTA *et al.*, 2013; AGRAWAL, *et al.*, 2004). Por isso, é interessante avaliar a rifampicina, o etambutol e a isoniazida por técnicas de caracterização, como

FTIR e Análise Térmica, técnicas não observadas em outros artigos ligados a estudos desses fármacos. A rifampicina é o único fármaco dessa combinação insolúvel em água, causando problemas de dissolução e, conseqüentemente, de biodisponibilidade. Além disso, as formulações com esse fármaco estão sujeitas à instabilidade físico-química e à presença de polimorfos (OLIVEIRA,2013; BASTOS,2017; MARIOTTI, 2019).

Segundo Silveira *et al.* (2019), o polimorfismo pode alterar a biodisponibilidade, podendo comprometer tanto a velocidade de dissolução quanto a absorção dos fármacos. Portanto, é necessário ficar atento a esse fenômeno ao longo do desenvolvimento do fármaco, durante sua estocagem e, inclusive, em relação às possíveis interações físico-químicas que podem ocorrer durante o processo de produção.

A espectrometria de infravermelho tem sido amplamente usada na química orgânica e analítica há muitos anos e, comparando os valores de energia da radiação de infravermelho, é possível identificar as moléculas ou os tipos de moléculas presentes nas amostras (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Com a evolução do espectrômetro de IF usando o método de tratamento matemático, a transformada de Fourier - FT, a espectroscopia na região do IV tornou-se uma ferramenta valiosa para estudos de sistemas biológicos (LIAO *et al.*, 2006). O método de transformada de Fourier é rápido e sensível e, com o acoplamento de acessórios como o ATR (refletância total atenuada), é possível estudar as camadas superficiais da amostra, permitindo uma análise não destrutiva da superfície. Esse acessório simplifica a análise FTIR de pastas, géis, semissólidos, pós e filmes. A superfície horizontal da amostra permite coletar facilmente o espectro infravermelho (SOUZA *et al.*, 2008).

A análise térmica é definida como um conjunto de técnicas que possibilitam medir as mudanças nas propriedades físicas ou químicas de um material em função da temperatura ou do tempo, sob uma programação de temperatura controlada (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009).

A termogravimetria (TG) é uma técnica amplamente utilizada para caracterizar o perfil de degradação dos materiais. A exposição a altas temperaturas pode, às

vezes, alterar a estrutura química e, portanto, as propriedades físicas dos materiais. Portanto, a curva de degradação térmica, em condições não isotérmicas, mostra a resistência perfil ou estabilidade térmica que o material apresenta quando submetido a uma varredura de temperatura (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009).

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) pode ser definida como uma técnica que mede as temperaturas e o fluxo de calor associados às transições de materiais em função da temperatura e do tempo. Essas medições fornecem informações qualitativas e quantitativas sobre mudanças físicas e químicas envolvendo processos endotérmicos (absorção de calor), processos exotérmicos (liberação de calor) ou mudanças na capacidade térmica (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009).

O objetivo deste estudo foi utilizar as técnicas mencionadas acima para a caracterização físico-química de medicamentos de referência (rifampicina, isoniazida e etambutol) utilizados no combate à tuberculose, o qual é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2 MATERIAS E MÉTODOS

Os medicamentos de referência (isoniazida, rifampicina e etambutol) foram adquiridos de Farmanguinhos/FIOCRUZ/Brasil.

O FTIR foi realizado em um espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum One, com um divisor de feixe KBr, equipado com acessório ATR, célula ZnSe (quatro reflexões). Todos os espectros foram registrados na faixa de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 4 $\text{cm}^{-1}$ , após 128 varreduras. O espectro de referência da água pura foi subtraído de cada espectro obtido durante o processo de titulação. Para reduzir os efeitos da atmosfera, o detector de amostra foi purgado com  $\text{N}_2$  antes da coleta do fundo e durante cada titulação. Todos os espectros foram coletados em duplicata e todos os experimentos foram realizados em temperatura ambiente a  $25\pm 1^\circ\text{C}$ . O cristal de ZnSe foi enxaguado com água destilada e seco com papel macio após a titulação (SOUZA *et al.*, 2008).

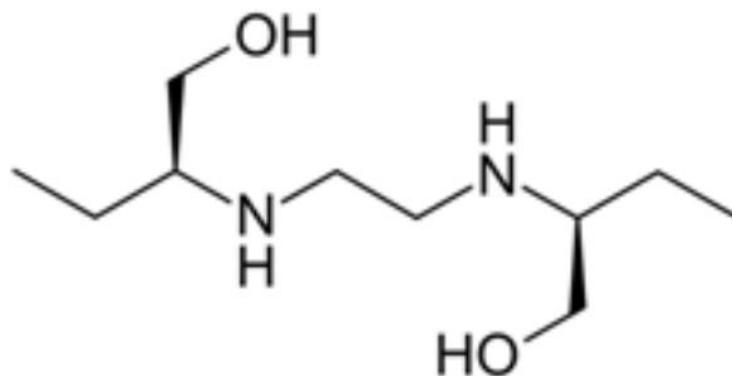
As medições das variações de massa em função da temperatura são observadas na termogravimetria (TG), que foi realizada em um analisador termogravimétrico, modelo Q500, TA Instruments. As amostras foram aquecidas a uma taxa de 10  $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de 25 a 700 $^\circ\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio. Além disso, as propriedades térmicas (transições endo/exotérmicas) dos fármacos foram medidas com um Calorímetro Exploratório Diferencial (DSC), modelo Q1000, TA Instruments. As amostras (cerca de 10 mg) foram seladas em painéis de alumínio e aquecidas a uma taxa de 10  $^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de -10 a 200  $^\circ\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio (MOTHÉ; AZEVEDO, 2009; DRUMOND; MOTHÉ; WANG, 2006).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nas Figuras 1, 3 e 5 estão representadas as estruturas químicas do etambutol, isoniazida e rifampicina, respectivamente. Os espectros de IR correspondentes a esses medicamentos são mostrados nas Figuras 2, 4 e 6, proporcionando uma análise visual direta da correlação entre as estruturas moleculares e suas características espectroscópicas.

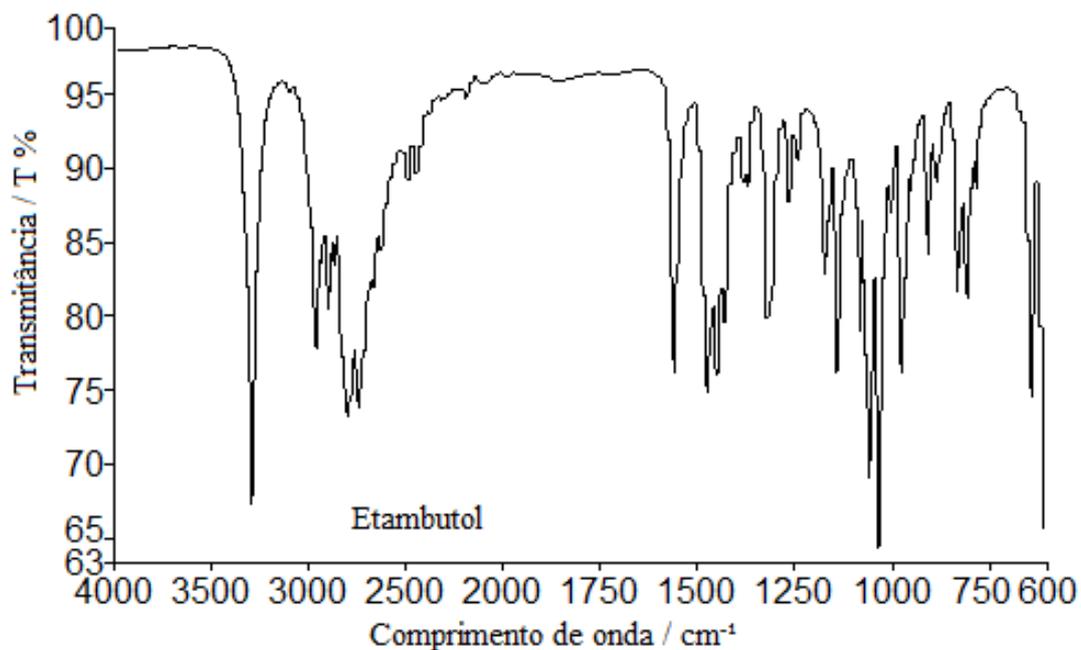
Ao analisar o espectro do etambutol na Figura 2 em correlação com a sua estrutura química, representada na Figura 1, notamos que, a  $3340\text{ cm}^{-1}$ , ocorre o estiramento da ligação O-H. Na faixa de  $2000\text{ a }3000\text{ cm}^{-1}$ , identifica-se o estiramento da ligação  $\text{N}^{(+)}\text{-H}$ . A  $2970\text{ cm}^{-1}$ , ocorre o estiramento da ligação C  $\text{sp}^3\text{-H}$ , enquanto a  $1550\text{ cm}^{-1}$  observa-se uma deformação na ligação  $\text{N}^{(+)}\text{-H}$ . A  $1460\text{ cm}^{-1}$  apresenta deformação na ligação CH, e em  $1310\text{ cm}^{-1}$ , há deformação da ligação CH do  $\text{CH}_2$ . Por fim, a  $1023\text{ cm}^{-1}$  evidencia o estiramento da ligação C-O.

Figura 1- Estrutura Química Etambutol



Fonte: KATZUNG; TREVOR, 2017

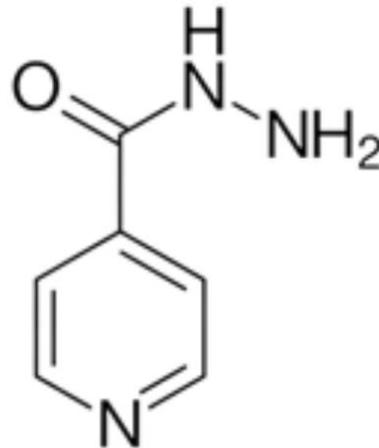
Figura 2- FTIR-ATR espectros de Etambutol



Fonte: O Autor (2021).

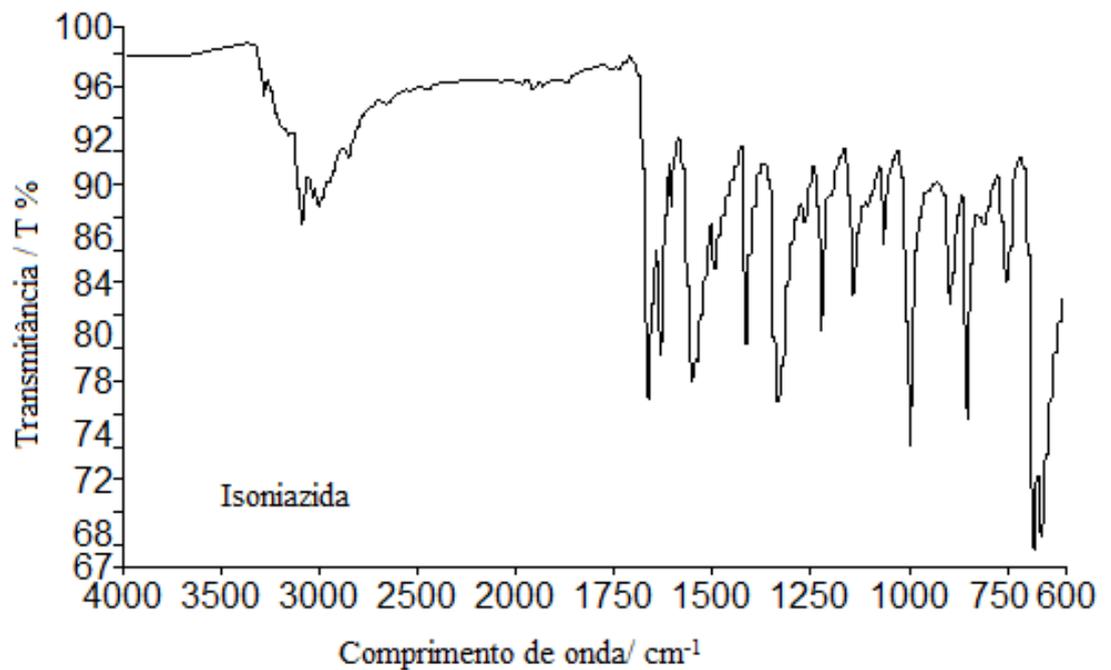
Ao correlacionar o espectro da izonizada, apresentado na Figura 4, com a sua estrutura química, ilustrada na Figura 3, observa-se uma série de características distintas. A  $3300\text{ cm}^{-1}$  revela o estiramento da ligação NH, enquanto em  $3104\text{ cm}^{-1}$  ocorre um estiramento  $\text{NH}_2$ . Na faixa de  $3000$  a  $3050\text{ cm}^{-1}$ , destaca-se o estiramento CH do anel aromático. A  $1660\text{ cm}^{-1}$  evidencia o estiramento da carbonila da hidratada, enquanto em torno de  $1632\text{ cm}^{-1}$  ocorre uma deformação do grupo  $\text{NH}_2$  da hidrazida. Os estiramentos simétricos e assimétricos do anel aromático são percebidos em  $1550\text{ cm}^{-1}$  e  $1602\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. A  $1330\text{ cm}^{-1}$  mostra vibrações da ligação CN do anel piridínico, enquanto em  $1490\text{ cm}^{-1}$  e  $1408\text{ cm}^{-1}$  ocorrem vibrações C-CH dentro do anel. Em torno de  $1155\text{ cm}^{-1}$ , há vibração da ligação N-N, e a  $740\text{ cm}^{-1}$  apresenta flexões assimétricas no anel de ligações C-C-C. A  $645\text{ cm}^{-1}$  revela flexões das ligações C-C=O, enquanto a  $995\text{ cm}^{-1}$  evidencia a formação no plano do anel aromático. Em aproximadamente  $885\text{ cm}^{-1}$ , destaca-se uma deformação fora do plano do anel aromático, e, por fim, a  $842\text{ cm}^{-1}$  revela o estiramento do grupo  $\text{NH}_2$ .

Figura 3- Estrutura Química Isoniazida



Fonte: KATZUNG; TREVOR, 2017

Figura 4- FTIR-ATR espectros de Isoniazida



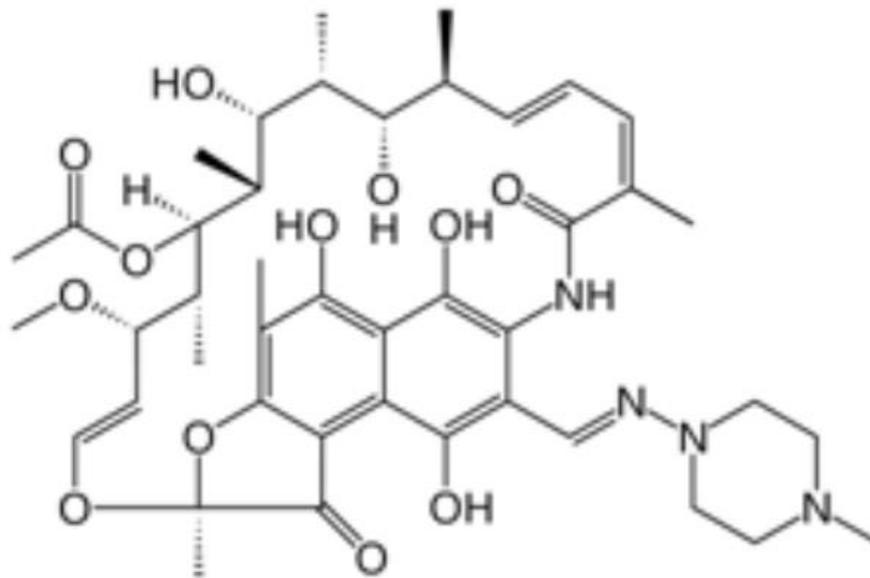
Fonte: O Autor (2021).

Ao realizar a análise da figura 6, fazendo a devida correlação com a estrutura química da rifampicina presente na figura 5, observa-se que o FTIR apresentou os dados espectrais: Pico alargado em em aproximadamente 3472 cm<sup>-1</sup> (estiramento da ligação N-H), pico em aproximadamente 2894 cm<sup>-1</sup> (vibração da ligação C-H), pico

em aproximadamente  $1629\text{ cm}^{-1}$  (estiramento da  $\text{C}=\text{O}$ , característico do grupo acetila), pico aproximadamente em  $1478\text{ cm}^{-1}$  (estiramento  $\text{C}=\text{C}$ , típico de anel aromático), aproximadamente  $1379\text{ cm}^{-1}$  (alongamento de  $\text{CH}$  ligado a  $\text{C}=\text{C}$ ), aproximadamente  $1059\text{ cm}^{-1}$  (vibrações de ligações próximas  $-\text{CH}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{C}-\text{H}$ ).

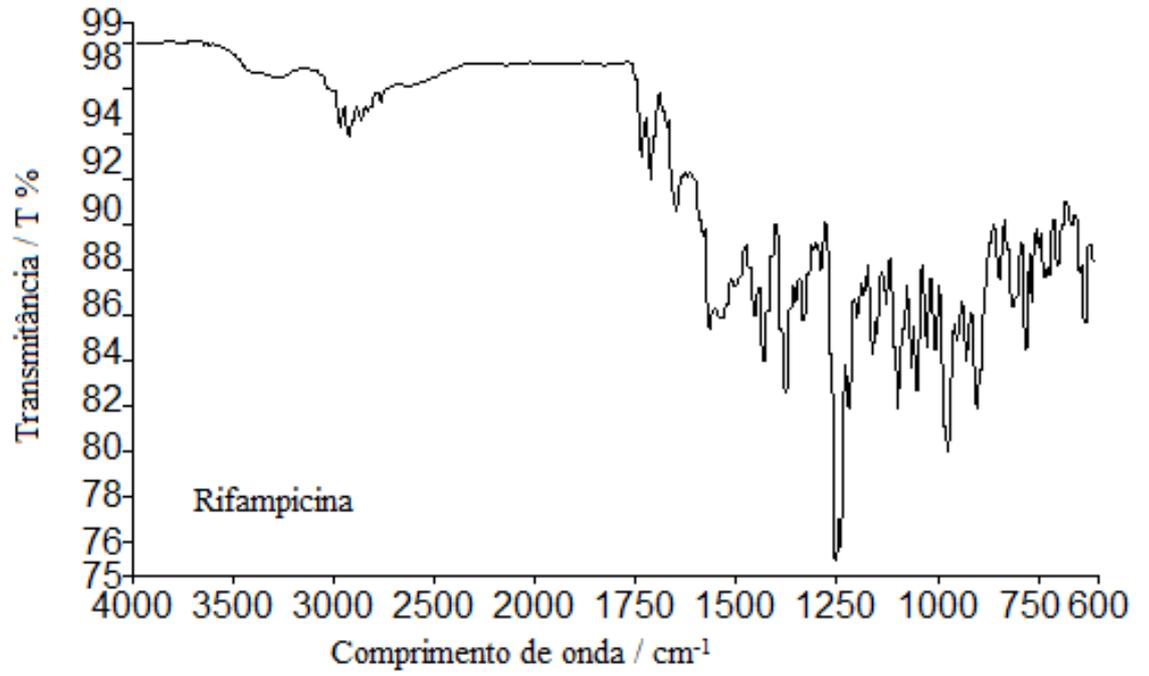
Portanto, as bandas observadas em cada gráfico corroboram as transições estruturais de cada fármaco, intensificando as características pertinentes de cada estrutura, intensificando a existência de um possível polimorfismo na estrutura da rifampicina (SILVA, 2008).

Figura 5- Estrutura Química Rifampicina



Fonte: KATZUNG; TREVOR, 2017

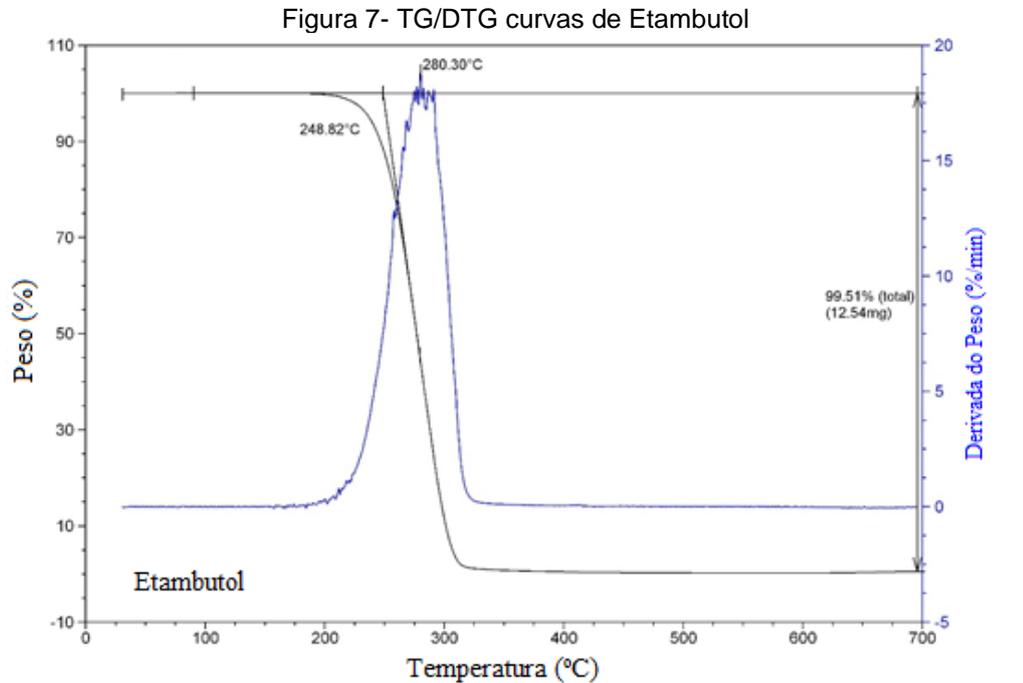
Figura 6- FTIR-ATR espectros de Rifampicina



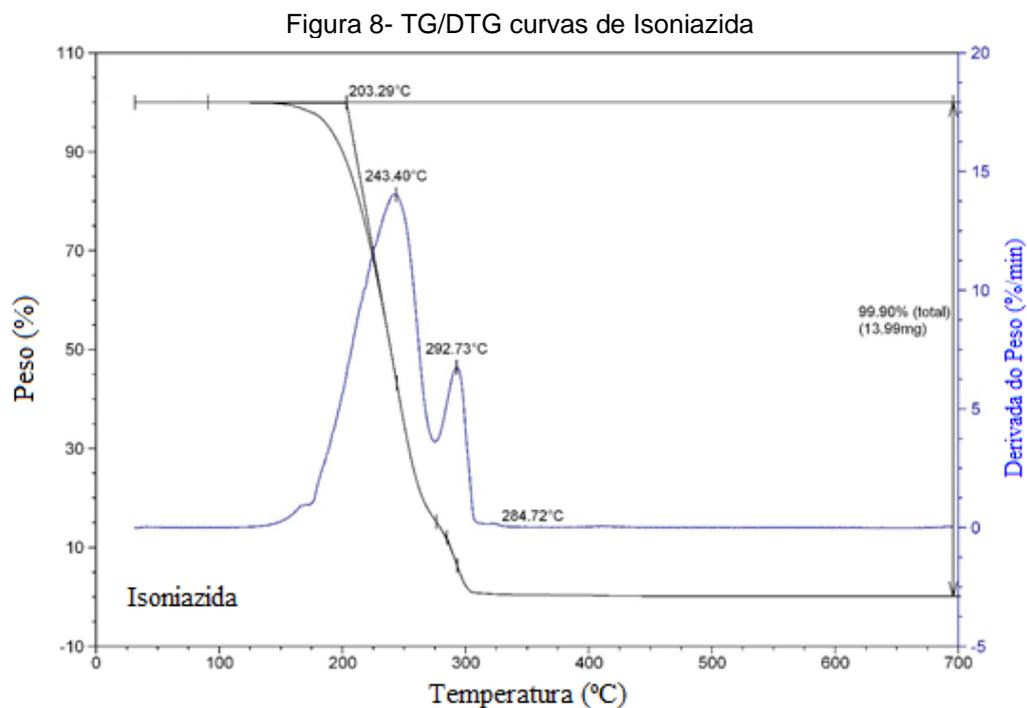
Fonte: O Autor (2021).

A Figura 7 mostrou que o etambutol teve apenas um estágio de decomposição com taxa máxima de decomposição a 280°C e resíduo final de 0,5%.

Na Figura 8, A isoniazida apresentou dois estágios de decomposição com taxas máximas de decomposição a 243°C e 293°C e resíduo final de 0,1%.



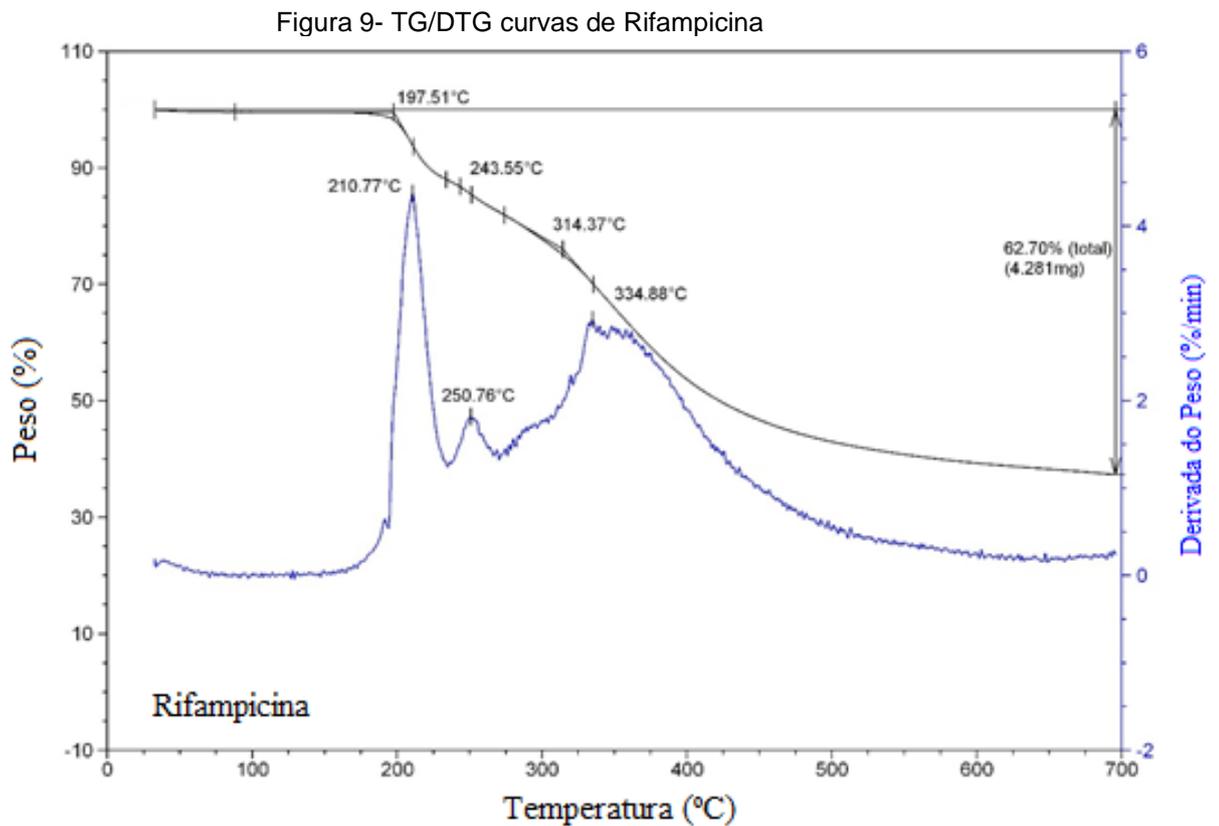
Fonte: O Autor (2021).



Fonte: O Autor (2021).

Entretanto, na Figura 9, a rifampicina, devido ao seu polimorfismo, apresentou o maior número de estágios de decomposição em relação aos outros fármacos, ou seja, três estágios de decomposição com taxas máximas de decomposição a 211°C, 251°C e 335°C, respectivamente, e um valor de resíduo de 37% relativamente alto.

Alguns autores observaram que somente a 900°C o resíduo de rifampicina foi de 0,5%, portanto esse valor residual observado a 700°C sugere a formação parcial de carbono elementar durante os dois últimos estágios de decomposição (ALVES *et al.*, 2010).

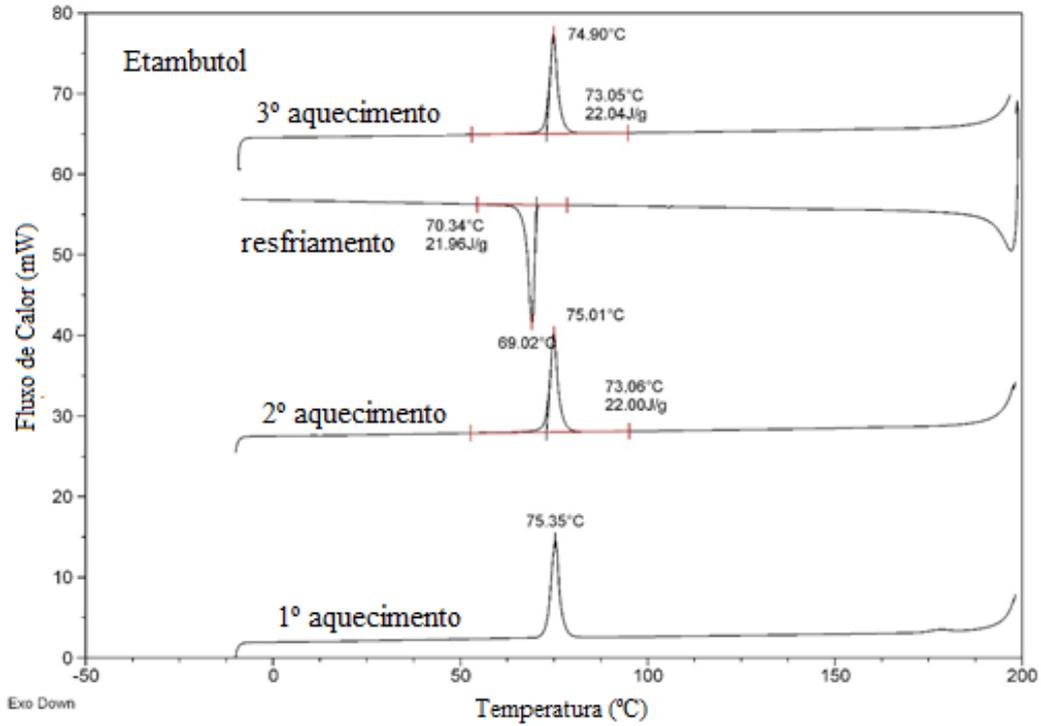


Fonte: O Autor (2021).

Com relação às curvas DSC, o etambutol (Figura 10) apresenta um único evento endotérmico a 75°C (nos três aquecimentos). A isoniazida não apresentou transição na faixa estudada (Figura 11). Na Figura 12, a Rifampicina apresentou um evento endotérmico a 77°C no primeiro aquecimento, mas no segundo e no terceiro aquecimento observou-se - a inexistência do primeiro evento a 77°C, mas sim um leve

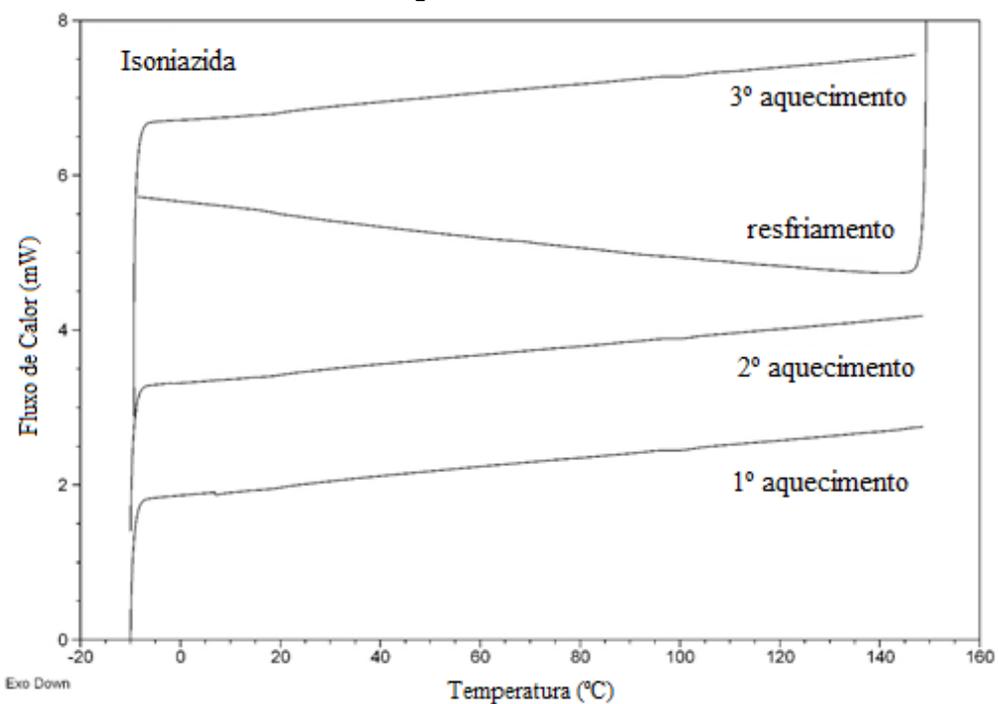
evento endotérmico em torno de 160°C, o que corrobora o fato de esse fármaco apresentar polimorfismo (MELO, 2016).

Figura 10- DSC curvas de Etambutol



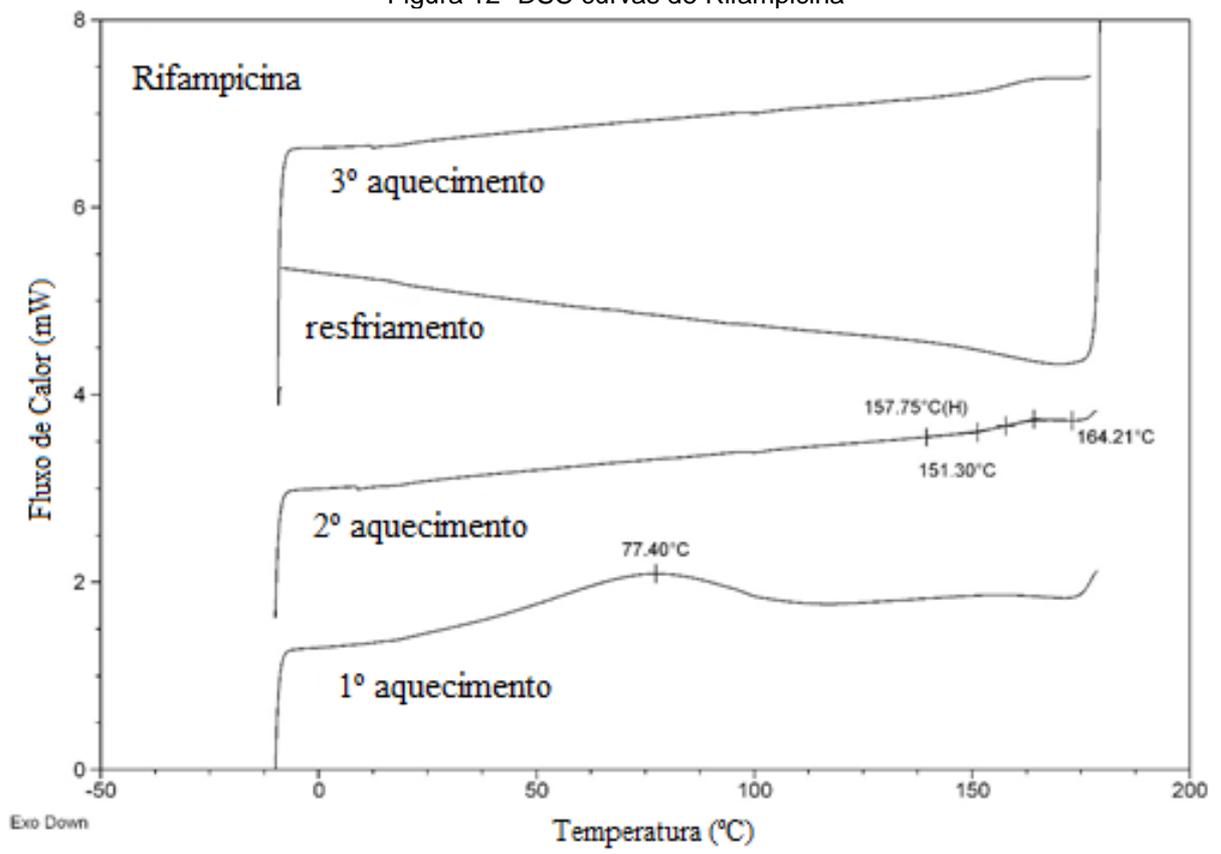
Fonte: O Autor (2021).

Figura 11- DSC curvas de Isoniazida



Fonte: O Autor (2021).

Figura 12- DSC curvas de Rifampicina



Fonte: O Autor (2021).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As conclusões do presente trabalho indicam que, em primeiro lugar, a Análise Térmica combinada com a Espectroscopia FTIR é uma ferramenta promissora no controle de qualidade de princípios ativos na formulação de medicamentos para a indústria farmacêutica e, em segundo lugar, deve-se ter maior cuidado na formulação da rifampicina com excipientes, devido ao seu polimorfismo. Portanto, o objetivo principal deste trabalho foi alcançado com a caracterização físico-química dos medicamentos e a observação do polimorfismo da rifampicina.

## REFERÊNCIAS

ALVES R, REIS TVR, SILVA LCC, STORPÍRTIS S, MERCURI LP, MATOS JR. **Brasil Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 2, p. 343-352, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000200022>. Disponível em : <https://www.scielo.br/j/bjps/a/CX7CbKsZdzqXkk5SCxL7mgn/?lang=en#ModalTutors>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

AGRAWAL S. et al. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. **Journal of European Pharmeucticals Science**, v. 22, n. 2-3, p. 127-144, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.02.011>. Disponível em : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098704000740>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

BASTOS, VD. Biopolímeros e polímeros de matérias-primas renováveis alternativos aos petroquímicos. **Revista do BNDES**, v. 14, n. 28, p. 201-234, 2007. Disponível em: [https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/11834/2/RB%2028%20Biopol%c3%admeros%20e%20Pol%c3%admeros%20de%20Mat%c3%a9rias-Primas%20Renov%c3%a1veis%20Alternativos%20aos%20Petroqu%c3%admicos\\_P\\_BD.pdf](https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/11834/2/RB%2028%20Biopol%c3%admeros%20e%20Pol%c3%admeros%20de%20Mat%c3%a9rias-Primas%20Renov%c3%a1veis%20Alternativos%20aos%20Petroqu%c3%admicos_P_BD.pdf) . Acesso em: 01 Jun. 2020.

BRASIL. Anvisa. Governo do Brasil. **Instituto Nacional da Propriedade Industrial: patentes**. 2021. Disponível em : <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes>. Acesso em: 01 Jun. 2021.

BRASIL. GOVERNO DO BRASIL. (org.). **Brasil avança no combate à tuberculose**. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde lança campanha de combate à tuberculose**. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – Tuberculose/2020**. Brasília: Ministério da Saúde, Mar. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

DRUMOND WS, MOTHÉ CG, WANG SH. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, n.85, p.173-177, 2006.

EUA. **USPTO**. Governo. Patente. 2021. Disponível em : <https://www.uspto.gov/patents>. Acesso em: 01 Jun. 2021.

HIROTA, K. *et al.* Distribution and deposition of respirable PLGA microspheres in lung alveoli. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 105, p. 92–97. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.12.027>. Disponível em : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776512007229?via%3Dihub>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

LIAO W, WEI F, LIU D, QIAN MX, YUAN G, ZHAO XS. **Sensors and Actuators B:Chemical**, v. 114, n. 1, p. 445-450, 2006.

MARIOTTI, MDC, **Panorama técnico-comercial dos biopolímeros na indústria**. Lorena, p. 56. 2019. Disponível em:

<https://sistemas.eel.usp.br/bibliotecas/monografias/2019/MEQ19047.pdf>. Acesso em : 01 Jun. 2020.

MELO, K. J. C. **Nanocristais de Rifampicina**: preparação e caracterização físico-química. 2016. 176 f. Disponível em : <https://pdfs.semanticscholar.org/69ea/1a243675053c7e5bf18eedb435b5861a8acf.pdf> f : Acesso em: 01 Jun. 2020.

MOTHÉ CG, AZEVEDO AD. **Análise Térmica de Materiais**. 2ª edição, São Paulo, ArtLiber Editora, 2009, 324 p. ISBN 9788588098497.

OLIVEIRA, Severina Denise Sales de. **Aplicação das técnicas eletroanalíticas (voltametria cíclica e de pulso diferencial) usando o eletrodo de diamante dopado com boro para o estudo da isoniazida, etambutol, rifampicina e pirazinamida**. 2013. 130 f. Disponível em : <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/17761>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Relatório Global sobre Tuberculose 2019**. Genebra, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

QUEIROZ, EM. **Tuberculose Extrapulmonar**: Aspectos Clínicos e Terapêuticos em Indivíduos com e sem Infecção pelo HIV. 2008. 115 f. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/5619/edna\\_queiroz\\_ipecc\\_mest\\_2008.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/5619/edna_queiroz_ipecc_mest_2008.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 01 Jun. 2020.

SILVA, BD. **Desenvolvimento de Metodologias Espectroscópicas Multivariadas para Quantificação de Isoniazida e Rifampicina em Medicamentos**. 2008. 97 f.

SKOOG DA, HOLLER FJ, NIEMAN, TA. **Princípios de Análise Instrumental**. 5ª edição, Porto Alegre, Editora Bookman, 2002, 836 p. ISBN 85-7307-976-2.

SOUZA FB, OLIVEIRA MF, LULA IS, SANSIVIERO MTC, CORTÉS ME, SINISTERRA RD. **Vibrational Spectroscopy**, n. 46, p.57-66, 2008.

## ANEXOS

**ANEXO A – Artigo publicado sobre: “Aplicação do Planejamento Experimental para Síntese do Poli(Succinato de Butileno) e Obtenção de Micropartículas Carregadas com Rifampicina”.**



ISSN 1983-4209

*Journal of Biology & Pharmacy  
and Agricultural Management*

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

[revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm](http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm)

**APPLICATION OF EXPERIMENTAL DESIGN FOR POLY(BUTYLENE SUCCINATE) SYNTHESIS AND OBTAINING RIFAMPICIN-LOADED MICROPARTICLES.**

*Aplicação do Planejamento Experimental para Síntese do Poli(Succinato de Butileno) e Obtenção de Micropartículas Carregadas com Rifampicina.*

Thais de Carvalho Mussi <sup>1,\*</sup>, Nicolle Fernanda Dias Brum<sup>1</sup>, Aline Damico de Azevedo<sup>1</sup>, Silvana Gino Monteiro<sup>2</sup>, Fernando Gomes de Souza Júnior<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia do Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ), <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Polímeros, Instituto de Macromoléculas (IMA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

\*Corresponding author. E-mail address: [thaismussi15@gmail.com](mailto:thaismussi15@gmail.com)

**ABSTRACT**

Poly(butylene succinate) (PBS), synthesized from the polycondensation of succinic acid with 1,4-butanediol, in two stages, has biocompatibility and biodegradability, but there are still few studies demonstrating the application of this polymer in the biomedical area. The objective of the present work was to use the experimental planning to determine the physicochemical conditions suitable for the synthesis of PBS for nano technology area and to characterize the size and morphology of the microparticle by Low Angle Laser Light Scattering (LALLS) and Scanning Electron Microscopy (SEM) techniques, respectively. To obtain the optimized conditions for synthesis of PBS, the experimental planning was performed by 2k factorial design, which presents two levels of variation (levels +1 and -1) and k experimental factors (X), in which the experimental factors chosen, in the first synthesis step of the polymer were the monomer ratio (X1), temperature (X2) and reaction time (X3); and the experimental



factors chosen for the second step were the amount of catalyst (X1), temperature (X2) and reaction time (X3). In the first stage, the conditions were: ratio between monomers of 1:1, temperature of 150°C, time of 5 hours, under constant agitation in an inert nitrogen atmosphere. In the second stage, the conditions were: addition of 3 drops of titanium tetrabutoxide catalyst, temperature of 200°C, time of 8 hours, under continuous vacuum stirring. Rifampicin is part of the combination of drugs used in the treatment of Tuberculosis. Due to the biocompatibility of PBS, the hydrophobic drug can be gradually released, so it developed a microencapsulated system of rifampicin in PBS by the solvent evaporation method, obtaining an average diameter of 23.3µm with spherical and porous surface structure morphology, however with collapses (ruptures). In conclusion, the experimental planning was essential to reduce analysis time and costs when dealing with PBS synthesis, and to determine the reliability of the results obtained, with synthesis yields of the PBS polymer in the range of 90 to 95%. In future work, a copolymer system with PBS will be developed to nanoencapsulate rifampicin, avoiding the phenomenon of ruptures.

**Keywords:** Green polymer. Operational Parameters. 2<sup>k</sup> Factorial design. Microencapsulation. Controlled drug release. Rifampicin.

## RESUMO

O poli(succinato de butileno) (PBS), sintetizado a partir da policondensação do ácido succínico com o 1,4-butanodiol, em duas etapas, possui biocompatibilidade e biodegradabilidade, porém ainda há poucos estudos demonstrando a aplicação deste polímero na área biomédica. O objetivo do presente trabalho foi utilizar o planejamento experimental para determinar as condições físico-químicas propícias para a síntese do PBS para a área nano tecnológica e caracterizar o tamanho e a morfologia da micropartícula pelas técnicas de Espalhamento de luz laser de baixo ângulo (LALLS) e de Microscopia eletrônica de varredura (SEM), respectivamente. Para obter as condições otimizadas de síntese do PBS foi realizado o planejamento experimental por delineamento fatorial 2<sup>k</sup>, que apresenta dois níveis de variação (níveis +1 e -1) e



ISSN 1983-  
4209

## *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm

*k* fatores experimentais (X), em que os fatores experimentais escolhidos, na primeira etapa de síntese do polímero, foram a relação entre os monômeros (X1), temperatura (X2) e tempo de reação (X3); e os fatores experimentais escolhidos para a segunda etapa foram a quantidade de catalisador (X1), temperatura (X2) e tempo de reação (X3). A primeira etapa, as condições foram: relação entre os monômeros de 1:1, temperatura de 150°C, tempo de 5 horas, sob agitação constante em atmosfera inerte de nitrogênio. A segunda etapa, as condições foram: adição de 3 gotas do catalisador tetrabutóxido de titânio, temperatura de 200°C, tempo de 8 horas, sob agitação contínua a vácuo. A rifampicina faz parte da combinação de fármacos utilizados no tratamento da Tuberculose. Devido a biocompatibilidade do PBS, o fármaco hidrofóbico pode ser gradualmente liberado, portanto desenvolveu um sistema microencapsulado de rifampicina em PBS pelo método de evaporação do solvente, obtendo um diâmetro médio de 23,3µm com morfologia de estrutura superficial esférica e porosa, porém com colapsos (rupturas). Como conclusão, o planejamento experimental foi primordial para a redução de tempo de análise e custos tratando-se da síntese do PBS, além de determinar a confiabilidade dos resultados obtidos, com rendimento de síntese do polímero PBS na faixa de 90 a 95%. Em trabalhos futuros, desenvolver-se-á um sistema copolímero com o PBS para nanoencapsular a rifampicina, evitando o fenômeno das rupturas.

**Palavras-chave:** Polímero verde. Parâmetros Operacionais. Delineamento fatorial 2<sup>k</sup>. Microencapsulamento. Liberação controlada de fármacos. Rifampicina.

### INTRODUCTION

Nowadays, with growing concern for the environment, there is pressure from the world society for the adoption of cleaner production models by industries. One of the focuses of this change is the plastic and rubber industry, responsible for generating several harms to the environment. Within this class of environmentally friendly polymers is poly (butylene succinate), a polyester whose production via the "green" route is economically viable, its mechanical properties are comparable to those of

ISSN 1983-  
4209

## *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

[revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm](http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm)

commercial polymers (similar to polyethylene and polypropylene) and its degradation process occurs naturally by the environment [1,2].

Few studies have been carried out demonstrating the application of PBS in the biomedical area, however the polymer is biocompatible and biodegradable, due to the susceptibility of its ester groups to hydrolysis, that is, when the polymer degrades by hydrolysis, the hydrophobic drug can be gradually released [3].

The synthesis of this polymer can be divided into two steps: The first is the esterification of succinic acid and 1,4-butanediol to obtain polymers with low molar mass. The second consists of transesterification of the low molar mass polymer, resulting in a higher molar mass and it is necessary to add a catalyst, usually a metal oxide [4].

In order to evaluate the physical parameters used in the polymerization process, such as the amount of these monomers, time and reaction temperature,  $2^k$  factorial design was used in the experimental planning in order to optimize the number of samples. Experimental planning is an essential tool in developing new processes and improving processes in use. Proper planning allows, in addition to improving processes, reducing the variance of results, reducing analysis times and the costs involved [5].

Tuberculosis is an infectious disease caused by bacteria belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex commonly transmitted by the inhalation of infectious droplets dispersed in the air by an infected individual through coughing, sneezing or speaking. Treatment for tuberculosis usually involves multiple drug therapy in order to reduce the emergence of resistant strains [6]. Rifampicin is part of the combination of drugs used in the treatment of Tuberculosis, being the only drug insoluble in water, causing problems of bioavailability and the presence of polymorphs, so efforts have been made to seek alternatives for a more effective treatment, including micro and/ or rifampicin-loaded nanoparticles [7].

Microparticles are solid, spherical polymeric systems ranging in size from 1 to 1000  $\mu\text{m}$ . They are subdivided into microcapsules, microspheres and lipidic



microspheres (SILVA et al., 2003) [8]. In order to develop an innovative product for the treatment of tuberculosis, rifampicin was microencapsulated in PBS and characterized the system by the techniques of Low Angle Laser Light Scattering (LALLS) and Scanning Electron Microscopy (SEM) in order to characterize the microparticle in relation to its size and morphology, respectively. Considering that rifampicin is a hydrophobic drug, the microencapsulation technique by solvent evaporation was used in the preparation of microparticles of the rifampicin and PBS system [9].

## MATERIAL AND METHODS

### *Experimental design for PBS synthesis*

The methodology used was the  $2^k$  factorial design, two levels of variation (levels +1 and -1) and  $k$  experimental factors ( $X$ ), using the *STATISTICA 5.5* program, in which the chosen experimental factors, in the first step of synthesis of the polymer, were the relationship between monomers ( $X_1$ ), temperature ( $X_2$ ) and reaction time ( $X_3$ ); and the experimental factors chosen for the second step were the amount of catalyst ( $X_1$ ), temperature ( $X_2$ ) and reaction time ( $X_3$ ), Tables 1 and 2.

Table 1: Values of variables at different levels of experimental design for Stage 1 of Polymerization

Factor	Level -1	Level +1
1,4-butanediol: succinic acid, mol ( $X_1$ )	1:1	1:2
Temperature, °C ( $X_2$ )	140	150
Reaction Time, hours ( $X_3$ )	5	7

Table 2: Values of variables at different levels of experimental design for Stage 2 of Polymerization.

Factor	Level -1	Level +1
Catalyst, drops ( $X_1$ )	3	4
Temperature, °C ( $X_2$ )	180	200
Reaction Time, hours ( $X_3$ )	8	10



ISSN 1983-  
4209

## *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*

*Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 17, n. 4, out/dez 2021

[revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm](http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm)

The dependent variable chosen to obtain the most favorable operating parameters for polymer synthesis was the yield of each polymerization step, since in the literature there is already a range of use in each step, however, in the case of this work, the objective was the synthesis of the polymer for application in the biomedical and pharmaceutical áreas [10].

### *Synthesis and Characterization of Rifampicin + PBS microparticles*

The microencapsulation method by solvent evaporation was carried out, in which rifampicin (a hydrophobic drug) was dissolved in the organic solvent containing PBS. Then, the emulsification of this organic phase (dispersed phase) in an aqueous phase called continuous phase was promoted, followed by the extraction of the solvent from the dispersed phase by evaporation of the solvent, the droplets transforming the dispersed phase into continuous solid particles. Finally, the recovery and drying of the microsphere was carried out to eliminate the residual solvent [11].

The size (number mean diameter) and the size distribution of microspheres were determined by light scattering of the particles suspended in distilled water solutions, using a Mastersizer 2000 (Malvern Instruments). The mean diameter  $\pm$  standard deviation (S.D.) of six determinations was calculated by applying multimodal analysis. Values reported are the mean diameter  $\pm$  S.D. for replicated samples. Morphological evaluation of the microspheres was performed using a SEM (Jeol Technics Ltda, JSM-561, Japan). Samples were sputter-coated with a thin gold layer. Surface characteristics were observed at 15 kV and 4-6 A, at a work distance of 10 mm [12].

## **RESULTS AND DISCUSSION**

### *Experimental design for PBS synthesis*

The results for the operational parameters were chosen based on the statistical parameter  $R^2$  (correlation coefficient), Tables 3 and 4, and on the Pareto Chart analysis



to identify the most significant variables as a function of the prepared polymers, Figures 1 and 2, and thus correlating the influence of variables on Yield with a confidence level of 95% ( $p \leq 0.05$ ) for Stage 1 and Stage 2 of PBS polymerization. The operational parameters obtained as a result of the experimental planning for the first stage were: 1:1 ratio for monomers, reaction time of 5 hours and operational temperature of 150°C, under constant agitation and inert nitrogen atmosphere. The parameters operational results obtained as a result of the experimental planning for the second stage were: addition of 3 drops of titanium tetrabutoxide catalyst, reaction temperature of 200°C, under vacuum and continuous stirring for a reaction time of 8 hours [13-14]. These data were used to synthesize the PBS that would perform microencapsulation with rifampicin by the solvent evaporation method.

Table 3: Correlation Coefficient ( $R^2$ ) and Yield results for each case of factorial planning for Stage 1 of PBS Polymerization.

Case (X1, X2, X3)	$R^2$	Yield
-1, -1, -1	0.94	90.7
+1, -1, -1	0.90	89.0
-1, -1, +1	0.90	89.1
+1, -1, +1	0.92	89.6
-1, +1, -1	0.98	93.4
+1, +1, -1	0.95	90.4
-1, +1, +1	0.93	89.7
+1, +1, +1	0.91	89.4

Table 4: Results of the Correlation Coefficient ( $R^2$ ) and Yield for each case of factorial planning for Stage 2 of PBS Polymerization.

Case (X1, X2, X3)	$R^2$	Yield
-1, -1, -1	0.91	89.0
+1, -1, -1	0.93	90.1
-1, -1, +1	0.95	92.3
+1, -1, +1	0.94	90.7
-1, +1, -1	0.98	94.1
+1, +1, -1	0.94	91.3
-1, +1, +1	0.93	89.7
+1, +1, +1	0.93	89.4



ISSN 1983-4209

## Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management

Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 17, n. 4, out/dez 2021

revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm

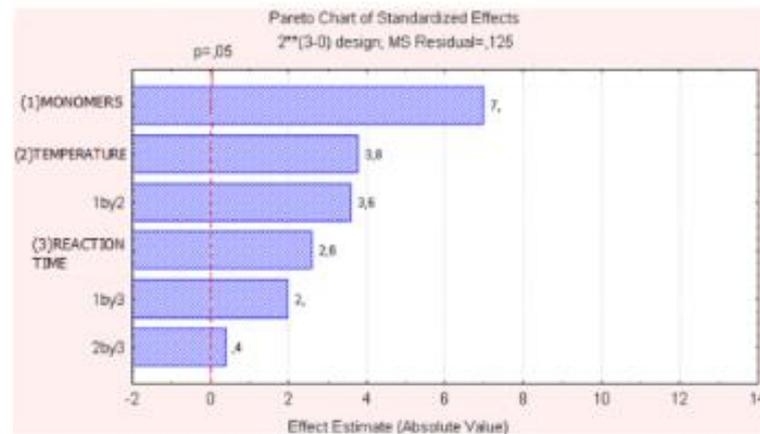


Figure 1: Pareto chart correlating the influence of variables on Yield with a confidence level of 95% ( $p \leq 0.05$ ) for Stage 1 of PBS Polymerization.

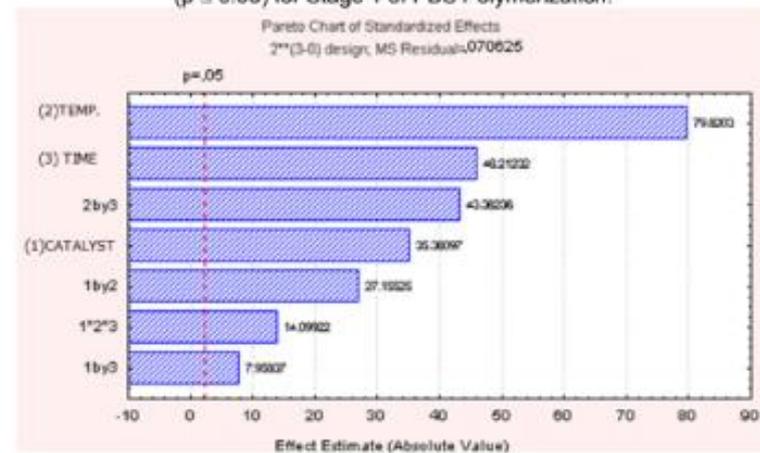


Figure 2: Pareto chart correlating the influence of variables on Yield with a confidence level of 95% ( $p \leq 0.05$ ) for Stage 2 of PBS Polymerization.

### Characterization of Rifampicin + PBS microparticles

According to Figure 3, the mean diameter of the microparticles was 23.3  $\mu\text{m}$ , standard deviation of 1.1  $\mu\text{m}$  and volume of 10.2% (data obtained by multimodal analysis of the instrument software). The values indicate that the microencapsulation

## ANEXO B – Resumo submetido a Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica (JIT ) 2021.



MINISTÉRIO DE EDUCAÇÃO  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO RIO DE JANEIRO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO

### SÍNTESE DE POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS) E DE MICROPARTÍCULAS CARREGADAS COM RIFAMPICINA E CARACTERIZAÇÃO POR LALLS E SEM.

Thais de Carvalho Mussi (bolsista PIBITI-CNPq), Nicolle Fernanda Dias Brum (bolsista PIBITI-IFRJ), Silvana Gino Monteiro (colaboradora: aluna Pós-Graduação IMA-UFRJ); Aline Damico de Azevedo (PQ/IFRJ), Fernando Gomes de Souza Júnior (PQ/IMA-UFRJ);  
E-mail: aline.azevedo@ifrj.edu.br

**Resumo:** A rifampicina faz parte da combinação de fármacos utilizados no tratamento da Tuberculose, sendo o único fármaco insolúvel em água, causando problemas de biodisponibilidade e presença de polimorfos, portanto esforços vêm sendo realizados buscando alternativas para um tratamento mais eficaz, dentre estas, micro e/ou nanopartículas carregadas com rifampicina. O Poli(succinato de butileno) (PBS) é sintetizado a partir da policondensação do ácido succínico com o 1,4-butanodiol, monômeros estes que podem ser completamente sintetizados por rotas verdes, portanto o PBS tem chamado atenção por ser um polímero verde. Poucos estudos foram realizados demonstrando a aplicação do PBS na área biomédica, contudo o polímero é biocompatível e biodegradável, devido à susceptibilidade dos seus grupos éster à hidrólise, isto é, quando o polímero se degrada por hidrólise, o fármaco hidrofóbico pode ser gradualmente liberado. A fim de desenvolver um produto inovador ao tratamento da tuberculose, o presente trabalho tem por objetivos: sintetizar o PBS, microencapsular a rifampicina nesse polímero e caracterizar o tamanho e a morfologia da micropartícula pelas técnicas de Espalhamento de luz laser de baixo ângulo (LALLS) e de Microscopia eletrônica de varredura (SEM), respectivamente. Com o uso do planejamento experimental em trabalho preliminar, foram avaliadas as condições ótimas nas duas etapas para a síntese do PBS: a primeira etapa, 58,5mL de 1,4-butanodiol, 70,95mL de ácido succínico e 1,29 g de ácido maleico foram inseridos em um balão de três bocas em banho de silicone durante 5 horas na temperatura de 150°C, sob agitação constante e atmosfera inerte de nitrogênio. A segunda etapa, foi adicionado 3 gotas do catalisador tetrabutóxido de titânio e a temperatura foi elevada para 200°C, sob vácuo e agitação contínua por mais 8 horas. A micropartícula de PBS e rifampicina foi obtida pelo método de dupla emulsão com evaporação do solvente. O medidor de partículas utilizado foi da *Malvern Instruments* modelo Mastersizer 2000 nas seguintes condições operacionais de temperatura a 20°C, velocidade de bombeamento de 2000rpm e ultrassom de 20% de amplitude. O microscópio eletrônico de varredura utilizado foi da *JEOL Technics* modelo JSM-561 nas seguintes condições operacionais de 15 kV, 4-6 A, distância de 10mm e metalização de liga de ouro-paládio. A micropartícula apresentou um diâmetro médio de 23,3µm (desvio padrão de 1,1µm, volume de 10,2%, por análise multimodal do software do instrumento) e a morfologia apresentou formação de estrutura superficial esférica e porosa, porém com colapso (ruptura) em muitas esferas. Como considerações finais, a técnica para o microencapsulamento obteve um tamanho desejável para o objetivo proposto e conforme estrutura observada na microscopia, deve-se desenvolver um sistema polimérico do PBS com outro polímero a fim de nanoencapsular a rifampicina para evitar o fenômeno de ruptura dessas futuras nanopartículas a serem desenvolvidas pelo método de dupla emulsão com evaporação do solvente.

**Palavras-chave:** Poli(succinato de butileno) (PBS); Micro encapsulamento; Rifampicina; Tuberculose, Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM).

**Área de conhecimento:** Ciências Exatas e da Terra

## ANEXO C – Resumo submetido a Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica (JIT ) 2022.



MINISTÉRIO DE EDUCAÇÃO  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO RIO DE JANEIRO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO

### CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS MICROENCAPSULADOS DE POLI(SUCCINATO DE BUTILENO) (PBS)/POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) (PVA) E ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.

Thais de Carvalho Mussi (bolsista PIBITI-CNPq), Nicolle Fernanda Dias Brum (bolsista PIBITI-IFRJ), Silvana Gino Monteiro (colaboradora: aluna Pós-Graduação IMA-UFRJ), Fernando Gomes de Souza Júnior (PQ/IMA-UFRJ), Aline Damico de Azevedo (PQ/IFRJ).  
E-mail: aline.azevedo@ifrj.edu.br

**Resumo:** O polímero poli(succinato de butileno) (PBS) tem chamado atenção por ser um polímero verde, origem de poliésteres alifáticos em que os mesmos são amplamente utilizados como carreadores de fármacos para a área de sistema liberação de droga (*Drug Delivery System*), pois satisfazem os pré-requisitos de biocompatibilidade e biodegradabilidade. A copolimerização de poli(álcool vinílico) (PVA) em PBS tem como objetivo garantir uma propriedade anfífila que pode ajudar a modular a liberação de fármacos usados no tratamento da tuberculose (TB), podendo promover maior interação dessas partículas com as células e tecidos a fim de melhorar a eficiência do tratamento desta doença que continua sendo uma epidemia em grande parte do mundo, causando a morte de quase um milhão e meio de pessoas a cada ano, principalmente em países em desenvolvimento. Os objetivos foram em sintetizar o PBS/PVA, microencapsular os antibióticos rifampicina, etambutol e isoniazida nesse copolímero e caracterizar o tamanho e a morfologia da micropartícula pelas técnicas de Espalhamento de luz laser de baixo ângulo (LALLS) e de Microscopia eletrônica de varredura (SEM), respectivamente. A copolimerização por via radical livre do acetato de vinila utilizando-se peróxido de benzoíla como catalisador para a formação do copolímero e, em seguida, etapas de hidrólise/metanólise ácida e básica foram aplicadas para promover as características anfífilas. As micropartículas de PBS/PVA com cada antibiótico citado foram obtidas pelo método de dupla emulsão com evaporação do solvente. O medidor de partículas utilizado foi da *Malvern Instruments* modelo Mastersizer 2000 nas seguintes condições operacionais de temperatura a 20°C, velocidade de bombeamento de 2000rpm e ultrassom de 20% de amplitude. O microscópio eletrônico de varredura utilizado foi da *JEOL Technics* modelo JSM-561 nas seguintes condições operacionais de 15 kV, 4-6 A, distância de 10mm e metalização de liga de ouro-paládio. As micropartículas apresentaram um diâmetro médio de 15µm a 25µm (desvio padrão de 1µm, volume de 5,0%, por análise multimodal do software do instrumento) e a morfologia apresentou formação de estrutura superficial esférica e porosa.

**Palavras-chave:** Tuberculose; Copolímeros PBS/PVA; Nanotecnologia, Antibióticos.

**Área de conhecimento:** Ciências Exatas e da Terra.

**Financiamento:** IFRJ, CNPq.



## ANEXO D – Trabalho apresentado no XVIII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química - SBQ-RJ sobre “Planejamento Experimental na Síntese de Copolímeros de Poli(Succinato de Butileno) (PBS)/ Poli(Álcool Vinílico)(PVA)”.

Sociedade Brasileira de Química-Rio de Janeiro

### PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL NA SÍNTESE DE COPOLÍMEROS DE POLI(SUCCINATO BUTILENO) (PBS)/POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) (PVA).

**Nicolle Fernanda Dias Brum<sup>1,\*</sup>** (IC), **Thais de Carvalho Mussi<sup>1</sup>** (IC), **Aline Damico de Azevedo<sup>1</sup>** (PQ), **Fernando Gomes de Souza Júnior<sup>2</sup>** (PQ). <sup>1</sup>IFRJ - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. <sup>2</sup>IMA/UFRJ - Instituto de Macromoléculas/Universidade Federal do Rio de Janeiro

\* nicollebrum.ifrj@gmail.com

<sup>1</sup>IFRJ/Campus Realengo: Rua Prof. Carlos Wenceslau, 343 - Realengo - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21715-000.

<sup>2</sup>IMA/UFRJ: Av. Prof. Horácio Macedo, 2030 - Cidade Universitária - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21941-598.

Palavras Chave: Copolímeros Anfífilos, Química Verde, Sistema de Liberação de Droga, Tuberculose.

#### Introdução

O polímero poli(succinato de butileno) (PBS) tem chamado atenção por ser um polímero verde, origem de poliésteres alifáticos em que os mesmos são amplamente utilizados como carreadores de fármacos para a área de sistema liberação de droga, pois satisfazem os pré-requisitos de biocompatibilidade e biodegradabilidade. A copolimerização de poli(álcool vinílico) (PVA) em PBS tem como objetivo garantir uma propriedade anfífila que pode ajudar a modular a liberação de fármacos usados no tratamento da tuberculose (TB), podendo promover maior interação dessas partículas com as células e tecidos a fim de melhorar a eficiência do tratamento desta doença que continua sendo uma epidemia em grande parte do mundo, causando a morte de quase um milhão e meio de pessoas a cada ano, principalmente em países em desenvolvimento<sup>(1-4)</sup>. O planejamento experimental é uma ferramenta essencial no desenvolvimento de novos processos e no aprimoramento de processos em utilização<sup>5</sup>. O objetivo do presente trabalho foi utilizar o planejamento experimental para determinar as condições físico-químicas propícias para a síntese do copolímero PBS/PVA para a área nanotecnológica. A metodologia empregada foi o delineamento fatorial 2<sup>k</sup>, dois níveis de variação (níveis +1 e -1) e k fatores experimentais, usando o programa STATISTICA 5.5, em que os fatores experimentais escolhidos foram a relação entre os polímeros (X1), temperatura (X2) e tempo de reação (X3). A variável dependente escolhida foi o rendimento reacional.

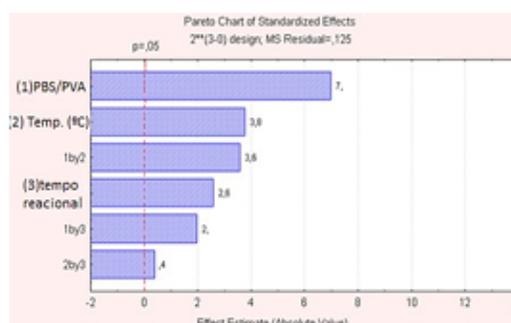
#### Resultados e Discussão

Os resultados para os parâmetros operacionais foram escolhidos com base no parâmetro estatístico R<sup>2</sup> (coeficiente de determinação) e na análise do Gráfico de Pareto para identificar quais as variáveis mais significativas em função dos polímeros preparados. Os parâmetros operacionais obtidos como resultado do planejamento experimental para foram: relação 2:1 para os polímeros, tempo reacional de 4 horas e temperatura operacional de 170°C, sob agitação constante em atmosfera inerte de nitrogênio com adição de 4 gotas do catalisador

peróxido de benzoíla, utilizado na copolimerização via radical livre, conforme Tabela 1 e Figura 1.

**Tabela 1:** Resultados de Coeficiente de Correlação (R<sup>2</sup>) e Rendimento para o planejamento experimental de copolimerização do sistema PBS/PVA.

Caso (X1, X2, X3)	R <sup>2</sup>	Rendimento
-1, -1, -1	0,93	90,1
+1, -1, -1	0,89	88,0
-1, -1, +1	0,89	88,1
+1, -1, +1	0,91	88,6
-1, +1, -1	0,96	90,4
+1, +1, -1	0,93	89,4
-1, +1, +1	0,92	88,5
+1, +1, +1	0,90	87,8



**Figura 1:** Gráfico de Pareto correlacionando a influências das variáveis no Rendimento com nível de confiança de 95% (p < 0,05) para a Copolimerização do sistema PBS/PVA.

#### Conclusões

O planejamento experimental foi uma ferramenta essencial no aprimoramento do processo de síntese do PBS/PVA com a seleção das variáveis que influenciaram com número reduzido de ensaios em bancada, além de determinar a confiabilidade dos resultados obtidos.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem a PROPPI/IFRJ e ao CNPq pelo apoio financeiro às bolsistas: Nicolle F. D. Brum e Thais C. Mussi.

<sup>1</sup> Babu, R.; O'Connor, K.; Seeram, R. *Prog. Biomater.* **2013**, v. 2, 1-16.

<sup>2</sup> Vroenan, I.; Tighzert, L. *Materials*, **2009**, v. 2, 307-344.

<sup>3</sup> Rowan, S. *Nat. Mater.* **2009**, v. 8, 89-95.

<sup>4</sup> Viçosa, A. *et al. J. Cryst. Growth* **2012**, v. 342, 80-87.

<sup>5</sup> Montgomery, D.C. *Design and Analysis of Experiments*. **1997**, 4th ed

## **AGRADECIMENTOS**

Este artigo marca o fim de uma jornada desafiadora e enriquecedora, as autoras BRUM e N.F.D e MUSSI, T.C. gostariam de expressar a profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram esta conquista possível.

Primeiramente, queremos agradecer a Deus, nossos pais, namorados e familiares, que sempre nos apoiaram, incentivaram e acreditaram em nós durante todos os momentos deste caminho. O amor e apoio incondicional foram fundamentais para chegarmos até aqui.

À nossa orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Damico de Azevedo, sua orientação excelente e paciência foram cruciais para o sucesso deste trabalho. Suas valiosas sugestões, dicas e ideias contribuíram significativamente para o desenvolvimento deste trabalho.

Também desejamos agradecer aos nossos amigos e colegas de classe, que compartilharam seus conhecimentos e experiências ao longo desta jornada acadêmica.

Agradecemos também ao CNPq-Brasil e o IFRJ-Brasil pela concessão de bolsa de estudos a MUSSI, T.C. e BRUM, N.F.D. e pelo apoio financeiro a este projeto.

Por fim, queremos agradecer a todos os professores do IFRJ, que colaboram durante a jornada acadêmica, também gostaríamos de deixar expresso todo o agradecimento que temos aos professores da banca escolhida para colaborar e avaliar o nosso trabalho,

Este trabalho não teria sido possível sem a colaboração e apoio de todos vocês. Estamos profundamente gratas por fazer parte de uma comunidade acadêmica tão incrível. O aprendizado e crescimento ao longo deste percurso foram inestimáveis.

Obrigada a todos que contribuíram de alguma forma para o sucesso deste artigo Que serviu como Trabalho de Conclusão de Curso. Vocês possuem a nossa gratidão.