

JULIANA GRUENWALDT MAIA AURÉLIO

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS SAIS DE METFORMINA NO  
DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA BIOPOLIMÉRICO DE LIBERAÇÃO  
MODIFICADA A BASE DE PLLA**

JOINVILLE

2021

JULIANA GRUENWALDT MAIA AURÉLIO

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS SAIS DE METFORMINA NO  
DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA BIOPOLIMÉRICO DE LIBERAÇÃO  
MODIFICADA A BASE DE PLLA

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Engenharia de Processos, na Universidade da Região de Joinville.

Professor Orientador: Dr. André Lourenço Nogueira. Professora Co-Orientadora: Dra. Denise Abatti Kasper Silva.

JOINVILLE

2021

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

- A927a Aurélio, Juliana Gruenwaldt Maia  
Avaliação da influência dos sais de metformina no desenvolvimento de um sistema biopolimérico de liberação modificada à base de PLLA / Juliana Gruenwaldt Maia Aurélio; orientador Dr. André Lourenço Nogueira; coorientadora Dra. Denise Abatti Kasper Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2021.
- 101 p.: il.
- Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos – Universidade da Região de Joinville)
1. Metformina. 2. Diabetes mellitus tipo 2 – Tratamento. 3. Medicamentos – Desenvolvimento. I. Nogueira, André Lourenço (orient.). II. Silva, Denise Abatti Kasper (coorient.). III. Título.
- CDD 615.7

## Termo de Aprovação

### “Avaliação da Influência dos Sais de Metformina no Desenvolvimento de um Sistema Biopolimérico de Liberação Modificada a Base de PLLA”

por

Juliana Gruenwaldt Maia Aurélio

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Engenharia de Processos, área de concentração Desenvolvimento e Gestão de Processos e Produtos e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos.



Prof. Dr. André Lourenço Nogueira  
Orientador (UNIVILLE)

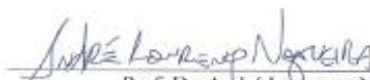


Prof. Dra. Denise Abatti Kasper Silva  
Coorientadora (UNIVILLE)

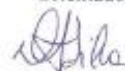


Prof. Dra. Ana Paula Testa Pezzin  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (UNIVILLE)

#### Banca Examinadora:



Prof. Dr. André Lourenço Nogueira  
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dra. Denise Abatti Kasper Silva  
Coorientadora (UNIVILLE)



Dr. Edson Rodrigo Fernandes dos Santos  
(Bio Scie)



Prof. Dr. Luciano Henrique Pinto  
(UNIVILLE)

Joinville, 27 de setembro de 2021.

Dedicada à minha mãe Anália e à  
minha irmã Luciana por serem a  
minha maior inspiração.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe Anália e irmã Luciana pelo apoio, incentivo e por sempre acreditarem em mim.

À minha avó Julia por me mostrar desde pequena que os estudos é o melhor caminho e principalmente por sempre me incentivar e apoiar financeiramente quando preciso.

A meu amado pai Ademir a quem não posso mais dedicar pessoalmente esse trabalho, mas que eu tenho certeza que teria muito orgulho.

A meu noivo Matheus pelo apoio, inspiração, compreensão e por nunca ter me deixado desistir.

Ao meu orientador Prof. Dr. André Lourenço Nogueira e minha co-orientadora Prof. Dra. Denise Abatti por toda dedicação, contribuição e por todo o ensinamento transmitido.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de mestrado.

Aos professores do Mestrado em Engenharia de Processos, por todo conhecimento compartilhado durante o curso.

A todos os colegas de turma, que me incentivaram e acolheram desde o início.

*“Somos feitos da mesma matéria  
que nossos sonhos”.*

William Shakespeare

## RESUMO

O Cloridrato de Metformina (MetHCl) é o medicamento de primeira escolha para o diabetes tipo 2 devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica. O MetHCl é um fármaco altamente hidrofílico, com alta solubilidade em água, baixa biodisponibilidade e tempo de meia-vida reduzido, sendo administrado em altas doses para permitir que quantidades suficientes sejam absorvidas pelo corpo, favorecendo o aumento de efeitos colaterais e, no pior dos casos, abandono do tratamento pelo paciente. Desta forma, visando a redução de efeitos adversos e a administração da dose diária deste fármaco, este trabalho, como estratégia inovadora, avaliou a influência dos sais orgânicos sintetizados a partir da forma básica da metformina, na produção de micropartículas de poli(L-ácido láctico) (PLLA), um polímero organofílico biodegradável e biocompatível. Na síntese dos sais de metformina foram utilizados três ácidos graxos (ácido adípico, ácido succínico e o ácido esteárico). Para isso, primeiro houve a reação entre o MetHCl com o hidróxido de sódio (NaOH) para obtenção da forma básica da metformina (MetBase). Em seguida, submeteu-se a MetBase à reações com cada um dos ácidos graxos para se obter os sais de metformina. As amostras foram caracterizadas por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), determinação do ponto de fusão, análise termogravimétrica (TGA) e ensaios de solubilidade, sendo possível a identificação das diferenças moleculares de cada sal de metformina. A microencapsulação em PLLA, foi realizada com todos os sais de metformina, e comparado o efeito tanto da estratégia de encapsulamento (método de dupla emulsão e emulsão simples) quanto da forma da metformina sobre a eficiência de encapsulação (EE%) e o perfil de dissolução da droga. Dentre os sais de metformina sintetizados, o estearato de metformina (MetC18) apresentou a menor solubilidade em água (12 mg/mL), comparado à do MetHCl (362 mg/mL). O MetC18 também apresentou a melhor eficiência de encapsulação, com 7,34% na dupla emulsão e 5,36% na emulsão simples, respectivamente. Isso representou um aumento de 178% na dupla emulsão e 165% na emulsão simples, quando comparados aos resultados obtidos com as micropartículas contendo o MetHCl. Referente ao perfil de dissolução, todas as amostras não ultrapassaram 20% de dissolução dentro das 8 horas de teste (2 horas no meio ácido e 6 horas no meio básico), em comparação com a amostra de MetHCl puro que atingiu 85% de dissolução nesse intervalo, o que demonstra a obtenção de um sistema de liberação modificada. Dessa forma, as micropartículas poliméricas produzidas neste trabalho podem ser consideradas estratégias promissoras para a obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada contendo o ativo metformina.

**Palavras-chave:** Metformina, base livre, sais orgânicos de metformina, micropartículas, PLLA.



## ABSTRACT

Metformin Hydrochloride (MetHCl) is the drug of choice for type 2 diabetes due to its favorable toxicity profile and clinical efficacy. MetHCl is a highly hydrophilic drug, with high water solubility, low bioavailability and reduced half-life, being administered in high doses to allow sufficient amounts to be absorbed by the body, favoring an increase in side effects and, at worst, cases, abandonment of treatment by the patient. Thus, aiming to reduce adverse effects and administer the daily dose of this drug, this work, as an innovative strategy, evaluated the influence of organic salts synthesized from the basic form of metformin, in the production of poly(L-lactic acid) (PLLA) microparticles, a biodegradable and biocompatible organophilic polymer. In the synthesis of metformin salts, three fatty acids were used (adipic acid, succinic acid and stearic acid). For this, first there was a reaction between MetHCl with sodium hydroxide (NaOH) to obtain the basic form of metformin (MetBase). Then, MetBase was subjected to reactions with each of the fatty acids to obtain metformin salts. The samples were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), melting point determination, thermogravimetric analysis (TGA) and solubility tests, making it possible to identify the molecular differences of each metformin salt. Microencapsulation in PLLA was performed with all metformin salts, and compared the effect of both the encapsulation strategy (double-emulsion and single emulsion method) and the metformin form on the encapsulation efficiency (EE%) and the profile of drug dissolution. Among the synthesized metformin salts, metformin stearate (MetC18) had the lowest solubility in water (12 mg/mL), compared to MetHCl (362 mg/mL). MetC18 also showed the best encapsulation efficiency, with 7,34% in the double emulsion and 5,36% in the single emulsion, respectively. This represented an increase of 178% in double emulsion and 165% in single emulsion, when compared to the results obtained with microparticles containing MetHCl. Regarding the dissolution profile, all samples did not exceed 20% dissolution within 8 hours of testing (2 hours in acidic medium and 6 hours in basic medium), compared to the pure MetHCl sample which reached 85% dissolution in this interval, which demonstrates the achievement of a modified release system. Thus, the polymeric microparticles produced in this work can be considered promising strategies for obtaining modified release pharmaceutical forms containing the active metformin.

**Keywords:** Metformin, free base, organic salts of metformin, microparticles, PLLA.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### I. Termos Gerais

DM - Diabetes *mellitus*

EE% - Eficiência de Encapsulação

FTIR - Espectroscopia na região do infravermelho com transformada diferencial de Fourier

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

R(%) - Rendimento do Processo

RPM - Rotações por minuto

TGA - Análise termogravimétrica

UV-Vis - Espectrofotometria na região do ultravioleta-visível

### II. Componentes químicos

Adipato (C6) – Ácido hexanodióico

Estearato (C18) – Ácido octadecanóico

H<sub>2</sub>O des - Água destilada

Met(C6) – Adipato de metformina

MetBase – Metformina base

Met(C18) – Estearato de metformina

MetHCl - Cloridrato de metformina

Met(C4) – Succinato de metformina

PLLA - Poli (L-Ácido Lático)

PVA - Poli (álcool vinílico)

Succinato (C4) – Ácido butanodióico

Span® 80 - Monooleato de sorbitano

Tween® 80 - Monooleato de sorbitano etoxilado – Polissorbato

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Estrutura química das biguanidas.....	21
Figura 02: Molécula de cloridrato de metformina adaptada.....	22
Figura 03: Molécula de Ácido Adípico.....	30
Figura 04: Molécula de Ácido Esteárico.....	31
Figura 05: Molécula de Ácido Succínico.....	32
Figura 06: Representação da estrutura de uma microcápsula e de uma microesfera.....	33
Figura 07: Fluxograma da metodologia utilizada para desenvolvimento deste trabalho.....	38
Figura 08: Mecanismo reacional da transformação de MetHCl em MetBase.....	39
Figura 09: Fluxograma do processo de obtenção de metformina base livre.....	40
Figura 10: Mecanismo reacional da síntese dos sais orgânicos de metformina.....	41
Figura 11: Variação da concentração de NaOH (mol/L) e do pH em relação ao longo do tempo de reação.....	50
Figura 12: Espectro do MetHCl com as principais bandas em destaque.....	52
Figura 13: Espectro do MetHCl e MetBase com as principais bandas em destaque.....	53
Figura 14: Análise de TGA da MetBase em comparação com o MetHCl.....	55
Figura 15: Espectro de FTIR do ácido adípico com as principais bandas em destaque... .....	57
Figura 16: Espectro de FTIR do adipato de metformina com as principais bandas em destaque.....	58
Figura 17: Molécula do adipato de metformina com as principais bandas em destaque.....	59
Figura 18: Espectro de FTIR do ácido esteárico com as principais bandas em destaque.....	60
Figura 19: Espectro de FTIR do estearato de metformina com as principais bandas em destaque.....	61
Figura 20: Molécula do estearato de metformina com as principais bandas em destaque.....	62

Figura 21: Espectro de FTIR do ácido succínico com as principais bandas em destaque.....	63
Figura 22: Espectro de FTIR do succinato de metformina com as principais bandas em destaque.....	64
Figura 23: Molécula do succinato de metformina com as principais bandas em destaque.....	65
Figura 24: Amostra de Met(C6), Ácido Adípico e MetBase; A – Curva de TG e B – Curva de DTG.....	66
Figura 25: Amostra de Met(C18), Ácido Esteárico e MetBase; A – Curva de TG e B – Curva de DTG.....	66
Figura 26: Amostra de Met(C6), Ácido Succínico e MetBase; A – Curva de TG e B – Curva de DTG.....	66
Figura 27: Resultado de solubilidade em água dos sais orgânicos de metformina.....	69
Figura 28: Estrutura molecular dos sais orgânicos de metformina.....	70
Figura 29: Rendimento obtido na produção de micropartículas.....	71
Figura 30: Resultado da eficiência de encapsulação.....	72
Figura 31: Espectros de FTIR para comparação de cada formulação com o os principais componentes puros.....	73
Figura 32: Microparticulas produzidas pelo método de dupla emulsão e PLLA puro; A – Curva de TG e B – Curva de DTG.....	76
Figura 33: Microparticulas produzidas pelo método de emulsão simples e PLLA puro; A – Curva de TG e B – Curva de DTG.....	76
Figura 34: Conjunto de imagens obtidos para formulações de dupla emulsão.....	77
Figura 35: Conjunto de imagens obtidos para formulações de emulsão simples.....	79
Figura 36: Perfil de dissolução – micropartículas de dupla emulsão.....	81
Figura 37: Perfil de dissolução – micropartículas de emulsão simples.....	82

## LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Estudos de liberação modificada do cloridrato de metformina.....	26
Quadro 02 – Estudos empregando o polímero PLLA na microencapsulação de fármacos hidrofílicos e lipofílicos.....	35

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Características físico-químicas da metformina.....	22
Tabela 02: Categorias dos Sistemas de Liberação Modificada.....	24
Tabela 03: Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas convencionais.....	25
Tabela 04: Características físico-químicas do ácido adípico.....	30
Tabela 05: Características físico-químicas do ácido esteárico.....	31
Tabela 06: Características físico-químicas do ácido succínico.....	32
Tabela 07: Propriedades físico-químicas do PLLA.....	34
Tabela 08: Composição das formulações para produção das microparticulas poliméricas – dupla emulsão.....	44
Tabela 09: Composição das formulações para produção das microparticulas – emulsão simples.....	46
Tabela 10: Porcentagem de redução da concentração de NaOH com base nas suas concentrações inicial e final.....	51
Tabela 11: Principais bandas presentes no espectro do MetHCl e grupos funcionais correspondentes.....	53
Tabela 12: Principais bandas identificadas no espectro do Met(C6) e os grupos funcionais correspondentes.....	57
Tabela 13: Principais bandas presentes no espectro do Met(C18) e grupos funcionais correspondentes.....	60
Tabela 14: Principais bandas presentes no espectro do Met(C4) e grupos funcionais correspondentes.....	63
Tabela 15: Resultados quantitativos da análise de TGA.....	67
Tabela 16: Resultados quantitativos da análise de ponto de fusão.....	68
Tabela 17: Resultados quantitativos da análise de TGA.....	76

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
2. OBJETIVOS .....	18
2.1. Objetivo geral .....	18
2.2. Objetivos específicos .....	18
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	19
3.1. Diabetes Mellitus (DM) .....	19
3.2. Metformina .....	20
3.2.1. Características gerais da metformina .....	20
3.2.2. Farmacocinética e farmacodinâmica .....	22
3.3. Sistemas de liberação modificada de fármacos .....	24
3.3.1. Liberação modificada do cloridrato de metformina .....	25
3.3.2. Formação de sais no desenvolvimento de fármacos .....	28
3.3.3. Uso de micropartículas para a liberação modificada de fármacos .....	32
3.3.4. Micropartículas de PLLA - poli(L-ácido lático) .....	33
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	37
4.1. Materiais .....	37
4.2. Métodos .....	37
4.2.1. Organização experimental do trabalho .....	37
4.2.2. Estudo preliminar para definir o tempo de reação para a conversão de MetHCl em MetBase .....	38
4.2.3. Conversão de metformina básica a partir do cloridrato de metformina .....	39
4.2.4. Obtenção de sais orgânicos de metformina .....	41
4.2.5. Caracterização da metformina base livre e dos sais orgânicos de metformina .....	42
4.2.6. Análise de solubilidade em água dos sais de metformina .....	43
4.2.7. Obtenção das micropartículas poliméricas pelo método de dupla emulsão .....	43
4.2.8. Obtenção das micropartículas poliméricas pelo método de emulsão simples .....	45
4.2.9. Determinação do rendimento do processo .....	47
4.2.10. Determinação do teor de ativo encapsulado nas micropartículas e eficiência da encapsulação .....	47
4.2.11. Caracterização das micropartículas .....	49
4.2.12. Determinação da eficiência de dissolução .....	49

5. RESULTADO E DISCUSSÃO .....	50
5.1. Síntese de metformina base livre .....	50
5.1.1. Definição do tempo de reação para a conversão de MetHCl para MetBase 50	
5.1.2. Análises de FTIR.....	51
5.1.3. Análises Termogravimétricas (TGA) .....	55
5.2. Obtenção dos sais orgânicos de metformina: adipato de metformina, estearato de metformina e succinato de metformina.....	56
5.2.1. Análises de caracterização dos sais orgânicos de metformina .....	56
5.2.2. Análises de solubilidade em água dos sais orgânicos de metformina .....	68
5.3. Obtenção das micropartículas poliméricas .....	70
5.3.1. Rendimento do processo .....	70
5.3.2. Determinação do teor de ativo encapsulado nas micropartículas e eficiência da encapsulação .....	71
5.3.3. Caracterização das micropartículas .....	73
5.3.4. Determinação da eficiência de dissolução .....	81
6. CONCLUSÃO .....	84
7. REFERÊNCIAS.....	86

## **APÊNDICES**

Apêndice A Resultados de caracterização.....	95
Apêndice B Resultados de teor do ativo encapsulado.....	98
Apêndice C Resultados de dissolução fármaco puro.....	100



## 1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* é considerado uma das principais doenças crônicas no mundo, ocasionando entre 2000 e 2019 um aumento global de mortes de 70% (WORLD GLOBAL ORGANIZATION *et al.*, 2020). No Brasil, a taxa de incidência da doença cresceu 61,8% nos últimos dez anos (FIOCRUZ, 2018). De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde, no Brasil em 2019, 7,7% da população de 18 anos ou mais informaram ter recebido diagnóstico médico de diabetes, o equivalente a 12,3 milhões de pessoas (IBGE, 2020).

O diabetes tipo 2 é a manifestação prevalente do diabetes, com 90% dos casos em nível mundial (SBEM, 2021). Esse tipo está relacionado à produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou quando o organismo não consegue utilizar a insulina que produz (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). O aumento de glicose no sangue, ocasionado pelo diabetes, aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, complicações microvasculares, cegueira, falência renal e neuropatia periférica (MARTINS *et al.*, 2015).

O cloridrato de metformina (MetHCl), quimicamente conhecido como monoclórato de 1,1-dimetilbiguanida, é o medicamento de primeira escolha para o tratamento do diabetes tipo 2 devido ao seu perfil de toxicidade baixa e eficácia clínica comprovada (MARTINS *et al.*, 2015 e UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2005). Este antidiabético é administrado por via oral, absorvido no intestino e excretado pelos rins (ARAÚJO *et al.*, 2000). O MetHCl é um fármaco altamente hidrofílico, pertencente a classe biofarmacêutica III, ou seja, tem alta solubilidade em água e baixa permeabilidade nas membranas celulares (SEVENINE, 2016; LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004). O MetHCl possui uma biodisponibilidade oral de 50-60% e uma meia-vida de 1,5-4,5 h, sendo administrado em altas doses (500 mg ou 850 mg), três vezes ao dia (ARAÚJO *et al.*, 2000; FARAGO, 2007).

Essa alta dosagem serve para permitir que quantidades suficientes sejam absorvidas pelo organismo, resultando no aumento de efeitos colaterais, como diarreia, náusea, anorexia, vômito, distúrbios do paladar e, por consequência, abandono do tratamento pelo paciente em função dos desconfortos causados pelos efeitos adversos (GUNDOGDU; CETIN, 2014).

As formas farmacêuticas de liberação modificada são indicadas para que o fármaco seja absorvido no local apropriado do organismo ou que concentrações específicas do fármaco sejam mantidas pelo tempo requerido e, como consequência, pode-se reduzir a toxicidade e diminuir o número de administrações diárias e os efeitos adversos (LOPES *et al.*, 2005; MANADAS; EUGÉNIA; VEIGA, 2002).

Entre os sistemas de liberação modificada, destacam-se as nano e micropartículas poliméricas (SANTOS *et al.*, 2015). As partículas com diâmetro menor que 1 µm são consideradas nanopartículas, enquanto as partículas com diâmetro maior ou igual a 1 µm são denominadas micropartículas (FARAGO, 2007; JYOTHI *et al.*, 2012).

Dentre os diversos tipos de polímeros utilizados em processos de microencapsulação, o poli(L-ácido láctico) - PLLA é um dos biopolímeros mais utilizado na área biomédica em função de suas características de biocompatibilidade, degradação e reabsorção em meio aquoso (CHAIYASAT *et al.*, 2013; JAHNO, 2005; MOTTA, 2006).

A eficiência da encapsulação nas micropartículas depende das características de hidro e lipofilicidade do fármaco e do polímero, da concentração do polímero, solubilidade do polímero no solvente, taxa de remoção do solvente, solubilidade do solvente orgânico em água e a eficiência de incorporação do fármaco nas micropartículas (JYOTHI *et al.*, 2012).

A maioria dos métodos de microencapsulação empregados envolve o uso de emulsões do tipo óleo em água (O/A), geralmente dupla emulsão (água/óleo/água), utilizando solventes na fase oleosa como diclorometano ou clorofórmio, com posterior evaporação destes solventes, mediante redução da pressão ou aumento da temperatura, formando as microesferas sólidas que podem ser lavadas e secas (FARAGO, 2007; FREITAS *et al.*, 2005; JYOTHI *et al.*, 2012; MUSYANOVYCH *et al.*, 2008).

Uma estratégia para a microencapsulação do MetHCl se dá pelo método de dupla emulsão, com a solubilização do fármaco na fase aquosa interna, devido sua hidrofiliabilidade, e a utilização de um polímero lipofílico na fase orgânica como, por exemplo, o PLLA para o revestimento do fármaco com o propósito de aumentar a absorção do MetHCl pela camada lipo-protéica das membranas celulares (FARAGO, 2007). Já na fase aquosa externa, a utilização de um polímero emulsionante e agente de suspensão como, por exemplo, o poli (álcool vínilico) – PVA, é empregado para

auxiliar no controle do tamanho das micropartículas é empregado para modular a liberação do fármaco (KIBBE, 2000; KURKURI & AMINABHAVI, 2004).

Porém sabe-se que o MetHCl possui uma facilidade de migração do interior das micropartículas para a fase aquosa externa durante a etapa de evaporação do solvente, o que corrobora para uma baixa incorporação do fármaco e a consequente baixa eficiência de encapsulação (FARAGO, 2007). Essa facilidade de migração para a fase aquosa pode ser explicada pela alta solubilidade em água do fármaco devido a presença do sal cloridrato na molécula (KIM; PARK, 2015; KIM, *et al.*, 2011; MARTINS *et al.*, 2015).

Uma estratégia para diminuir a solubilidade da metformina em água, sem comprometer a eficácia terapêutica, seria a formação de um sal de metformina diferente do cloridrato (KIM; PARK, 2015). Os sais têm propriedades físicas diferentes de suas formas livres e podem ser usados para alterar a solubilidade em água do fármaco, alterar sua estabilidade química, evitar o polimorfismo, além de melhorar a dissolução no trato gastrointestinal (GLANZNER, 2010; SCOTT; NAQWI, 2016; SERAJUDDIN, 2007).

Por esta razão, visando contribuir com o desenvolvimento de um sistema biopolimérico eficiente de liberação modificada, com possibilidade de redução de efeitos adversos e número de administração da dose diária, este trabalho teve como objetivo a síntese de sais de metformina a partir de ácidos graxos, visando reduzir a solubilidade do fármaco em água, para posterior encapsulação em micropartículas biopoliméricas. O estudo comparou a eficiência do encapsulamento do cloridrato de metformina com a dos sais de metformina produzidos a partir de ácidos graxos específicos, utilizando um polímero organofílico biodegradável e biocompatível, o PLLA.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar a influência dos sais orgânicos de metformina e da metodologia de encapsulação no desenvolvimento de micropartículas de PLLA.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Converter o cloridrato de metformina para sua forma básica.
- Sintetizar sais de metformina a partir da forma básica da metformina utilizando três ácidos graxos (ácido adípico, ácido succínico e o ácido esteárico).
- Analisar os efeitos da síntese sobre as propriedades térmicas e alterações nos principais grupos funcionais da metformina.
- Produzir micropartículas de PLLA com os sais orgânicos de metformina, empregando os métodos da dupla emulsão e emulsão simples.
- Caracterizar as micropartículas de PLLA com os sais orgânicos de metformina, por análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise termogravimétrica (TGA) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada diferencial de Fourier (FTIR).
- Comparar o efeito das variáveis sobre a eficiência de encapsulação e o perfil de dissolução.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. Diabetes Mellitus (DM)

O diabetes é uma doença crônica que consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente da deficiência do pâncreas em não produzir insulina suficiente ou quando o corpo não utiliza efetivamente a insulina que produz, ou em ambos os mecanismos (DIABETES, 2014; OLIVEIRA; *et al.*, 2018; ORGANIZATION *et al.*, 2014).

A falta ou ineficácia de insulina significa que a glicose permanece circulando no sangue e, com o tempo, o alto nível de glicose no sangue pode causar danos a muitos tecidos no corpo, levando ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, complicações microvasculares, cegueira, falência renal e neuropatia periférica (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015; MARTINS *et al.*, 2015).

Fatores genéticos, idade avançada, sobrepeso e obesidade, dieta não saudável, inatividade física e tabagismo contribuem para o desenvolvimento do DM tipo 2, e a manifestação prevalente do diabetes (ORGANIZATION *et al.*, 2014).

Estima-se que 46% dos casos de diabetes em adultos não sejam diagnosticados devido aos sintomas leves no início do diabetes tipo 2, e que 83,8% de todos os casos de diabetes não diagnosticados estejam em países em desenvolvimento, onde exames regulares sem sintomas não fazem parte da cultura (BEAGLEY *et al.*, 2014; OLIVEIRA; *et al.*, 2018).

A Federação Internacional de Diabetes estimou em 2017 que 8,8% da população mundial (cerca de 424,9 milhões de pessoas) com 20 a 79 anos de idade vivia com diabetes e estima-se que esse número será superior a 628,6 milhões de pessoas em 2045 se fatores atuais persistirem, como por exemplo: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de excesso de peso, maior frequência de estilo de vida sedentário e envelhecimento populacional (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017; OLIVEIRA; *et al.*, 2018).

Um estudo realizado pelo Diabetes Prevention Program (DPP) em um período de 3 anos de acompanhamento de indivíduos com maior risco no desenvolvimento da doença, a incidência de diabetes reduziu 58% com intervenções no estilo de vida, como por exemplo, prática de exercícios físicos e alimentação saudável (DIABETES, 2017; LINDSTRÖM *et al.*, 2006). Outro fator que também tem diminuído a incidência de diabetes em indivíduos com pré-diabetes é o uso de agentes farmacológicos, como inibidores da  $\alpha$ -glicosidase, orlistate, agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon (glucagon-like peptide-1, GLP-1) e, em especial, a Metformina que, de acordo com o DPP, reduziu o desenvolvimento de diabetes em 31% durante uma média de 2,8 anos de acompanhamento, além de apresentar maior segurança a longo prazo, quando comparada a outros fármacos (BRAY *et al.*, 2012; DIABETES, 2017).

### **3.2. Metformina**

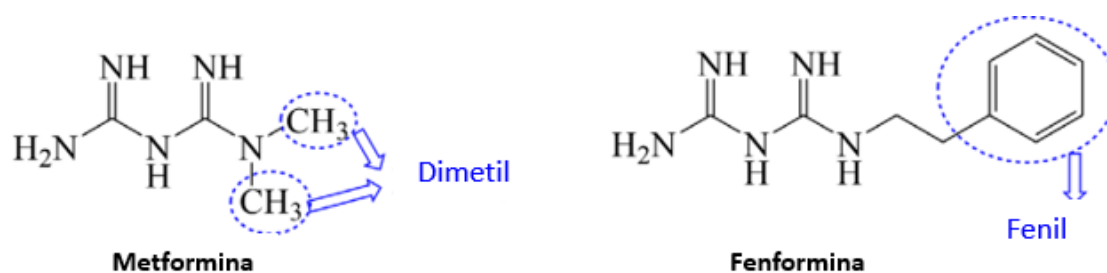
#### **3.2.1. Características gerais da metformina**

O uso das guanidinas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como fármacos para o tratamento do DM tipo 2 teve início no século passado (GRAHAM *et al.*, 2011). A metformina originou-se a partir da ligação de dois anéis de guanidina, conhecido como biguanidas, desenvolvidos a partir da galegina, um derivado da guanidina encontrado em *Galega officinalis* (SANTOMAURO JÚN *et al.*, 2008; VIOLLET e FORETZ, 2013). Como a guanidina era um composto altamente tóxico para o uso corriqueiro, foi sintetizada a dimetilbiguanida, denominada metformina (C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>), um medicamento da classe das biguanidas (MARTINS *et al.*, 2015).

A metformina e a fenformina foram introduzidas no mercado em 1957, e amplamente comercializadas até que, na década de 70 a fenformina foi retirada do mercado devido sua associação com a acidose láctica (MARTINS *et al.*, 2015).

A explicação para isso foi atribuída à estrutura química da fenformina, que por ter uma longa cadeia lateral lipofílica (um radical fenetila - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) que faz com que se ligue às membranas mitocondriais e iniba as duas principais vias de eliminação de lactato: gliconeogênese e oxidação. Em contraste, a metformina possui dois pequenos radicais metila (CH<sub>3</sub>) que conferem muito menos lipofilicidade e, portanto, nenhuma inibição da fosforilação oxidativa (Figura 1) (LALAU; RACE, 2000).

**Figura 01:** Estrutura química das biguanidas.



**Fonte:** Adaptado de LALAU; RACE, 2000.

Essa diferença estrutural é responsável pelas diferenças nos aspectos farmacológicos e metabólicos: a fenformina é metabolizada por hidroxilação aromática no fígado e está associada a um efeito hiperlactatêmico bem definido, aumentando a liberação no músculo esquelético e diminuindo a oxidação; por outro lado, a metformina não sofre transformação metabólica, e não influencia o *turnover* do lactato ou a oxidação nos estados basal ou mediado pela insulina (KOPEC; KOWALSKI, 2013; LALAU; RACE, 2000).

Acredita-se que a metformina, ao contrário da fenformina, aumenta a oxidação da glicose, sem afetar significativamente a produção de lactato nos tecidos periféricos, e inibe a mitocôndria (inibição da cadeia respiratória podendo levar ao acúmulo de lactato derivado da glicólise) de forma autolimitada, sendo menos tóxica que outros inibidores do complexo I (MARQUES, 2018; SALPETER SR, GREYBER E, PASTERNAK GA, 2010).

Estudos de base populacional estimaram uma taxa de dois a nove casos de acidose láctica em usuários de metformina por 100.000 pessoas/ano. Contudo, a maioria dos casos relatados ocorreu em pacientes com graves condições agudas, como insuficiência renal, que podem por si mesmas causarem a acidose láctica (SALPETER SR, *et al.*, 2010).

Por este motivo, a metformina é o único representante das biguanidas disponível atualmente (MARTINS *et al.*, 2015).

A metformina é uma base forte, farmacologicamente ativa, mas comercializada na forma de sal cloridrato (HCl). O cloridrato de metformina (MetHCl) é um pó branco, cristalino, quase inodoro, de sabor amargo e propriedades higroscópicas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019; JANHVI DUREJA, *et al.*, 2018). Agente insulino-sensibilizador, a metformina é um fármaco com propriedades anti-

hiperglicêmicas que normaliza os níveis de glicose no sangue e é o fármaco de primeira escolha para o tratamento do diabetes tipo 2 (MARTINS *et al.*, 2015; VIOLLET e FORETZ, 2013). Suas características físico-químicas podem ser observadas na Tabela 1:

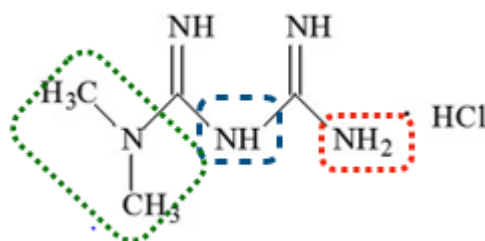
**Tabela 01.** Características físico-químicas da metformina

Massa molar do cloridrato de metformina	165,62 g/mol
Massa molar da metformina	129,20 g/mol
Solubilidade	Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em álcool etílico e praticamente insolúvel em acetona, clorofórmio e cloreto de metileno
Faixa de temperatura de fusão	222 a 226 °C

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2019) e Farmacopeia Britânica (2009)

A molécula de metformina (Figura 2) possui como principais grupos funcionais a amina primária (representada em vermelho), amina secundária (em azul), amina terciária (em verde) e o grupo metila (CH<sub>3</sub>) (SILVERSTEIN R.M., WEBSTER F.X., 2005).

**Figura 2:** Molécula de cloridrato de metformina adaptada.



### 3.2.2. Farmacocinética e farmacodinâmica

O MetHCl é administrado por via oral, absorvido lentamente pela parte superior do intestino delgado, com a absorção completa dentro de 6 horas (MARTINS *et al.*, 2015; VIOLLET e FORETZ, 2013). Possui uma biodisponibilidade oral de 50-60% e



um tempo de meia-vida de 1,5-4,5 h, sendo administrado em altas doses (500 mg ou 850 mg), três vezes ao dia e excretada majoritariamente pelos rins (ARAÚJO *et al.*, 2000; FARAGO, 2007).

A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre e distribuída após a absorção, não se ligando às proteínas plasmáticas. Sua distribuição ocorre rapidamente para os tecidos periféricos e lentamente para os eritrócitos, com concentrações elevadas nas glândulas salivares, rins e fígado (MARTINS *et al.*, 2015; TUCKER *et al.*, 2006; VIOLLET e FORETZ, 2013).

A absorção intestinal da metformina pode ser principalmente mediada pelo transportador de monoamina da membrana plasmática (PMAT), expresso no lado luminal dos enterócitos (ZHOU; XIA; WANG, 2007). Além disso, a OCT1 (transportador de cátions orgânicos), que é expressa na membrana basolateral e no citoplasma dos enterócitos, pode facilitar a transferência de metformina para o líquido intersticial e entrada do fármaco para o fígado e rins (LI GONGA, *et al.*, 2013; MÜLLER *et al.*, 2005; ZHOU; XIA; WANG, 2007).

A ação da metformina para a redução glicêmica ocorre principalmente no tecido hepático e muscular que apresentam efeito sensibilizador da insulina, suprimindo a produção excessiva de glicose hepática por meio da inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, assim como a estimulação da glicogênese (VIOLLET e FORETZ, 2013).

Nos tecidos periféricos insulino-dependentes, principalmente na musculatura esquelética, a metformina aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia, além de diminuir a síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, e aumentar a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos (LI GONGA, *et al.*, 2013).

Diferente de outros fármacos, a metformina não estimula a secreção endógena de insulina e, com isso, não causa hipoglicemia ou hiperinsulinemia, que são efeitos colaterais comuns associados a outros medicamentos antidiabéticos (LI GONGA, *et al.*, 2013).

Em contrapartida, a administração em altas doses do cloridrato de metformina para permitir que quantidades suficientes sejam absorvidas, ocasiona outros efeitos colaterais como intolerância gastrointestinal, náuseas, anorexia, distensão abdominal e diarreia (GUNDOGDU e CETIN, 2014; MARTINS *et al.*, 2015).

Dessa forma, os sistemas que possibilitam uma liberação modificada da metformina podem conduzir a uma melhor resposta biológica, reduzindo a ingestão

diária e, principalmente, os efeitos adversos (FARAGO, 2007; LOPES *et al.*, 2005; MANADAS; EUGÉNIA; VEIGA, 2002).

### 3.3.Sistemas de liberação modificada de fármacos

As tecnologias de liberação modificada de fármacos tornou-se uma das áreas mais promissoras na ciência, desenvolvendo sistemas de armazenamento/liberação de medicamentos com maior biodisponibilidade, eficácia e segurança, com uma resposta terapêutica previsível, redução da toxicidade e aumento da adesão do paciente (FARAGO, 2007; KUMAR, 2000; LOPES *et al.*, 2005; SHARIATINIA e ZAHRAEE, 2017).

A liberação modificada é capaz de modular a liberação do fármaco, retardando, prolongando ou controlando a sua dissolução (LIMA, 2010; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). As categorias da liberação modificada podem ser visualizadas na Tabela 02.

**Tabela 02.** Categorias dos Sistemas de Liberação Modificada

<b>Categoria</b>	<b>Característica</b>
<b>Liberação Retardada</b>	O fármaco é liberado após decorrido um período de tempo da administração.
<b>Liberação Sustentada</b>	A liberação do fármaco é lenta, se mantendo por um período de tempo mais prolongado após a administração.
<b>Liberação Controlada</b>	Mantém o fármaco na concentração efetiva e direcionado para sítios específicos ou para receptores.

**Fonte:** Baseado em LIMA, 2010.

A liberação prolongada, sinônimo de liberação controlada, requer administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, aumentando a adesão do paciente ao tratamento, além de reduzir as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Nesse sistema, o princípio ativo protegido é liberado gradativamente por meio de estímulos adequados, tais como mudança de pH, rompimento físico, intumescimento, dissolução etc (SUAVE *et al.*, 2006).

As vantagens para os sistemas de liberação prolongada, comparado às formas farmacêuticas de liberação convencional, podem ser visualizadas na Tabela 03.

**Tabela 03.** Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas convencionais

Vantagem	Explicação
Menor flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco	A velocidade de liberação controlada elimina os picos e vales das concentrações plasmáticas
Redução da frequência de administração	Os produtos de liberação prolongada frequentemente liberam mais do que uma única dose e, portanto, podem ser tomados menos vezes do que as formas convencionais.
Maior conveniência e adesão	Com uma frequência de administração menor, o paciente está menos suscetível a esquecer uma dose; também há maior conveniência em relação à administração diurna ou noturna.
Redução nos efeitos colaterais	Devido à redução do aparecimento de picos de concentração sanguínea acima dos níveis terapêuticos e em níveis tóxicos, os efeitos colaterais são menos frequentes.
Redução nos custos globais com a saúde	Embora o custo inicial das formas farmacêuticas de liberação prolongada possa ser maior do que o das formas convencionais, o custo global do tratamento pode ser menor devido a melhoria da eficácia terapêutica, redução dos efeitos colaterais e diminuição do tempo requerido pelos profissionais de saúde para dispensar e administrar o medicamento e monitorar o paciente.

Fonte: (ANSEL, H.C.; ALLEN, L.V.; POPOVICH, 2013)

### 3.3.1. Liberação modificada do cloridrato de metformina

O MetHCl, por ser um fármaco altamente hidrofílico possui grande dificuldade em permear as membranas celulares devido a estas serem lipoproteicas, tornando-se necessária a encapsulação com um polímero lipofílico para aumentar a permeabilidade celular e a biodisponibilidade (FARAGO, 2007).

Dessa forma, diversas estratégias voltadas à liberação modificada do MetHCl têm sido propostas na literatura e podem ser observadas no Quadro 01.

**Quadro 01.** Estudos de liberação modificada do cloridrato de metformina.

<b>Estratégia utilizada</b>	<b>Técnica de obtenção</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Referência</b>
Microencapsulação	Dupla emulsão (a/o/a) com proteína de soja e pectina, como materiais de revestimento e o óleo de girassol para obtenção da emulsão primária	Os resultados apresentaram um rendimento de encapsulação de 70% a 85% com um tamanho de partícula variando entre 0,37 µm e 28 µm.	(MANCER; ALLEMANN; DAOUD, 2018)
Microencapsulação	Microcápsulas de Metformina com PEG-8000 e mucina de caracol em diversas concentrações	Obteram uma liberação máxima do fármaco de 92% em 18 h, comparado a 81% em 6 h para a formulação convencional.	(MOMOH <i>et al.</i> , 2014)
Microencapsulação	Processo de microencapsulação do cloridrato de metformina, com revestimento de EC45, utilizando o leito fluidizado Wurster.	O diâmetro médio das microcápsulas obtidas foi de 213 µm com um conteúdo de fármaco de 23%	(CAO <i>et al.</i> , 2014)
Microencapsulação	Formação de microcápsulas de etilcelulose carregadas com cloridrato de metformina, pela técnica de emulsão simples (a/o).	As amostras com maior quantidade de etilcelulose tiveram uma maior eficiência de encapsulação, em torno dos 90%.	(PATEL, 2013)
Microencapsulação	Formação de microcápsulas de etilcelulose carregadas com cloridrato de metformina, pela técnica de dupla emulsão (a/o/a). Realizado variações nas formulações como a proporção do polímero-droga, velocidade de agitação e concentração do Span 80.	A eficiência de encapsulação obtida das amostras ficou na faixa de $45,66 \pm 1,53$ a $74,95 \pm 2,65\%$ . Porém, não foram observadas diferenças significativas ( $P > 0,05$ ) com a variação da velocidade de agitação e da concentração do Span 80.	(MAJI <i>et al.</i> , 2012)
Microencapsulação	Processo de microencapsulação do cloridrato de metformina com o polímero PHBV, pela técnica de dupla emulsão (a/o/a).	A eficiência de encapsulação obtida das amostras ficou abaixo de 3,0%.	(FARAGO, 2009)

Microesferas	Formação de microesferas de etilcelulose carregadas com cloridrato de metformina, pela técnica de dupla emulsão (a/o/a).	As microesferas carregadas com fármaco mostraram capacidade de aprisionamento de 29-90% e uma liberação do fármaco de 12 horas.	(SAPPIDI <i>et al.</i> , 2014)
Microesferas	As microesferas de metformina foram preparadas pelo método de evaporação de solvente não aquoso, utilizando vários polímeros, incluindo etilcelulose (CE), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carbopol 934P (CA) e quitosana (CH).	Entre as microesferas desenvolvidas, a formulação com quitosana como polímero exibiu maior tempo de liberação (15 horas) e uma eficiência de encapsulação de aproximadamente 83%.	(GARUD; GARUD, 2012)
Dispersão sólida	Dispersões sólidas de metformina com PEG 4000 e Gelucire®	As amostras que continham maior quantidade de PEG4000 tiveram uma eficiência de encapsulação de 81% e foram as que obtiveram maior liberação da metformina.	(MOMOH <i>et al.</i> , 2017)
Filmes nanocompósitos	Formação de filmes nanocompósitos à base de quitosana combinada aos polímeros de poli (etileno glicol) poli (propileno glicol) contendo o fármaco metformina.	Os filmes obtidos tiveram uma estabilidade hidrolítica alta e com uma liberação de 22-24 horas do fármaco.	(SHARIATINIA; ZAHRAEE, 2017)

O MetHCl possui uma facilidade de migração do interior das micropartículas para a fase aquosa externa durante a etapa de evaporação do solvente, o que contribui para uma baixa incorporação do fármaco e consequente baixa eficiência de encapsulação (FARAGO, 2007). Essa facilidade de migração para a fase aquosa pode

ser explicada pela alta solubilidade em água do fármaco (KIM; PARK, 2015; KIM, *et al.*, 2011).

O núcleo de biguanida, que é uma fusão de duas unidades de guanidina, promove os efeitos farmacológicos por meio de ligações de hidrogênio e interações iônicas com seus receptores em pH fisiológico (LANGMAIER, *et al.*, 2016; SACZEWSKI; BALEWSKI, 2009). Embora a ligação de hidrogênio também contribua para a natureza hidrofílica das biguanidas, outros aspectos que levam a metformina possuir uma alta solubilidade em água é seu pKa caracteristicamente alto ( $> 12$ ) que leva a mono ou di-protonação em pH fisiológico, e também as reações de N-átomos com ácidos como o HCl (LANGMAIER *et al.*, 2016).

Uma estratégia para diminuir a solubilidade da metformina em água, sem comprometer a eficácia terapêutica, seria a formação de um sal farmacêutico, diferente do MetHCl (KIM; PARK, 2015).

### **3.3.2. Formação de sais no desenvolvimento de fármacos**

A conversão em sal de uma molécula de fármaco é o método mais comum e eficaz para aumentar a solubilidade em água e as taxas de dissolução de drogas ácidas e básicas, além de evitar o polimorfismo e melhorar sua estabilidade e higroscopicidade (GLANZNER, 2010; SERAJUDDIN, 2007).

Os sais mais comuns para bases e ácidos fracos são os cloridratos e os sais de sódio, pelo fato de os íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) e sódio ( $\text{Na}^+$ ) serem os eletrólitos mais abundantes no corpo humano, motivos pelos quais espera-se que não causem alterações fisiológicas no organismo (GLANZNER, 2010).

No caso da metformina, por possuir baixa estabilidade, é comercializada na forma de um sal cloridrato (JANHVI DUREJA, 2018; KIM, *et al.*, 2011). Porém, estudos com outros sais, diferentes do cloridrato, foram realizados anteriormente, mas até o momento apenas o cloridrato de metformina foi aprovado para uso como medicamento. A Patente nº 8076377 divulga uma composição farmacêutica compreendendo novos sais de ácido dicarboxílico de metformina, o glutarato de metformina e o adipato de metformina. A Patente US No. 4.080.472 reporta o uso do clofibrato de metformina para o tratamento de doenças relacionadas à diabetes.

Kim, D. e Park, J. (2015) sintetizaram dez novos sais farmacêuticos e, entre eles, o succinato de metformina foi selecionado, devido à sua menor solubilidade em água e menor massa molar, para a produção de comprimidos e posterior comparação do perfil de dissolução e farmacocinético, *in vitro* e *in vivo* com comprimidos comercializados de cloridrato de metformina.

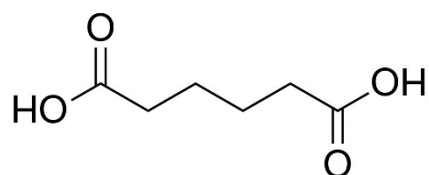
A substituição do sal cloridrato por ácidos graxos como, por exemplo, o ácido succínico e ácido esteárico, nos estudos citados a cima, teve como objetivo alterar a solubilidade da metformina no meio aquoso deixando o fármaco menos hidrofílico para o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada. Análises de TGA, FTIR, solubilidade e dissolução foram realizadas para confirmar a obtenção desses sais de metformina e de que o processo sugerido é eficaz para essa finalidade.

Deste modo, o presente trabalho utilizará ácido adípico, o ácido succínico e o ácido esteárico para a produção de sais de metformina e posterior desenvolvimento de um sistema biopolimérico lipofílico de liberação controlada. Estes três ácidos foram selecionados para o presente estudo devido aos resultados satisfatórios na alteração da solubilidade e desenvolvimento de sistemas de liberação modificada em estudos anteriores e também por serem substâncias já utilizadas na indústria farmacêutica. Porém, vale ressaltar que até o momento não foram encontrados estudos com esses ácidos graxos na produção de micropartículas de merformina, sendo esta uma estratégia inovadora do trabalho.

### 3.3.2.1. Ácido Adípico

O ácido adípico é um ácido dicarboxílico, também conhecido como ácido 1,4-butanodicarboxílico ou ácido 1,6-hexanodioico, com a fórmula molecular  $C_6H_{10}O_4$ , conforme ilustrado na Figura 03 (LUTRELL; KLAASSEN, 2005).

**Figura 03:** Molécula de Ácido Adípico



Fonte: (LUTRELL; KLAASSEN, 2005)

A sua utilização principal é na indústria de náilon, mas também é utilizado na produção de plastificantes, poliuretanos, na indústria alimentícia e farmacêutica (MORIS, 2002; SKOOG *et al.*, 2018). As atuais rotas de produção contam com precursores petroquímicos, porém há estudos para substituição do atual processo de base petroquímica por um que emprega precursores renováveis, como fermentação indireta combinada com conversão química e fermentação direta (SKOOG *et al.*, 2018).

O ácido adípico é um cristal incolor, inodoro e com sabor ácido e suas características físico-químicas podem ser visualizadas na Tabela 04.

**Tabela 04.** Características físico-químicas do ácido adípico

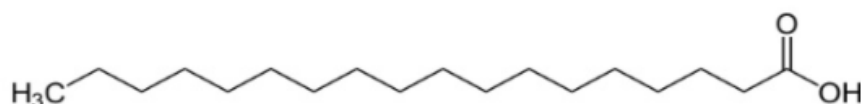
Massa molar	146,14 g mol <sup>-1</sup>
Solubilidade	Muito solúvel em metanol e etanol, solúvel em água e acetona, e pouco solúvel em ciclohexano e benzeno
Ponto de fusão	152 °C
pH	3,2 (0,1% solução aquosa)

Fonte: Adaptado de Farmacopeia Britânica (2009) e MORIS (2002).

### 3.3.2.2. Ácido esteárico

O ácido esteárico é um ácido graxo saturado, com 18 carbonos, e um dos mais abundantes na alimentação humana (OLIVEIRA, 2004). Sua fórmula molecular, C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>, está ilustrada na Figura 04.

**Figura 04:** Molécula de Ácido Esteárico.



Fonte: (UNIIQUIM, 2015).

Os ácidos graxos são os principais componentes de óleos e gorduras comestíveis, e representam 95% dos lipídeos da dieta humana. O ácido esteárico está presente em óleos e gorduras animais e vegetais (TOGASHI *et al.*, 2007). Sua principal



utilização é na indústria de cosméticos para a produção de cremes, loções e sabonetes, e na indústria farmacêutica para a produção de comprimidos (OLIVEIRA, 2004; VALENZUELA; *et al.*, 2011).

O ácido esteárico pode ser encontrado na forma de um pó branco a branco-amarelado, cristais brancos, floculosos e cerosos, ou massas sólidas brancas a levemente amareladas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2019). Suas características físico-químicas estão apresentadas na Tabela 05:

**Tabela 05.** Características físico-químicas do ácido esteárico

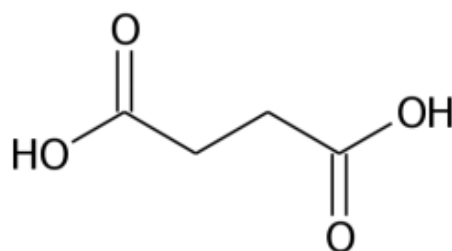
Massa molar	284,48 g mol <sup>-1</sup>
Solubilidade	Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em clorofórmio e éter etílico, solúvel em álcool etílico e em éter de petróleo.
Ponto de fusão	69,6 °C

Fonte: Adaptado de Farmacopeia Brasileira (2019).

### 3.3.2.3. Ácido Succínico

O ácido succínico é um ácido dicarboxílico contendo 4 átomos de carbono (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>), também conhecido como ácido âmbar ou ácido butanodioico (ANTUNES, 2018; BEVILAQUA, 2013; SONG e LEE, 2006). Sua forma molecular está ilustrada na Figura 05:

**Figura 05:** Molécula de Ácido Succínico.



Fonte: (CASTRO, 2014)

A maior parte da produção de ácido succínico ocorre através de processos petroquímicos, seguido da produção por rotas biotecnológicas através do metabolismo celular de bactérias anaeróbicas como *Anaerobiospirillum succiniciproducens*, *Actinobacillus succinogenes*, *Mannheimia succiniciproducens* e *Escherichia coli* recombinante, e também de certos fungos e leveduras (BEVILAQUA, 2013; NGHIEM, *et al.*, 2017; PATERAKI, *et al.*, 2016; SONG e LEE, 2006).

O ácido succínico é utilizado na indústria química como precursor de alguns produtos químicos, incluindo o ácido adípico. É utilizado também na indústria alimentícia como agente aromatizante para alimentos e bebidas e na indústria farmacêutica (BEVILAQUA, 2013; CASTRO, 2014; SONG e LEE, 2006). Suas características físico-químicas podem ser visualizadas na Tabela 06.

**Tabela 06.** Características físico-químicas do ácido succínico

Massa molar	118,09 g mol <sup>-1</sup>
Solubilidade	Solúvel em etanol, acetona, metanol e água, e insolúvel em tolueno e benzeno.
Ponto de fusão	184°C
pH	2,7 em concentração de 10 g/L 20 °C

Fonte: Adaptado de (CASTRO, 2014).

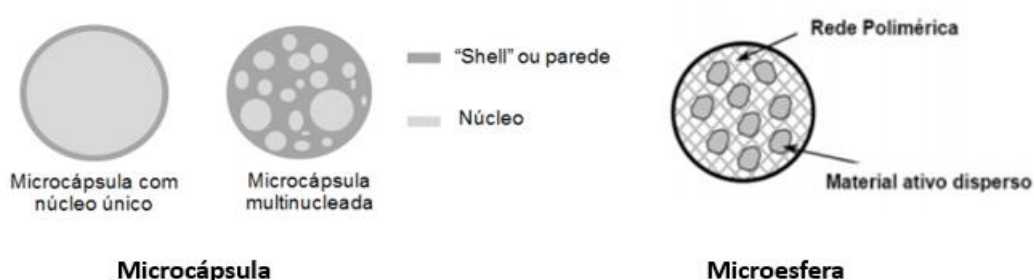
### 3.3.3. Uso de micropartículas para a liberação modificada de fármacos

As micropartículas promovem uma liberação prolongada, retardada, sustentada ou sítio-específica de um fármaco, e o material não liberado permanece protegido da degradação e do metabolismo fisiológico (FREITAS *et al.*, 2005). Como outros benefícios, a microencapsulação protege contra o odor ou o sabor desagradável do agente ativo, aumenta o prazo de validade com a prevenção de reações de degradação, e melhora o processamento, otimizando a solubilidade e a dispersibilidade (FARAGO, 2007).

O processo de microencapsulação resulta na formação de microesferas e microcápsulas. As microesferas são partículas compactas constituídas por uma rede polimérica na qual a substância a encapsular (substância ativa) se encontra dispersa por

toda a matriz (porosa) (FILIPA; BARRA, 2015; SZABÓ *et al.*, 2011). As microcápsulas são partículas constituídas por um núcleo composto de partículas ou gotículas individuais de material sólido ou líquido, envolvido ou revestido com uma película contínua de material polimérico (o invólucro) (JYOTHI *et al.*, 2012). As microcápsulas podem ser mononucleadas, quando são constituídas por um único núcleo, ou polinucleadas, quando apresentam mais do que um núcleo no interior do invólucro (SZABÓ *et al.*, 2011) (Figura 06).

**Figura 06:** Representação da estrutura de uma microcápsula e de uma microesfera.



Fonte: Adaptado de (FILIPA e BARRA, 2015; MATTÉ e DA ROSA, 2013)

Os métodos de microencapsulação são divididos em processos químicos e físicos. Dentre os exemplos de processos químicos, tem-se a polimerização em emulsão e suspensão, assim como a policondensação interfacial. Como exemplos de processos físicos, tem-se a emulsão/evaporação do solvente, secagem por aspersão (*spray-drying*), coacervação e a extrusão (FARAGO, 2007).

Nos processos de microencapsulação de fármacos, a maioria dos métodos empregados com matrizes poliméricas envolve o uso de emulsões do tipo óleo em água (O/A), geralmente dupla emulsão (água/óleo/água), utilizando solventes na fase oleosa como diclorometano ou clorofórmio, com posterior evaporação destes solventes para formar as microesferas sólidas que podem ser lavadas e secas (FARAGO, 2007; FREITAS *et al.*, 2005; JYOTHI *et al.*, 2012).

A eficiência de encapsulação das micropartículas depende de fatores como a concentração do polímero, solubilidade do polímero no solvente, taxa de remoção do solvente e solubilidade do solvente orgânico em água (JYOTHI *et al.*, 2012).

### 3.3.4. Micropartículas de PLLA - poli(L-ácido láctico)

Na diversidade de polímeros utilizados nos processos de microencapsulação, o PLLA - poli(L-ácido láctico) é um dos polímeros biodegradáveis e bioabsorvíveis mais utilizado na área biomédica em função de suas características de biocompatibilidade, degradação e reabsorção em meio aquoso (CHAIYASAT *et al.*, 2013; JAHNO, 2005; MOTTA, 2006).

O PLLA pode ser sintetizado a partir da policondensação direta do ácido L-láctico ou da polimerização por abertura de anel do L-lactídeo (CHAFFRAN *et al.*, 2016; CHAIYASAT *et al.*, 2013; MOTTA, 2006). A conformação em hélice de cadeias poliméricas do PLLA contribui para seu alto percentual de cristalinidade, o que resulta num material com boas propriedades mecânicas e degradação lenta no meio corpóreo (MAZUR, 2012). As propriedades físico-químicas do PLLA podem ser visualizadas na Tabela 07.

**Tabela 07.** Propriedades físico-químicas do PLLA.

Grau de cristalinidade	Semi cristalino
Temperatura de transição vítra (Tg)	60-65 °C
Temperatura de Fusão (Tm)	173-78 °C
Tempo de degradação (meses)	< 24 meses
Massa molar ponderal média (Mw)	105.300 g.mol <sup>-1</sup>

Fonte: Adaptado de (JAHNO, 2005)

Nos sistemas de liberação modificada com polímeros biodegradáveis, no caso o PLLA, o fármaco é liberado em três fases: uma ruptura inicial devido a dissolução ou difusão do fármaco, seguido de uma fase de retardamento e, então, a liberação modificada do fármaco devido a degradação do polímero (ENGINEER *et al.*, 2011).

O Quadro 02 apresenta alguns estudos empregando o PLLA como polímero na microencapsulação de fármacos:

**Quadro 02.** Estudos empregando o polímero PLLA na microencapsulação de fármacos hidrofílicos e lipofílicos.

<b>Estratégia utilizada</b>	<b>Técnica de obtenção</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Referência</b>
Microencapsulação	Dupla emulsão a/o/a com posterior evaporação do solvente	As micropartículas de PLLA apresentaram uma liberação de óxido nítrico de 8 a 13 horas em exposição à luz, contribuindo para acelerar o processo de cicatrização de feridas.	(MITTAL, 2018)
Microencapsulação	Emulsão de óleo em água (O/W), com fusão do solvente e congelamento por imersão em nitrogênio líquido	Após 10 dias 50% da proteína albumina foi liberada, quando utilizada a técnica de extração por congelamento, e quando foi utilizada a fusão do solvente, 2,0% da albumina foi liberada após 10 dias.	(DELMOTE <i>et al.</i> , 2017)
Microencapsulação	Dupla emulsão a/o/a com posterior evaporação do solvente	A liberação e o teste antibacteriano demonstraram um efeito antibacteriano da clorexidina microencapsulada por 30 dias.	(ZHOU <i>et al.</i> , 2017)
Microencapsulação	Dupla emulsão a/o/a com posterior evaporação do solvente	As microcápsulas de PLLA contendo uréia tiveram uma eficiência de encapsulação de 56%, com liberação gradual da uréia das microcápsulas durante um mês.	(CHAIYASAT <i>et al.</i> , 2016)
Microencapsulação	Dupla emulsão a/o/a com posterior evaporação do solvente	As microcápsulas de PLLA obtiveram uma quantidade de 80% em peso de mildronato e eficiência de encapsulação de 58%.	(LOCA <i>et al.</i> , 2014)
Microencapsulação	<i>Spray drying</i>	As microcápsulas de PLLA apresentaram uma liberação do fármaco metotrexato mais lenta, com o aumento do polímero na formulação, com eficiência de encapsulação de 95,6%.	(OLIVEIRA, 2013)

Microencapsulação	Emulsão de óleo em água (O/W) e evaporação de solvente.	As microcápsulas de PLLA apresentaram uma concentração de 0,38% de Vitamina E encapsulada.	(CHAIYASAT <i>et al.</i> , 2013)
-------------------	---	--	----------------------------------

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. Materiais

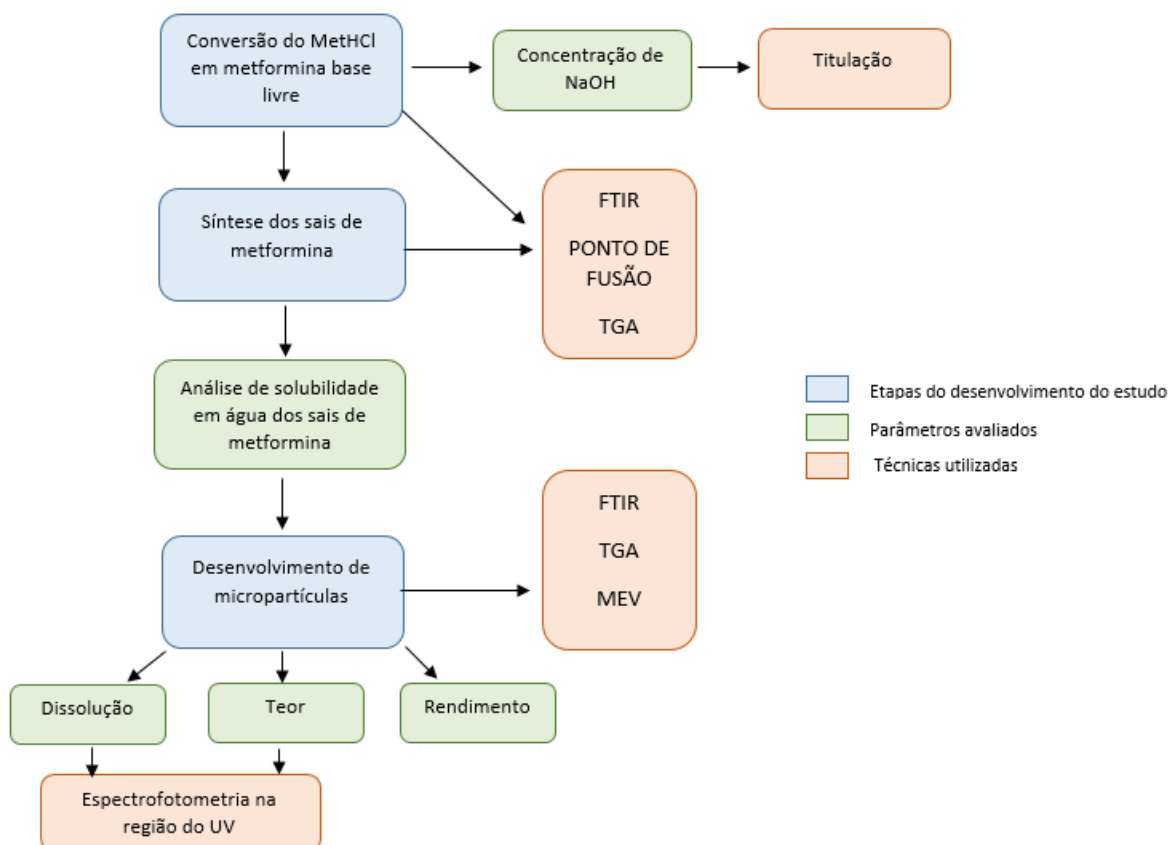
- Acetato de etila (ANIDROL, Brasil)
- Ácido acético (LAFAN, Brasil)
- Ácido adípico (DINÂMICA, Brasil)
- Ácido esteárico (DINÂMICA, Brasil)
- Ácido succínico (QUÍMICA MODERNA, Brasil)
- Água destilada (produzida no próprio laboratório);
- Álcool etílico (ÊXODO CIENTÍFICA, Brasil)
- Álcool metílico (QHEMUS, Brasil)
- Cloridrato de metformina - MethCl (FRAGON, Brasil);
- Clorofórmio P.A. ( $\text{CHCl}_3$ , VETEC, Brasil);
- Fenoftaleína (NUCLEAR, Brasil)
- Hidróxido de sódio (ALPHATEC, Brasil)
- Membrana de celulose (SPECTRUM LABORATORIES)
- Trioleato de Sorbitam – Sapan® 85 (SIGMA ALDRICH, Brasil);
- Tween® 80 (MAPRIC, Brasil);
- Poli (álcool vinílico) - PVA ( $M_w$  72.000 g.mol<sup>-1</sup>, 88,3 %mol de hidrólise, DINÂMICA, Brasil);
- Poli (L-Ácido Lático) - PLLA ( $M_w$  105.300 g.mol<sup>-1</sup>, NATURAL WORKS, Brasil);

### 4.2. Métodos

#### 4.2.1. Organização experimental do trabalho

Na Figura 07, pode-se visualizar um fluxograma das etapas que compuseram este trabalho.

**Figura 07:** Fluxograma da metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho.



#### 4.2.2. Estudo preliminar para definir o tempo de reação para a conversão de MetHCl em MetBase.

Para determinar o tempo de reação necessário para a conversão do cloridrato de metformina em metformina base livre (item 4.2.3), foi necessário coletar alíquotas da reação em tempos pré-determinados: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos. Em seguida, estas amostras foram submetidas a uma titulação para verificar a concentração de NaOH na reação e, com isso, estimar a conversão da reação de síntese da metformina base livre.

Cada alíquota (3 mL) foi diluída em 10 mL de água destilada e adicionada uma gota do indicador fenolftaleína 1% (m/v). Em seguida, cada solução foi titulada com uma solução padrão de ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) 1,162 mol/L usando-se uma bureta de 25 mL. O desaparecimento da coloração rosa indicou o momento que a concentração de ácido dosada neutralizou a quantidade de NaOH remanescente da reação (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2019; MARIA; COSTA, 2012). Anotou-se o volume da solução de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  gasto e, com base nos dados obtidos em cada titulação, calculou-se a concentração de NaOH, conforme a Equação 01:



Equação 01:

$$M_{\text{CH}_3\text{COOH}} \cdot V_{\text{CH}_3\text{COOH}} = M_{\text{NaOH}} \cdot V_{\text{Amostra}}$$

Onde:

$M_{\text{CH}_3\text{COOH}}$  = Concentração padrão de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (mol/L)

$V_{\text{CH}_3\text{COOH}}$  = Volume consumido de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  na titulação (L)

$M_{\text{NaOH}}$  = Concentração de  $\text{NaOH}$  que será calculada (mol/L)

$V_{\text{Amostra}}$  = Volume da alíquota + quantidade de água para diluição (L)

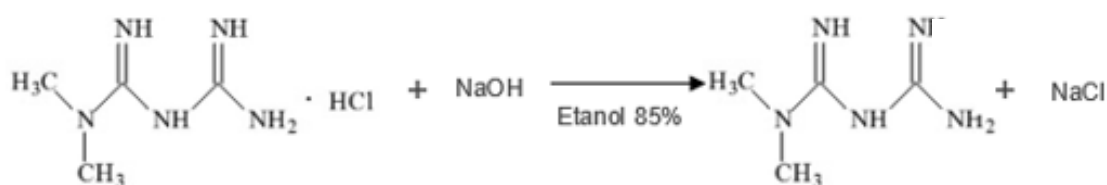
A análise foi realizada em triplicata e o resultado expresso como o valor médio e seu respectivo desvio-padrão. Para efeitos de definição do tempo a ser aplicado para a reação, utilizou-se aquele em que a  $M_{\text{NaOH}}$  mostrou-se constante ao longo do tempo.

Além da análise de titulação, após a coleta de cada alíquota, foi medido o pH do meio com um pHmetro digital de bancada e anotado os valores.

#### 4.2.3. Conversão de metformina básica a partir do cloridrato de metformina

A síntese da metformina base livre ocorreu a partir da reação química entre o cloridrato de metformina e o hidróxido de sódio, conforme o mecanismo reacional mostrado na Figura 08:

Figura 08: Mecanismo reacional da transformação de MetHCl em MetBase



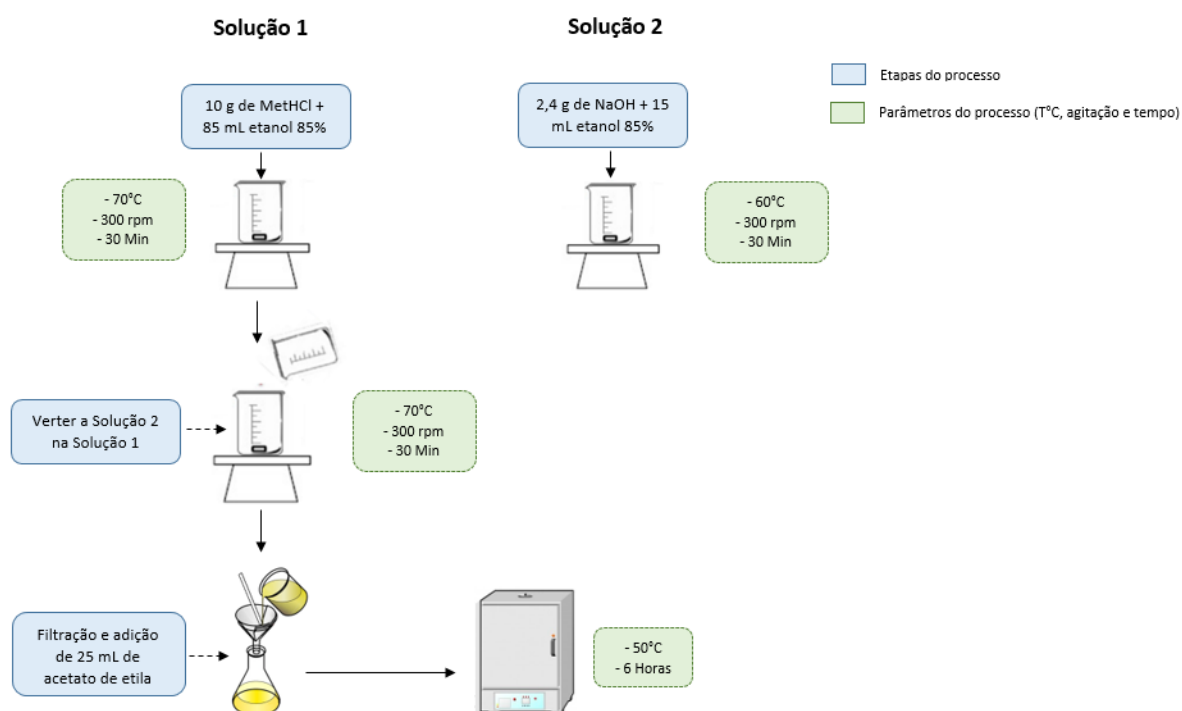
Fonte: Adaptado de (GHASEMI *et al.*, 2019; KIM; PARK, 2015)

Nessa reação, apresentada na Figura 08, ocorre a dissociação das moléculas de  $\text{NaOH}$  e  $\text{HCl}$ , produzindo cátions ( $\text{H}^+$  e  $\text{Na}^+$ ) e ânions ( $\text{Cl}^-$  e  $\text{OH}^-$ ). Com a dissociação dessas moléculas, há a formação de  $\text{NaCl}$ , água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e a MetBase, obtendo assim a metformina base livre (KIM e PARK, 2015; SUSSUCHI; *et al.*, 2005).

A metodologia para a obtenção de MetBase foi adaptada de KIM, *et al.*, 2011. Em um reator químico confeccionado em vidro boro-silicato de 150 mL, 10 g de cloridrato de metformina foram solubilizados em 85 mL de etanol 85%, a 70 °C por 30 minutos, com uma agitação magnética de 300 RPM (Solução 1). Após completa solubilização do fármaco, foram adicionados 15 mL de solução de NaOH (2,4 g de NaOH solubilizado em 15 mL de etanol 85% para promover a reação de conversão do cloridrato em metformina para a sua forma básica (Solução 2), na temperatura de 70°C a 400 RPM por mais 30 minutos.

Como produto secundário desta reação, obteve-se o sal inorgânico NaCl na forma de um precipitado, que foi filtrado e descartado. Após a filtração, foram adicionados 25 mL de acetato de etila no filtrado. O cristal produzido (metformina base livre) foi filtrado e seco em estufa por 6 horas a 50 °C. A Figura 09 expõe de forma simplificada o fluxo do processo.

**Figura 09:** Fluxograma do processo de obtenção de metformina base livre.



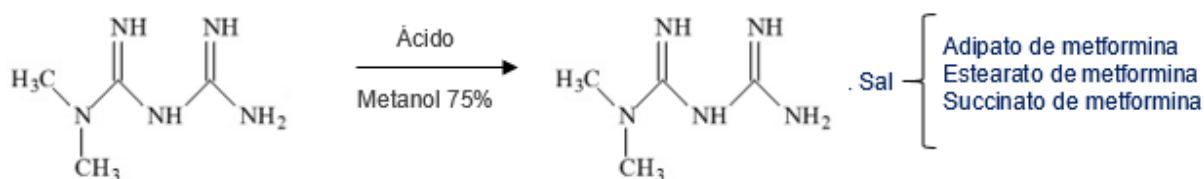
Fonte das imagens: (SILVA, 2015; VLAB,2012;)

A taxa de conversão de cloridrato de metformina para a forma de metformina base livre foi avaliada pela análise de titulação, monitorando-se a diminuição da concentração de NaOH na solução ao longo do tempo (conforme descrito no item 4.2.2). Análises de FTIR também foram realizadas para comparação das ligações químicas presentes no cloridrato de metformina e na metformina base livre, conforme metodologia descrita no item 4.2.5.1.

#### 4.2.4. Obtenção de sais orgânicos de metformina

As sínteses dos sais orgânicos de metformina ocorreram a partir da metformina base livre, conforme ilustrado na Figura 10.

**Figura 10:** Mecanismo reacional da síntese dos sais orgânicos de metformina.



Fonte: Adaptado de (GHASEMI *et al.*, 2019; KIM; PARK, 2015)

A reação da metformina base livre com os ácidos adipico, esteárico e succínico leva à formação de sais orgânicos de metformina.

Para a obtenção desses sais orgânicos de metformina, foi adaptada a metodologia utilizada por Kim *et al* (2011) e por Kim e Park (2015); a quantidade de cada ácido graxo foi calculada estequiometricamente com base na MetBase. O ácido adipico (3,4 g), o ácido esteárico (13,2 g) e o ácido succínico (2,7 g) foram solubilizados separadamente em 75 ml de metanol 75%, sob agitação magnética de 300 RPM por 30 minutos, em temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C).

Em cada uma das soluções foram adicionados 6,0 g de MetBase sob agitação (100 RPM) por 2 horas. Após esse tempo, foi realizada a filtração para a remoção de cristais não solubilizados, e foram adicionados 12 mL de etanol P.A. ao filtrado. Cada sal de metformina foi seco em estufa elétrica a 60 °C por 6 horas, obtendo-se assim o adipato de metformina, o estearato de metformina e o succinato de metformina, respectivamente.

As reações químicas desse processo estarão descritas no item 5.2 e a confirmação da obtenção dos novos sais de metformina será realizada pelas análises de solubilidade, FTIR, DSC e TGA, descritas a seguir.

#### **4.2.5. Caracterização da metformina base livre e dos sais orgânicos de metformina**

##### **4.2.5.1. Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)**

Esta técnica foi utilizada para avaliação dos grupos funcionais presentes nas moléculas sintetizadas e compará-los aos grupos funcionais das moléculas reagentes. As análises foram realizadas em um espectrômetro na região do infravermelho com transformada de Fourier (Perkin-Elmer Spectrum One B) instalado no Laboratório de Materiais da UNIVILLE. Foi utilizado o módulo de Refletância Total Atenuada (ATR), com 32 varreduras na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

##### **4.2.5.2. Análise de Termogravimetria – (TGA)**

A estabilidade térmica das amostras foi determinada pela técnica de TGA, na termobalança TGA-Q50/TA Instruments (Laboratório de Materiais / UNIVILLE), utilizando um aquecimento na faixa de 20 até 800°C a 10  $^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$  sob atmosfera inerte de nitrogênio.

##### **4.2.5.3. Ponto de Fusão**

O ponto de fusão das amostras foi determinado no equipamento digital de ponto de fusão (Microquímica equipamentos), a amostra é colocada entre duas lamínulas sobre a placa de aquecimento do aparelho. O aparelho é aquecido até atingir cerca de 10°C abaixo do ponto de fusão esperado. Em seguida, a temperatura é aumentada a uma velocidade de 1 ( $\pm 0,5$ )  $^{\circ}\text{C}$  por minuto. A temperatura deve ser registrada quando a primeira gota de líquido se formar, ponto de fusão inicial ( $P_f$  inicial) e quando os últimos cristais de sólido desaparecem, ponto de fusão final ( $P_f$  final) (ALVES *et al.*, 2016).

O ponto de fusão deve ser expresso conforme Equação 02:

*Equação 02:*

$$Pontode fusão = \frac{(P_{final} + P_{inicial})}{2}$$

#### 4.2.6. Análise de solubilidade em água dos sais de metformina

Para determinar a solubilidade em água dos sais orgânicos de metformina, foi realizada a análise de solubilidade por fases, que consiste na adição de porções crescentes de amostra a volumes constantes de solvente visando obter uma solução saturada dessa substância, determinando assim o conteúdo total de soluto na solução sobrenadante (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2019).

Desta forma, em um becker, foram adicionados 5 mL de água destilada e, sob agitação magnética de 200 rpm e temperatura constante de 25 °C, foram adicionadas porções de 0,05 g, com um intervalo de 15 minutos entre cada adição. Após atingir a saturação, a solução foi mantida sob agitação por mais 1 hora. A análise foi realizada em triplicata com os sais orgânicos de metformina, MetBase e com o MetHCl.

#### 4.2.7. Obtenção das micropartículas poliméricas pelo método de dupla emulsão

A microencapsulação por dupla emulsão foi realizada para comparar a eficiência de encapsulação do MetHCl e dos sais orgânicos de metformina encapsulados.

A obtenção das micropartículas poliméricas foi realizada pelo método de dupla emulsão, seguida da evaporação do solvente com posterior separação das partículas do meio aquoso por filtração. A Tabela 08 reúne as formulações testadas. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

**Tabela 08.** Composição das formulações para a produção das micropartículas poliméricas por dupla emulsão

## Formulação

Componente	Quantidade
<b>Fase aquosa interna</b>	
Fármaco*	0,5 g
Água destilada	6,0 mL
Tween 80%	0,34 g
<b>Fase orgânica</b>	
PLLA	2,0 g
Tensoativo Span 85	0,06 g
Clorofórmio	40,0 mL
<b>Fase aquosa externa</b>	
Estabilizante PVA	6,0 g
Água destilada	200,0 mL

\*MetHCl ou sais orgânicos de metformina.

O processo de obtenção das micropartículas pode ser dividido em 2 etapas sucessivas, sendo a primeira relacionada à preparação das fases, indicadas na tabela 8, seguida pela etapa de produção das micropartículas propriamente dita.

### 4.2.7.1. Preparação dos insumos do processo

Para a preparação da fase aquosa interna, a solubilização do fármaco foi realizada em água destilada, sob agitação magnética durante 1 h, a 300 RPM e temperatura de 40 °C. Em seguida, foi adicionado o Tween 80 sob agitação magnética de 500 RPM, mantendo o sistema em 40 °C por mais 1 hora. Desta forma, obteve-se a fase aquosa interna para ser usada na primeira emulsão (água em óleo).

Para o preparo da fase aquosa externa da segunda emulsão, o PVA foi solubilizado em água sob agitação magnética de 700 RPM numa temperatura de 60 °C durante 3 horas.

Em relação à fase orgânica, o polímero PLLA foi solubilizado em clorofórmio, em um béquer de 50 mL, sob agitação magnética a 400 RPM, à temperatura ambiente

durante 1,5 hora. Depois, foi adicionado o Span 85 e o sistema foi mantido sob agitação magnética por mais 30 min, obtendo a fase orgânica.

#### 4.2.7.2. Preparação das micropartículas

Para a obtenção das micropartículas, a fase aquosa interna foi adicionada na fase orgânica, contida no béquer, para formação da 1ª emulsão, mediante agitação magnética de 400 RPM, em temperatura ambiente, por 30 minutos.

Após o preparo da 1ª emulsão, esta foi vertida no reator contendo a fase aquosa externa, sob agitação mecânica com um impelidor do tipo 4 pás planas inclinadas em 45°, a 1000 RPM e temperatura de 36,5 °C por 30 minutos para a formação da 2ª emulsão.

Após os 30 minutos de agitação mecânica, esta foi diminuída até 200 RPM bem como a temperatura a 30 °C, e o processo mantido, por no mínimo, mais 12 horas. Este procedimento foi adotado para que ocorresse a evaporação do solvente orgânico.

Transcorrido esse tempo, a separação das micropartículas sólidas da fase aquosa foi realizada por centrifugação em tubos falcon a 3000 RPM e 24 °C, por 20 minutos. O sobrenadante, constituído pela fase aquosa, foi pipetado e descartado.

As micropartículas foram então suspensas em 5 mL de álcool etílico, sob agitação vigorosa em vórtex. O tubo falcon foi lavado por 3 vezes com álcool para recuperação de partículas aderidas na parede do tubo. O conteúdo das 3 lavagens foi vertido em placas de Petri para posterior secagem em estufa a 50 °C, por 12 horas. Ao final da secagem, as micropartículas produzidas foram armazenadas para posterior caracterização.

#### **4.2.8. Obtenção das micropartículas poliméricas pelo método de emulsão simples**

O preparo das micropartículas poliméricas foi realizado pelo método de emulsão simples, seguida da evaporação do solvente. A Tabela 09 apresenta a formulação usada nos ensaios, que foram realizados em triplicata.

**Tabela 9.** Composição das formulações de micropartículas poliméricas por emulsão simples

<b>Formulação</b>	
<b>Componente</b>	<b>Quantidade</b>
<b>Fase orgânica</b>	
Fármaco*	0,5 g
PLLA	2,0 g
Tensoativo Span 85	0,34 g
Clorofórmio	40,0 mL
<b>Fase aquosa</b>	
Estabilizante PVA	6,0 g
Água destilada	200,0 mL
Tween 80%	0,06 g

\*MetHCl ou sais orgânicos de metformina.

#### 4.2.8.1. Preparação dos insumos do processo

Para a preparação da fase orgânica, a dissolução do fármaco foi realizada em clorofórmio em um béquer de 50 mL, sob agitação magnética de 400 RPM e temperatura ambiente (~20 °C) durante 1 hora. Na sequência, o polímero base (PLLA) foi adicionado e o sistema foi mantido nas mesmas condições de agitação por 1,5 horas.

Em seguida foi adicionado o Span 85, mantendo o sistema sob agitação magnética por mais 30 min, obtendo desta forma a fase orgânica.

Para o preparo da fase aquosa, o PVA foi solubilizado em água sob agitação magnética de 700 RPM numa temperatura de 60 °C e, após 2,5 horas de agitação, o Tween 80% foi adicionado à solução e mantido sob agitação por 30 minutos.

#### 4.2.8.2. Preparação das micropartículas

Para obtenção das micropartículas, a fase orgânica foi vertida no reator contendo a fase aquosa, sob agitação mecânica, com impelidor do tipo 4 pás planas inclinadas em 45°, a 1000 RPM e temperatura de 36,5 °C por 30 minutos.



Após os 30 minutos, a agitação mecânica foi diminuída até 200 RPM, e a temperatura reduzida para 30 °C. O processo foi mantido nestas condições por, no mínimo, 12 h. Este procedimento foi adotado para garantir a evaporação da máxima quantidade possível do solvente orgânico.

Transcorrido o tempo para a evaporação completa do solvente orgânico, a separação das micropartículas sólidas da fase aquosa foi realizada por centrifugação em tubos falcon, a 3000 RPM e 24 °C, por 20 minutos. O sobrenadante, constituído pela fase aquosa, foi pipetado e descartado.

As micropartículas foram suspensas em 5 mL de álcool etílico, sob agitação vigorosa em vórtex. O tubo falcon foi lavado 3 vezes com álcool para recuperação de partículas aderidas na parede. O conteúdo das 3 lavagens foi vertido em placas de Petri, para posterior secagem em estufa a 50 °C, por 12 h. Ao final da secagem, as micropartículas produzidas foram armazenadas para posterior caracterização.

#### **4.2.9. Determinação do rendimento do processo**

O rendimento do processo foi calculado pela razão entre a massa obtida após a preparação das micropartículas, e a soma das massas de PLLA, MetHCl ou sal orgânico de metformina. O PVA, tensoativos, solvente orgânico e a água destilada não foram considerados nos cálculos. Na Equação 03 é apresentado o cálculo empregado para obtenção do rendimento do processo.

*Equação 03:*

$$R(\%) = \frac{\text{massamicropartículas}}{\text{Massa(PLLA + Metformina)}} \times 100$$

#### **4.2.10. Determinação do teor de ativo encapsulado nas micropartículas e eficiência da encapsulação**

4.2.10.1. Curva de calibração do cloridrato de metformina e dos sais orgânicos de metformina

Para realizar a quantificação do cloridrato de metformina e dos sais orgânicos de metformina por meio da análise de espectrofotometria de UV-Vis, uma curva de calibração contendo sete concentrações conhecidas de cada fármaco (1, 2, 5, 10, 15, 20 e 25 µg.mL<sup>-1</sup>) foram preparadas em balão volumétrico de 100 mL, utilizando água destilada e clorofórmio como solvente. A análise foi realizada no comprimento de onda aproximado a 232 nm, conforme cada sal, e os resultados foram utilizados para se construir um gráfico da absorbância lida em função da concentração, a partir do qual foi obtida uma equação de reta por regressão linear dos dados, para ser utilizada na quantificação do teor de cloridrato de metformina ou do sal orgânico de metformina encapsulado (FARAGO, 2007).

#### 4.2.10.2. Análise do teor de ativo encapsulado nas micropartículas

Com base nos estudos de Farago (2007) o procedimento a seguir foi realizado:

Em um tubo falcon, foram adicionadas 50 mg de micropartículas e 4 mL de clorofórmio. Em seguida, o conteúdo do tubo falcon foi misturado num agitador do tipo vórtex por 5 min. A amostra foi vertida em um frasco tipo vial (volume de 20 mL), e exposta à agitação magnética de 400 RPM por 12 horas para a total solubilização do polímero.

Transcorrido o tempo de solubilização, acrescentaram-se 2,0 mL de água destilada no frasco tipo vial, sob agitação magnética de 400 RPM por 2 horas. Esse procedimento foi repetido por mais 2 vezes, totalizando um volume de água destilada no sistema de 6,0 mL e 6 horas de agitação. Como resultado, obteve-se uma emulsão que foi transferida para um tubo falcon para posterior centrifugação (4300 RPM, 24 °C, por 25 minutos). Após a centrifugação, o sobrenadante aquoso e a fase oleosa foram cuidadosamente separados e armazenados em novos tubos falcon para posterior análise da fase aquosa e oleosa em espectrofotômetro (localizado no Laboratório de Práticas Farmacêuticas da UNIVILLE), utilizando-se cubetas de quartzo de 1 cm de caminho ótico.

Para determinar a eficiência de encapsulação (EE%), realizou-se o cálculo apresentado na Equação 04:

$$n(\%) = \frac{\text{massa de metformina nas micropartículas}}{\text{massa inicial (teórica) de metformina}} \times 100$$

#### **4.2.11. Caracterização das micropartículas**

##### 4.2.11.1. Análises de FTIR e TGA das micropartículas

As análises de FTIR e TGA das micropartículas obtidas por emulsão simples e dupla emulsão, foram realizadas conforme os métodos descritos na subseção 4.2.5.

##### 4.2.11.2. Análises morfológicas e de superfície das micropartículas

As análises morfológicas e de superfície foram realizadas por microscopia eletrônica de varredura com canhão emissor de campo (MEV-FEG) no equipamento JEOL JSM-6701F, a 15,0 Kv. As amostras foram recobertas por uma fina camada de ouro, no equipamento Denton Vacuum Desk V, gerando uma película condutora de elétrons. Ambos equipamentos estão instalados no Laboratório de Microscopia Eletrônica da UDESC.

#### **4.2.12. Determinação da eficiência de dissolução**

A dissolução ocorreu em um equipamento dissolutor (Nova Ética, Brasil), usando uma solução ácida de HCl (pH = 1,2), por um período de 2 horas, e depois em pH levemente alcalino (7,4) por mais 6 horas. As amostras (12 mg do sal de metformina puro ou 200 mg de micropartículas poliméricas) foram carregadas em pacotes de membranas de celulose que foram amarrados no eixo, logo acima do impulsor do aparelho.

As amostras foram analisadas por espectrofotometria na região do ultravioleta visível (Shimadzu UV1601PC, Japão) no comprimento de onda específico de 232 nm (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2005), determinando a concentração de MetHCl e do sal orgânico de metformina presente na amostra, com o auxílio das curvas de calibração elaboradas para estes dois compostos químicos. Os perfis de dissolução (porcentagem dissolvida *versus* tempo) foram obtidos para o cloridrato de metformina para os sais orgânicos de metformina puros e para as formulações de micropartículas.

## 5. RESULTADO E DISCUSSÃO

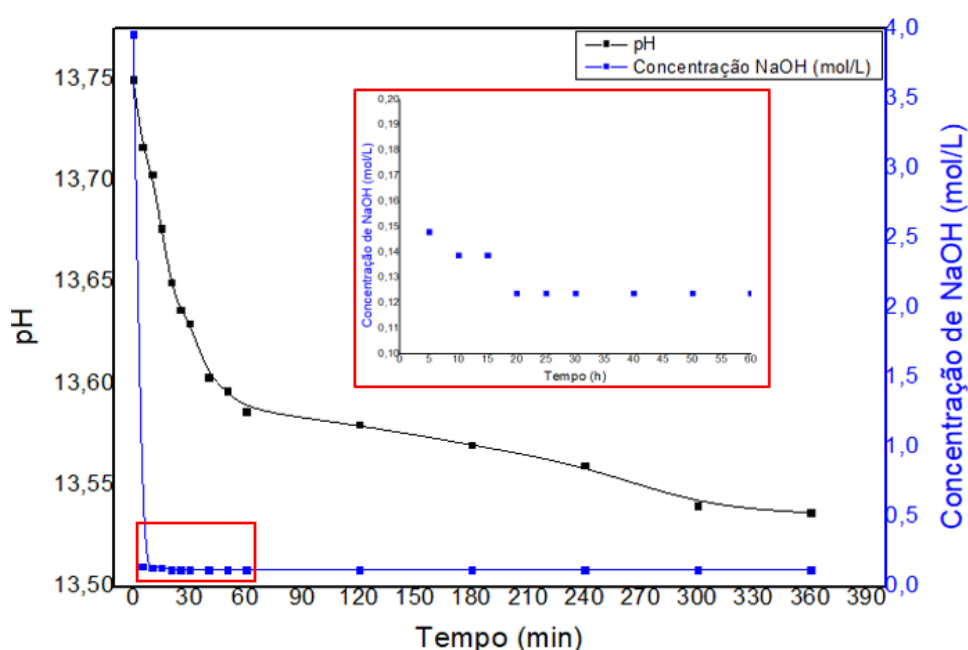
### 5.1. Síntese de metformina base livre

#### 5.1.1. Definição do tempo de reação para a conversão de MetHCl para MetBase

Na Figura 11 são apresentadas as médias dos resultados da concentração de NaOH e do pH da reação de conversão de MetHCl para MetBase, obtidas a partir das triplicatas da reação. Estes resultados revelam que a reação de conversão do cloridrato de metformina (MetHCl) para a sua forma básica (MetBase) ocorre rapidamente e, após aproximadamente 20 minutos, a reação atinge uma condição de estabilidade, momento este que sugere que todo o MetHCl tenha reagido com o NaOH para formar a metformina na sua forma de base livre.

Desta forma, para uma facilidade na contagem de tempo de processo, foi padronizado um tempo de 30 minutos de reação. Como subproduto da reação de conversão do MetHCl em MetBase, tem-se a formação de NaCl. Pelo fato deste sal ser praticamente insolúvel no meio reacional (etanol), ele precipita à medida que vai sendo formado, o que permite um acompanhamento visual, porém indireto, da formação da MetBase ao longo do tempo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

**Figura 11:** Variação da concentração de NaOH (mol/L) e do pH em relação ao longo do tempo de reação.



Os resultados da Figura 11 indicam que a concentração de NaOH e o pH diminuem concomitantemente ao longo da reação, como seria esperado devido à participação do NaOH como reagente do mecanismo reacional mostrado na Figura 8. Outro ponto a se observar é que o valor de pH da reação ficou em torno de 13,5, valor esse maior que o pKa da metformina (pKa 12,4), o que faz com que o fármaco tenda a permanecer em sua forma molecular, não-ionizada e, por consequência, mais lipofílico (DE ASSIS GONSALVES *et al.*, 2013; MOURA, 2020; NCBI,2020).

Na Tabela 10 são apresentadas as porcentagens de redução da concentração de NaOH, tomando como base a concentração inicial e final deste composto químico. De acordo com os resultados, obteve-se uma redução média de 96,88 ( $\pm 0,18$ )%.

**Tabela 10.** Porcentagem de redução da concentração de NaOH com base nas suas concentrações inicial e final.

Amostra	Concentração inicial de NaOH (mol/L) <sup>1</sup>	Concentração final de NaOH (mol/L)	Queda da concentração de NaOH (%)	Média (%)	DP
Amostra 1	3,96	0,125	96,84		
Amostra 2	3,96	0,116	97,07	<b>96,88</b>	<b>0,18</b>
Amostra 3	3,96	0,130	96,72		

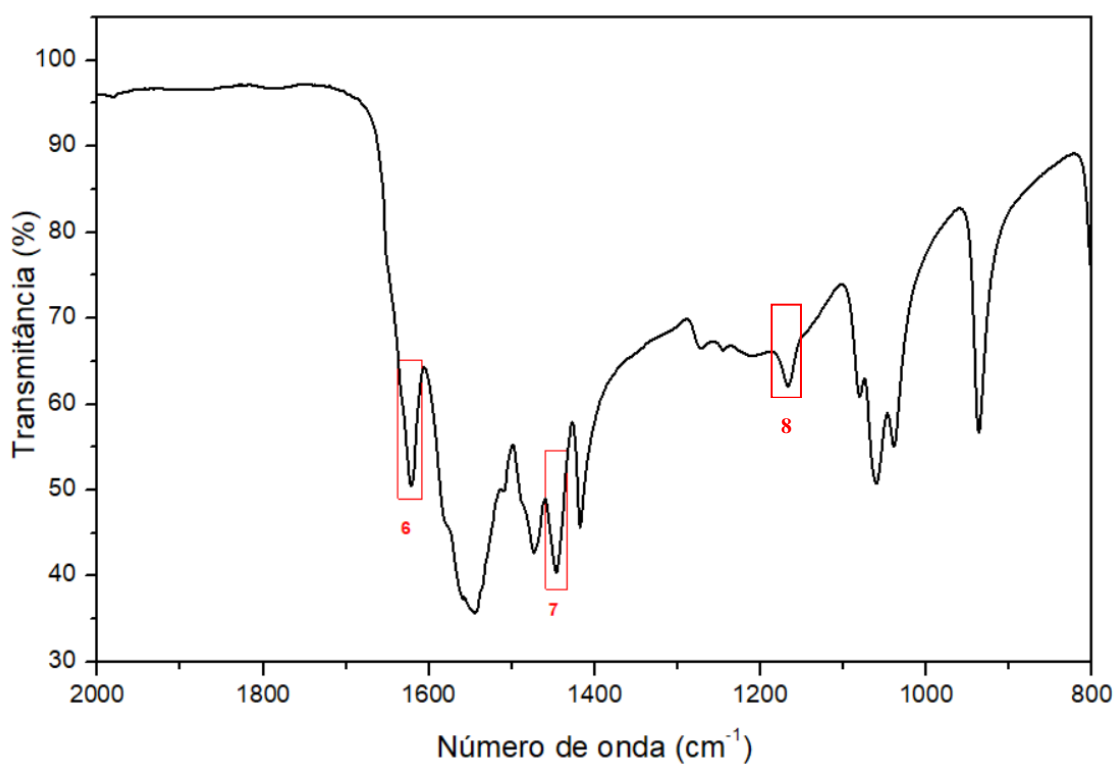
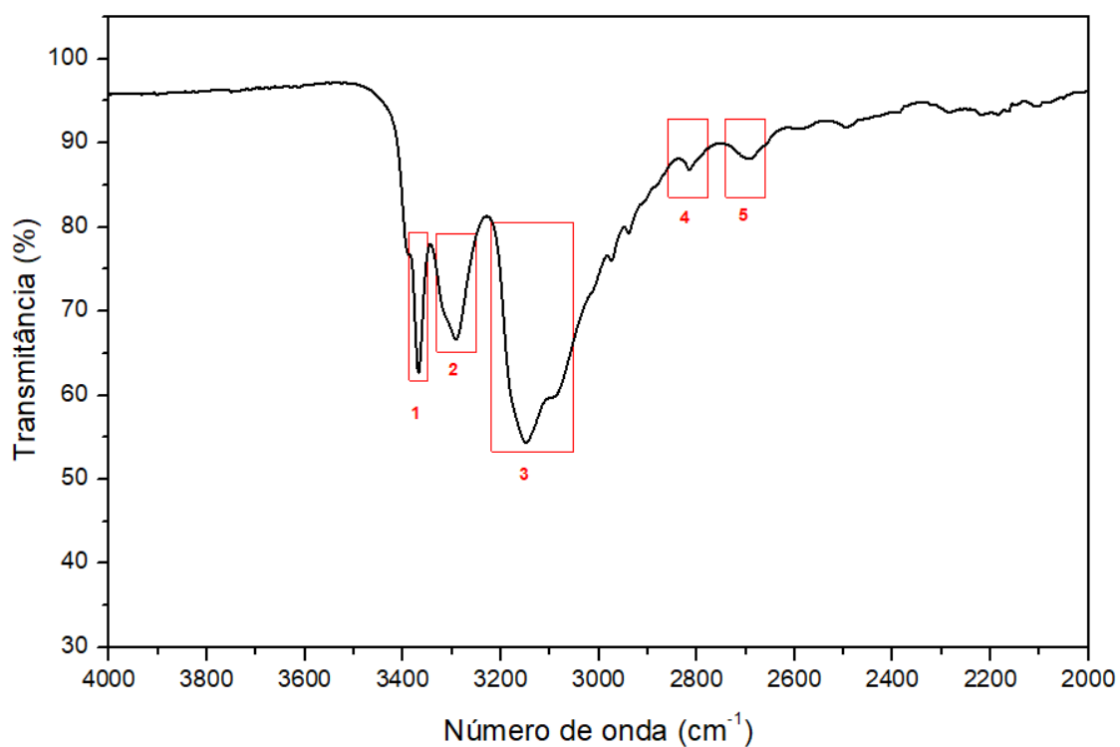
Fonte: Primária, 2020.

<sup>1</sup>Concentração da solução nomeada como Reação 2 no item 4.2.2.

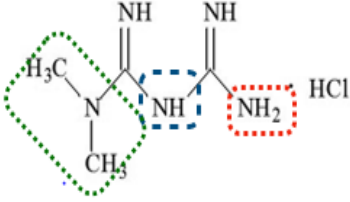
### 5.1.2. Análises de FTIR

As análises de FTIR foram realizadas com as amostras de MetBase e MetHCl. O espectro do MetHCl e as principais bandas identificadas e suas atribuições são apresentados na Figura 12 e Tabela 11, respectivamente. O espectro foi dividido em dois gráficos com variações de escala para melhor visualização.

**Figura 12:** Espectro do MetHCl com as principais bandas em destaque.



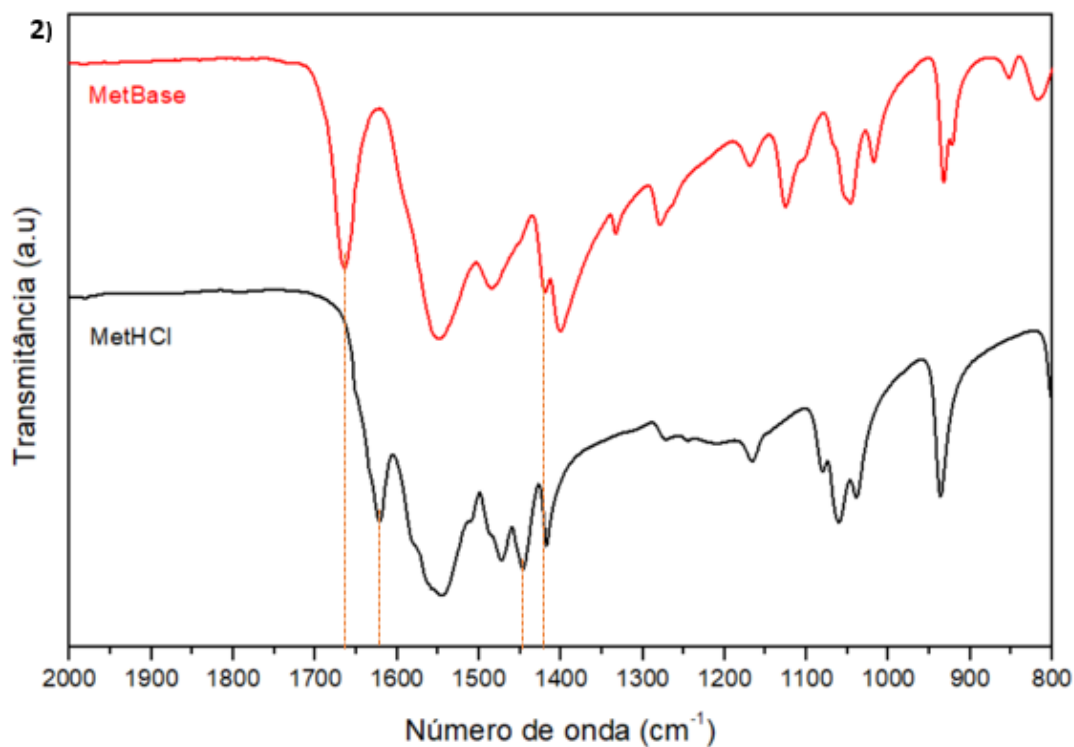
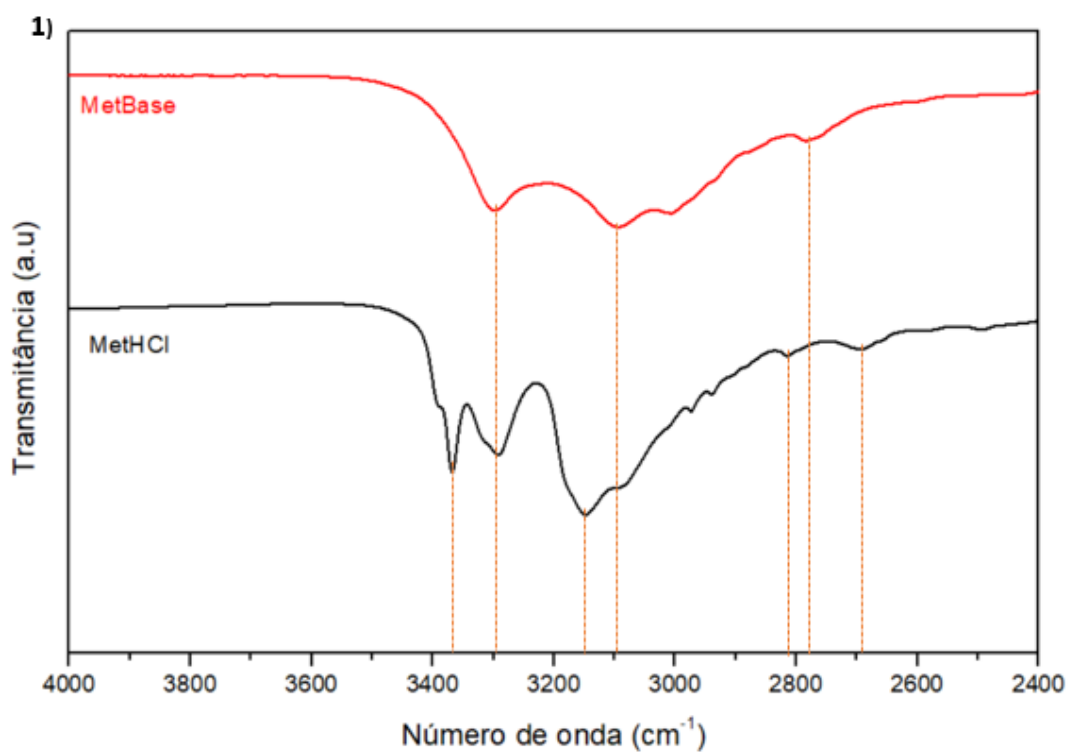
**Tabela 11.** Principais bandas presentes no espectro do MetHCl e grupos funcionais correspondentes.

Estrutura molecular MetHCl	Principais bandas	Comprimento de onda $\text{cm}^{-1}$	Grupos funcionais
	1	3368	Estiramento N-H de aminas secundárias
	2	3292	Estiramento assimétrico do N-H de aminas primárias
	3	3149	Estiramento simétrico N-H de aminas primárias
	4	2812	Banda de HCl, atribuída ao estiramento N - H
	5	2696	Banda de HCl, atribuída ao alongamento N - H
	6	1622	Estiramento do grupo N=C; deformação angular do $\text{NH}_2$ , de amina primária, no plano
	7	1418	Estiramento C-H assimétrico
	8	~ 1165	Estiramento C-N simétrico em aminas primárias e terciárias

Os valores encontrados concordam com GUNDOGDU e CETIN, 2014; KRISHAN e IQBAL, 2014; VENKATESWARA RAO, S., *et al.*, 2017; RITZHAUPT e DEVLIN, 1991; RODRIGUES *et al.*, 2013; VIDAOK; *et al.*, 2015.

Na Figura 13 é possível visualizar os espectros da MetBase em comparação com o MetHCl.

**Figura 13:** Espectro do MetHCl e MetBase com as principais bandas em destaque.



As bandas entre  $\sim 3000$  e  $3500 \text{ cm}^{-1}$  indicadas no gráfico 1 correspondem ao estiramento da ligação N-H, demonstrando a presença de amina primária na estrutura. O cloridrato de metformina teve três picos funcionais perceptíveis para N-H se estendendo a  $3368$ ,  $3291$  e  $3148 \text{ cm}^{-1}$ . A banda na região de  $3368 \text{ cm}^{-1}$  também pode



ser atribuída ao estiramento N-H de aminas secundárias. A metformina base livre teve dois picos notáveis, em  $\sim 3297$  e  $3094\text{ cm}^{-1}$  (GUNDOGDU; CETIN, 2014; KRISHAN; IQBAL, 2014; VENKATESWARA RAO, S., DIVYA, K. AND PADMALATHA, 2017).

A região indicada no gráfico 1 entre  $2900$  a  $2500\text{ cm}^{-1}$ , de acordo com a literatura, está relacionada a bandas de HCl atribuída ao alongamento N - H devido à formação do sal cloridrato. No espectro do MetHCl foi observado duas bandas na região de  $2812$  e  $2695\text{ cm}^{-1}$ , já no espectro de MetBase visualizamos apenas uma banda em  $\sim 2700\text{ cm}^{-1}$  conforme indicado no gráfico 1 (RITZHAUPT; DEVLIN, 1991; RODRIGUES *et al.*, 2013; VIDAOK; *et al.*, 2015).

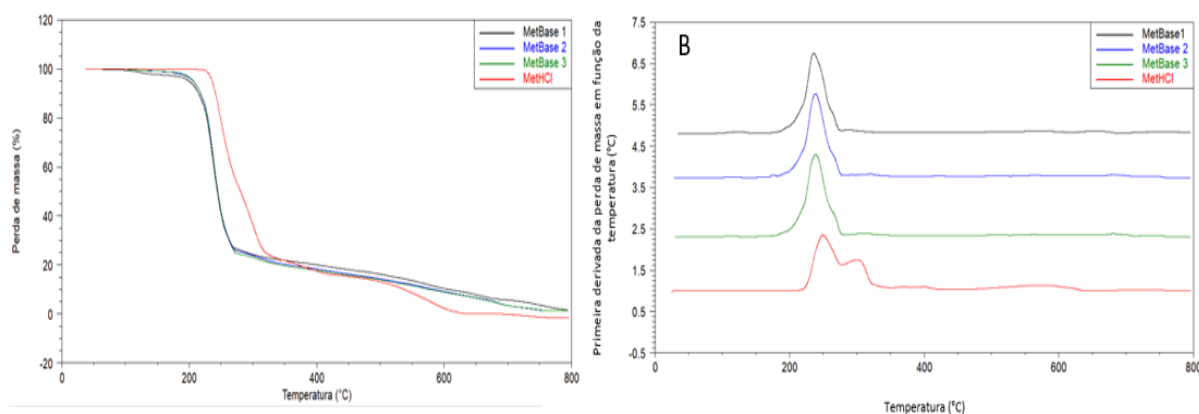
Já as vibrações de dobramento relacionadas ao grupo N-H ocorrem na mesma região do estiramento do grupo N=C, identificadas com a banda em  $\sim 1622\text{ cm}^{-1}$  no MetHCl e  $1664\text{ cm}^{-1}$  na amostra de MetBase. Para o estiramento C-H assimétrico, observam-se as bandas em  $1417\text{ cm}^{-1}$  na amostra de MetHCl e, aproximadamente,  $1419\text{ cm}^{-1}$  para a amostra de MetBase (GUNDOGDU; CETIN, 2014; KRISHAN; IQBAL, 2014; VENKATESWARA RAO, S., DIVYA, K. AND PADMALATHA, 2017).

Deste modo, com os espectros apresentados na Figura 13, podemos verificar uma alteração química do MetHCl e dessa forma a conversão do MetHCl para MetBase.

### 5.1.3. Análises Termogravimétricas (TGA)

Na Figura 14 é possível visualizar os resultados de perda de massa obtidos por TGA da MetBase, comparando-os com a perda de massa do MetHCl.

**Figura 14:** Análise de TGA da MetBase em comparação com o MetHCl.



O MetHCl é termicamente estável até 230°C, decompondo-se na faixa entre 240 e 350°C (RAMUKUTTY S, 2014; SÁNCHEZ-LARA *et al.*, 2018). Na Figura 14 podemos observar que a maior perda de massa das três amostras de MetBase ocorreu em uma temperatura aproximada de 236,0°C, que é menor que a obtida para a amostra de MetHCl (~249,0°C). Esta redução na  $T_{máx}$  está relacionada a uma menor estabilidade térmica da amostra da MetBase em comparação ao MetHCl (MARTINS *et al.*, 2015; RAMUKUTTY S, 2014).

A eliminação da molécula de HCl ocorre na temperatura aproximada de 275 °C. Na reação para obtenção da molécula de MetBase, o HCl é retirado da molécula de MetHCl. Logo, na análise de TGA, o pico correspondente à perda de massa do HCl, próximo a 280°C, não apareceu nas amostras de MetBase, conforme esperado. (RAMUKUTTY S, 2014). Esses resultados corroboram os resultados de FTIR e indicam a ocorrência do processo de transformação do cloridrato de metformina para a sua forma básica.

## **5.2. Obtenção dos sais orgânicos de metformina: adipato de metformina, estearato de metformina e succinato de metformina**

As análises de caracterização foram realizadas com 3 amostras de cada sal orgânico de metformina para confirmar a reprodutibilidade do processo. Os espectros de FTIR e as curvas de perda de massa obtidas por TGA para as três amostras de cada sal poderão ser visualizados no APÊNDICE A. Desta forma, para a análise dos resultados apresentados abaixo, foram utilizados os resultados de apenas uma das amostras de cada sal.

### **5.2.1. Análises de caracterização dos sais orgânicos de metformina**

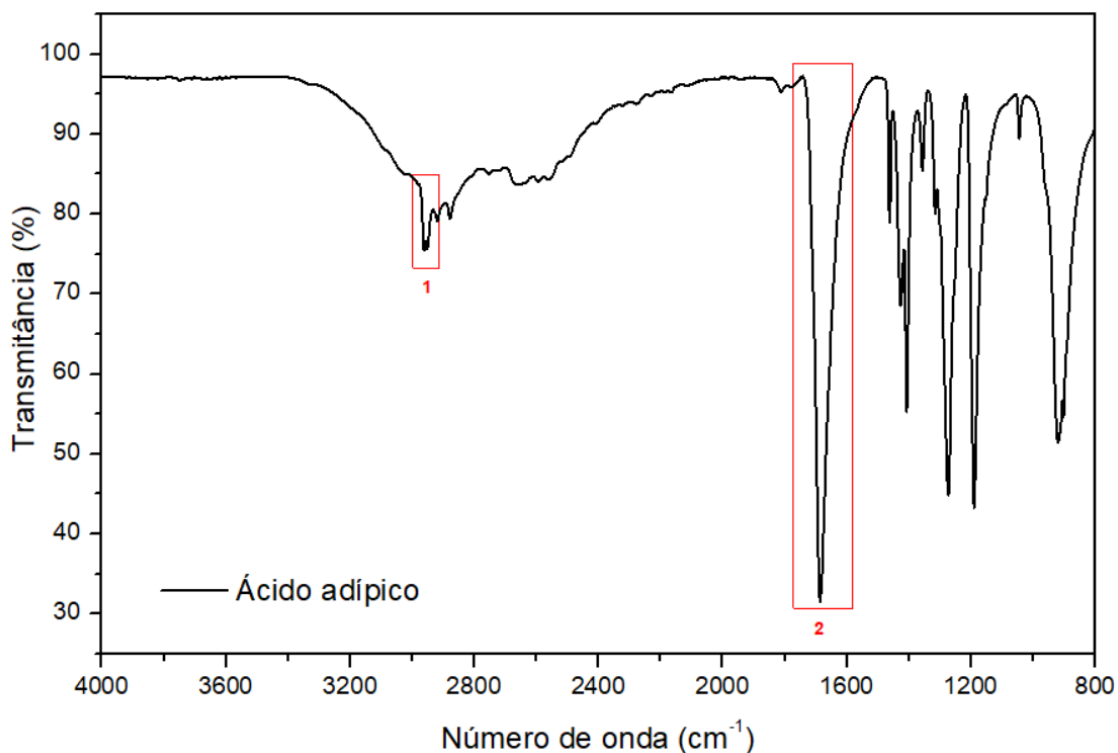
#### **5.2.1.1. Análise de FTIR dos sais orgânicos de metformina**

##### *5.2.1.1.1. Adipato de metformina*

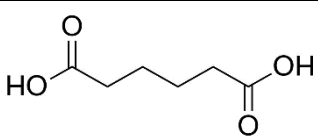
As análises de FTIR foram realizadas com as amostras de ácido adípico, MetBase e adipato de metformina (Met(C6)). O espectro do ácido adípico com as

principais bandas identificadas e suas atribuições são apresentados na Figura 15 e Tabela 12, respectivamente.

**Figura 15:** Espectro de FTIR do ácido adípico com as principais bandas em destaque.



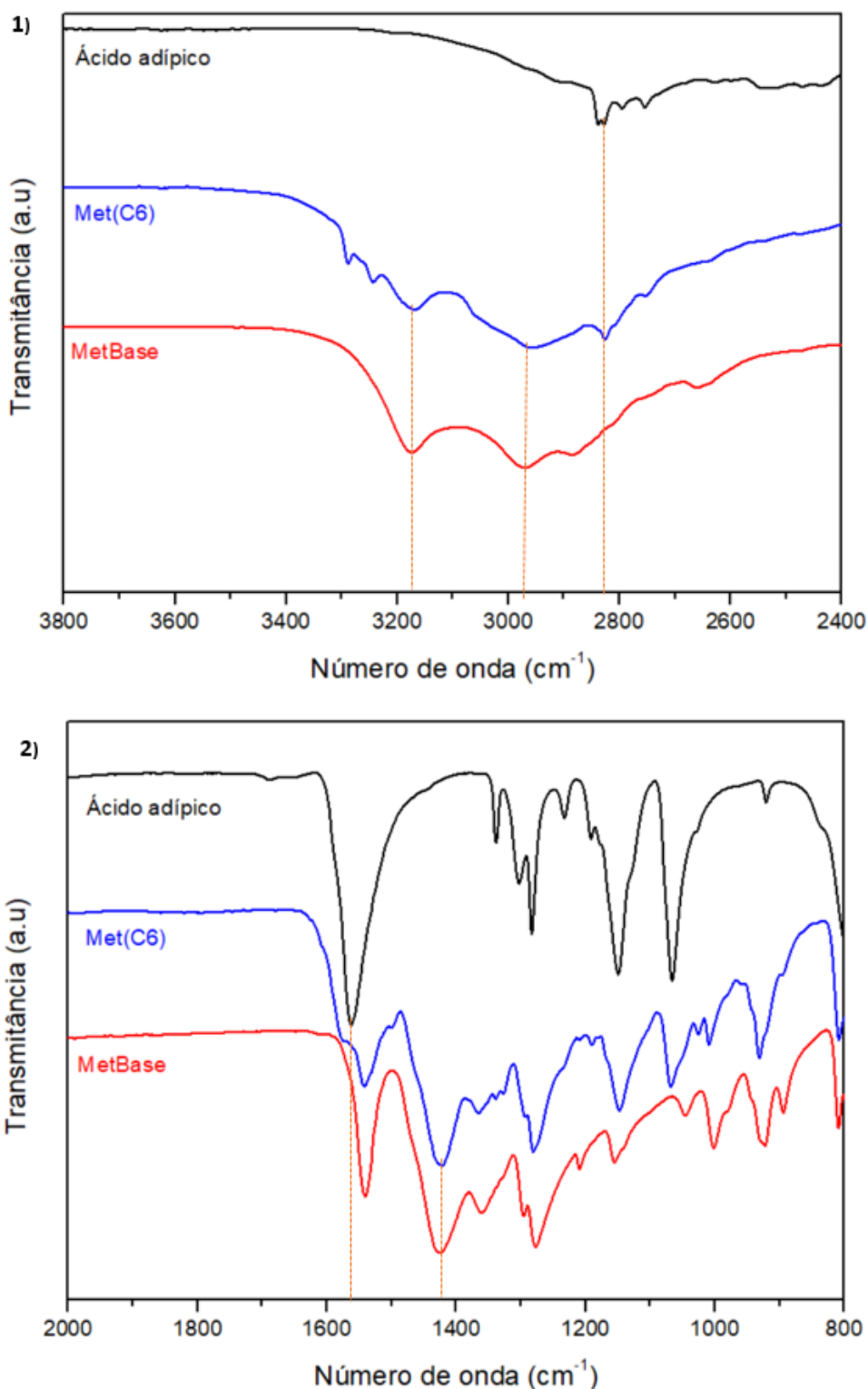
**Tabela 12.** Principais bandas identificadas no espectro do Met(C6) e os grupos funcionais correspondentes.

Estrutura molecular	Principais bandas	Comprimento de onda $\text{cm}^{-1}$	Grupos funcionais
	1	2961-	Estiramento C-H simétrico
	2	1686-	Estiramento C=O, de ácido carboxílico

§ Os valores encontrados concordam com CRUZ *et al.*, 2014; LESBANI *et al.*, 2015.

Na Figura 16 são apresentados os espectros da MetBase, do ácido adípico e do Met(C6), com a identificação das principais bandas para que se possa comparar as bandas de cada reagente com as do produto formado e, desta maneira, identificar as modificações químicas.

**Figura 16:** Espectro de FTIR do adipato de metformina com as principais bandas em destaque.



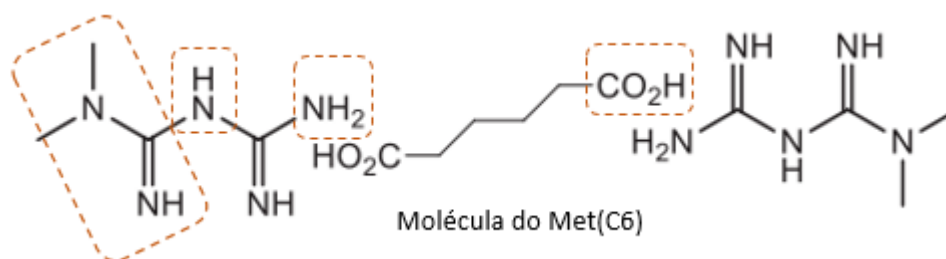
As bandas entre  $\sim 3000$  e  $3300 \text{ cm}^{-1}$ , indicadas no gráfico 1 da Figura 16, correspondem ao estiramento da ligação N-H, demonstrando a presença de amina primária e secundária da estrutura da metformina. Já a banda  $\sim 2800 \text{ cm}^{-1}$ , também

indicada no gráfico 1, corresponde ao estiramento O-H da estrutura do adipato (GUNDOGDU e CETIN, 2014; KRISHAN; *et al.*, 2014; LESBANI *et al.*, 2015).

As bandas indicadas no gráfico 2 entre  $\sim 1700$  e  $1500\text{ cm}^{-1}$  correspondem ao estiramento C=O e N=C, respectivamente, sendo bandas características do adipato de metformina. Essas bandas estão presentes na molécula de ácido adípico e na de MetBase, como pode ser visualizado também na Figura 17 (CRUZ *et al.*, 2014; GUNDOGDU; CETIN, 2014).

Na Figura 17 os principais grupos funcionais visualizados nos espectros de FTIR estão destacados na molécula de Met(C6), confirmando a obtenção do sal de adipato de metformina.

**Figura 17:** Molécula do adipato de metformina com as principais bandas em destaque.

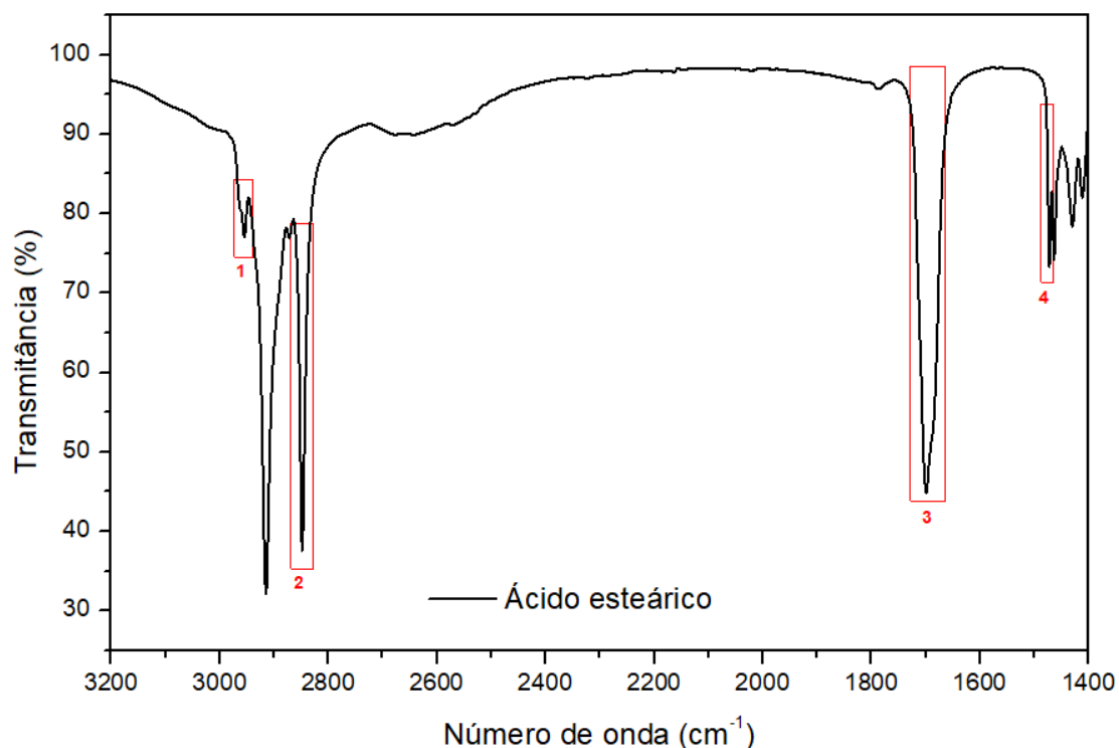


Fonte figura: Adaptado de (KIM; PARK, 2015)

#### 5.2.1.1.2. Estearato de metformina

As análises de FTIR foram realizadas com as amostras de ácido esteárico, MetBase e estearato de metformina (Met(C18)). O espectro do ácido esteárico com as principais bandas identificadas e suas atribuições são apresentados na Figura 18 e Tabela 13, respectivamente.

**Figura 18:** Espectro de FTIR do ácido esteárico com as principais bandas em destaque.



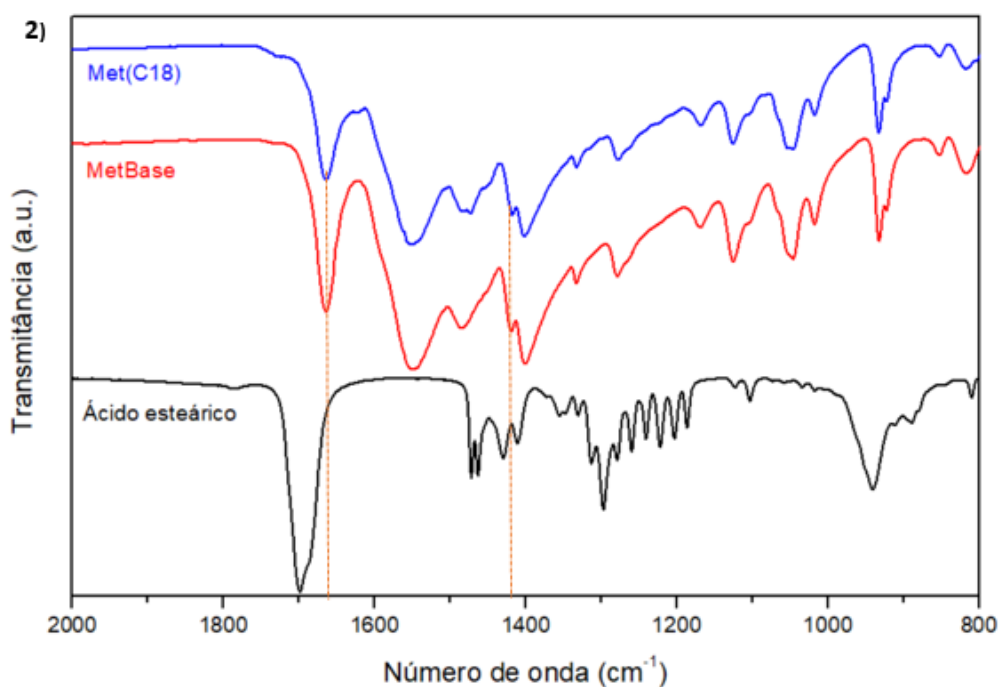
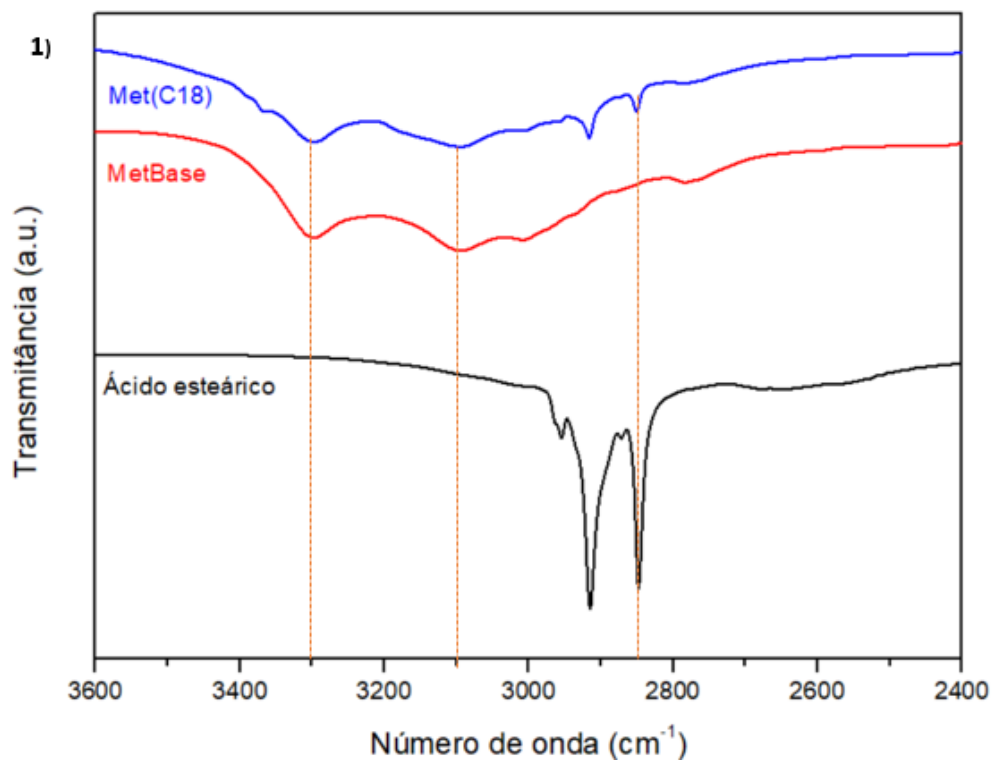
**Tabela 13.** Principais bandas presentes no espectro do Met(C18) e grupos funcionais correspondentes.

Estrutura molecular	Principais bandas	Comprimento de onda $\text{cm}^{-1}$	Grupos funcionais
	1	2954	Estiramento O-H
	2	2848	Estiramento simétrico de C-H do $\text{CH}_3$
	3	1698	Deformação axial do C=O
	4	1429	deformação angular de $\text{CH}_2$ e C-O-H

§ Os valores encontrados concordam com FERREIRA, 2017; GENNER; ALMEIDA, 2014; YE *et al.*, 2019.

Na Figura 19 é possível comparar os espectros do ácido esteárico, da MetBase e do Met(C18).

**Figura 19:** Espectro de FTIR do estearato de metformina com as principais bandas em destaque.

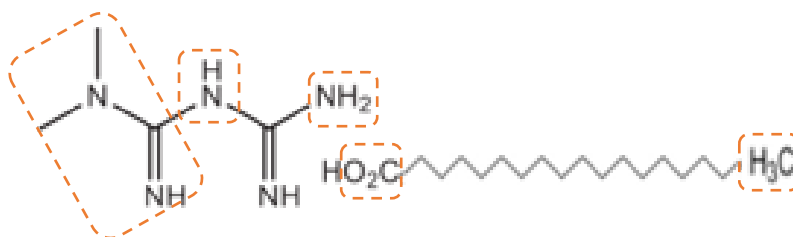


As bandas entre  $\sim 3000$  e  $3300 \text{ cm}^{-1}$ , indicadas no gráfico 1 da Figura 18, correspondem ao estiramento da ligação N-H, demonstrando a presença de amina primária e secundária, da estrutura da metformina. A terceira banda indicada no gráfico 1,  $\sim 2850 \text{ cm}^{-1}$ , corresponde ao estiramento  $\text{CH}_3$ , característica do ácido esteárico e que se encontra presente no estearato de metformina.

No gráfico 2, a banda destacada entre  $\sim 1700$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$  está relacionada ao estiramento C=O e N=C, banda essa característica da molécula de ácido esteárico e metformina, respectivamente. Para a amostra de Met(C18) observa-se uma banda entre essas regiões, indicando a presença desses estiramentos na molécula. Já a banda destacada entre  $1500$  e  $1400\text{ cm}^{-1}$ , corresponde ao estiramento C-H assimétrico, sendo banda característica da MetBase (GENNER e ALMEIDA, 2014; GUNDOGDU e CETIN, 2014; KRISHAN; *et al.*, 2014; YE *et al.*, 2019).

Na Figura 20 os principais grupos funcionais visualizados nos espectros de FTIR estão destacados na molécula de Met(C18), confirmando a obtenção do sal de estearato de metformina.

**Figura 20:** Molécula do estearato de metformina com as principais bandas em destaque.



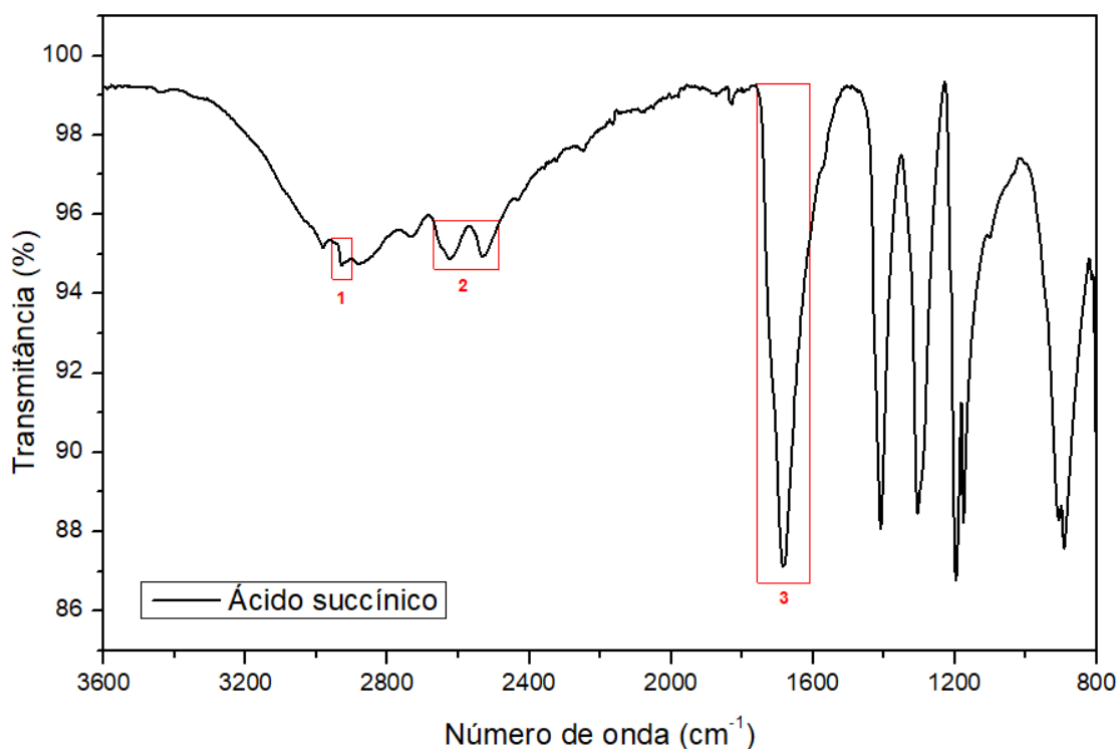
Fonte figura: Adaptado de (KIM; PARK, 2015)

#### 5.2.1.1.3. Succinato de metformina

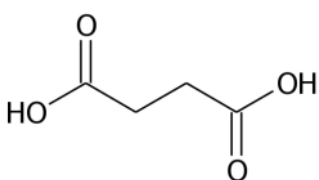
As análises de FTIR foram realizadas com as amostras de ácido succínico, MetBase e succinato de metformina (Met(C4)). O espectro do ácido succínico com as principais bandas identificadas e suas atribuições são apresentados na Figura 21 e Tabela 14, respectivamente.

**Figura 21:** Espectro de FTIR do ácido succínico com as principais bandas em destaque.





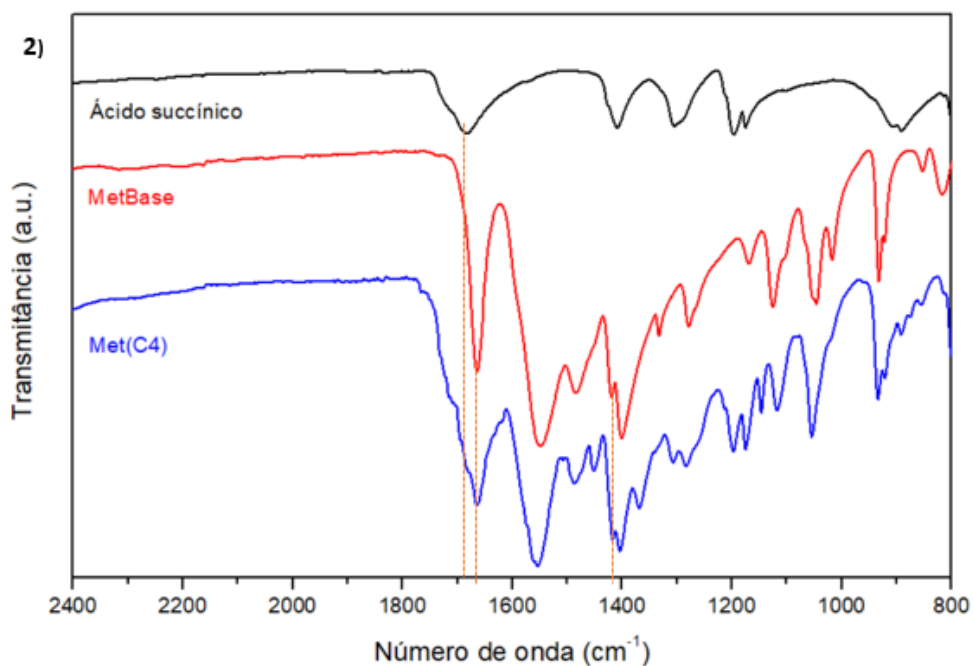
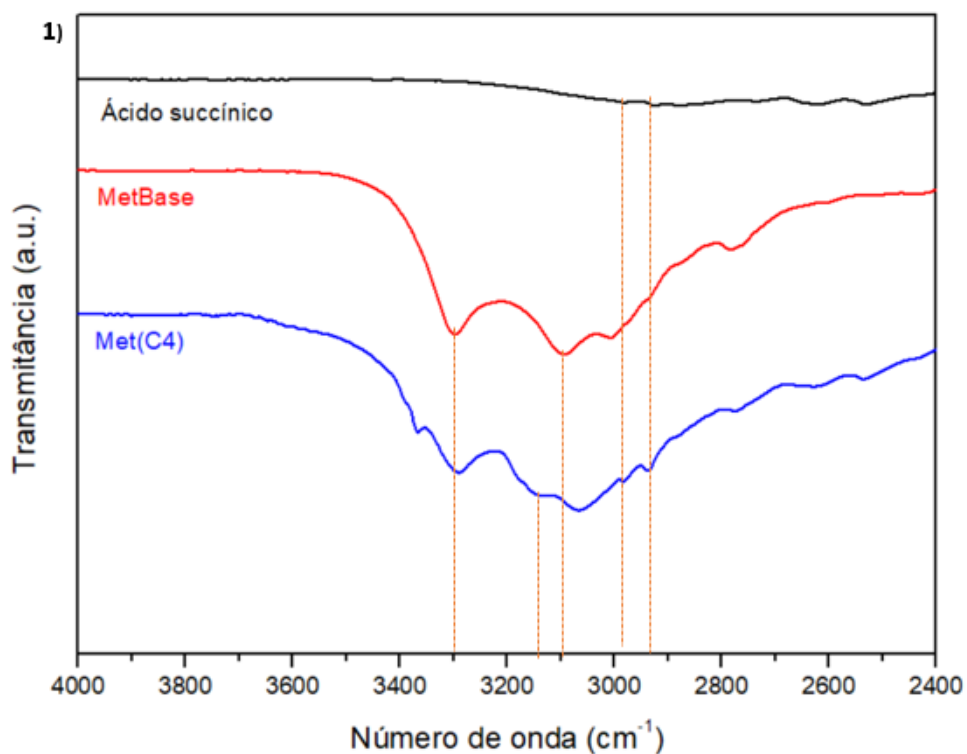
**Tabela 14.** Principais bandas presentes no espectro do Met(C4) e grupos funcionais correspondentes.

Estrutura molecular	Principais bandas	Comprimento de onda $\text{cm}^{-1}$	Grupos funcionais
	1	2929	Estiramento O-H
	2	2533 e 2629	Estiramento O-H
	3	1684	Grupamentos C=O

§ Os valores encontrados concordam com CASTRO, 2014; MENDES; *et al.*, 2020.

Na Figura 22 é possível visualizar os espectros da MetBase, do ácido succínico e do Met(C4), com a identificação das principais bandas.

**Figura 22:** Espectro de FTIR do succinato de metformina com as principais bandas em destaque.

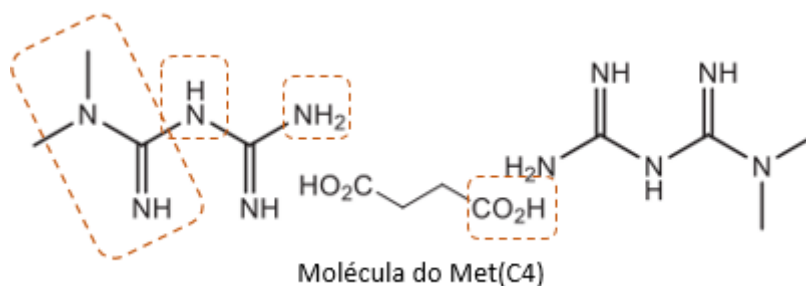


O espectro do Met(C4) apresentou duas bandas referentes aos grupos funcionais para N-H na região indicada no gráfico 1, entre 3400 e 3000  $\text{cm}^{-1}$ , e duas bandas referentes aos grupos funcionais para O-H, entre 2930 e 2600  $\text{cm}^{-1}$ . Referente a essas duas últimas bandas, no espectro do ácido succínico devido a escala aplicada para esse gráfico, não é possível visualizar as bandas de forma clara, porém na Figura 21 as mesmas estão destacadas em vermelho.

As bandas indicadas no gráfico 2, entre  $\sim 1700$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$  está relacionada ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$  e  $\text{N}=\text{C}$ , banda essa característica da molécula do ácido succínico e metformina, respectivamente. Para a amostra de Met(C4) observa-se uma banda entre essas regiões, indicando a presença desses estiramentos na molécula. Já a banda destacada em  $\sim 1400\text{ cm}^{-1}$ , corresponde ao estiramento  $\text{C}-\text{H}$  assimétrico, sendo banda característica da MetBase (GUNDOGDU; CETIN, 2014; KIM; PARK, 2015b).

Na Figura 23 os principais grupos funcionais visualizados nos espectros de FTIR estão destacados na molécula de Met(C4), confirmando a obtenção do sal de succinato de metformina.

**Figura 23:** Molécula do succinato de metformina com as principais bandas em destaque.

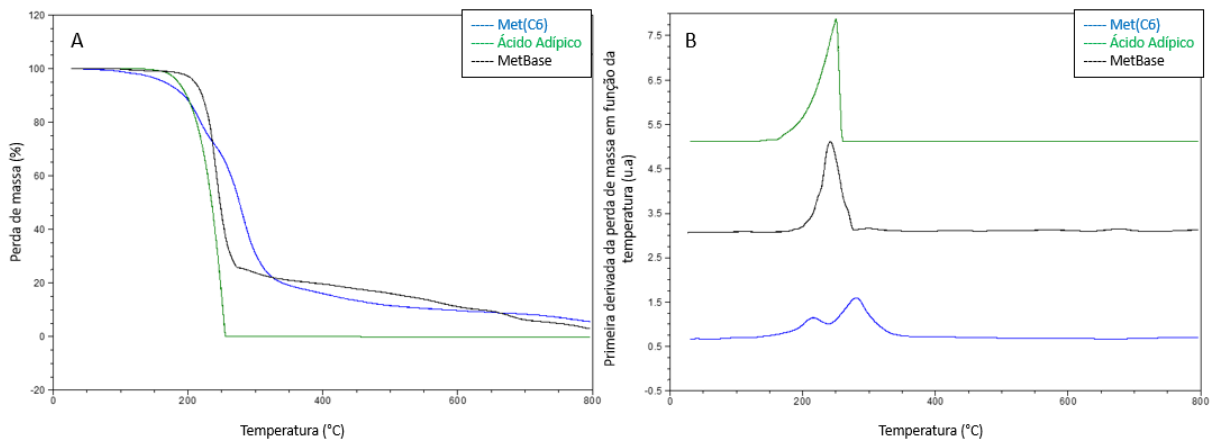


Fonte figura: Adaptado de (KIM; PARK, 2015)

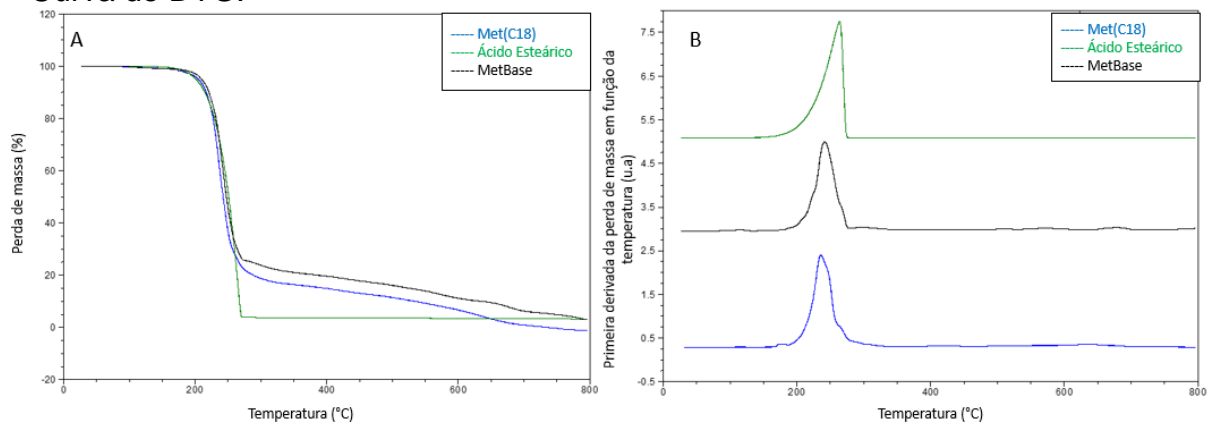
#### 5.2.1.2. Análise Termogravimétrica (TGA) dos sais orgânicos de metformina

Através dos dados da Tabela 15 e das curvas de perda massa mostradas nos gráficos das Figuras 24, 25 e 26, pode-se avaliar os resultados termogravimétricos dos sais orgânicos de metformina, e compará-los com os resultados de TGA da MetBase e dos ácidos graxos correspondentes a cada sal.

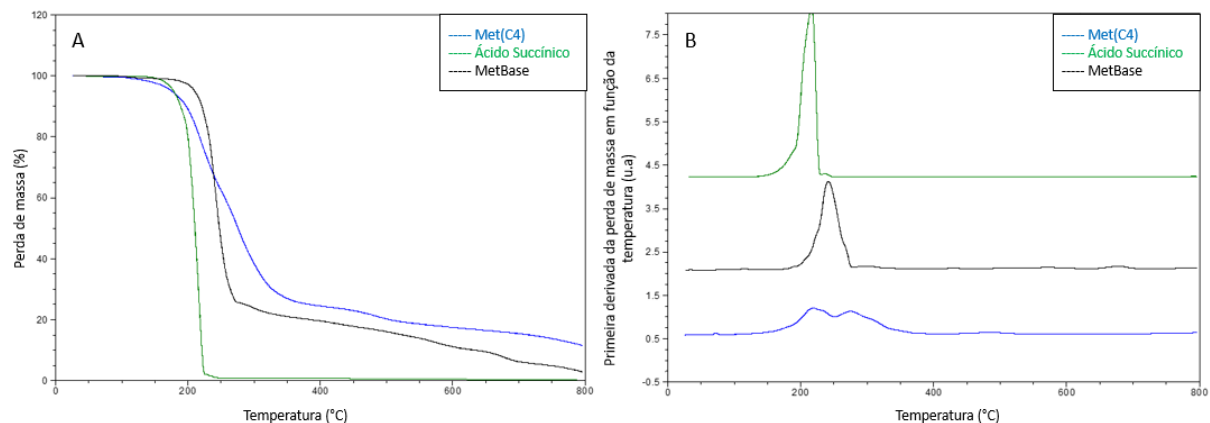
**Figura 24:** Amostra de Met(C6), Ácido Adípico e MetBase; **A** – Curva de TG e **B** – Curva de DTG.



**Figura 25:** Amostra de Met(C18), Ácido Estearílico e MetBase; **A** – Curva de TG e **B** – Curva de DTG.



**Figura 26:** Amostra de Met(C4), Ácido Succínico e MetBase; **A** – Curva de TG e **B** – Curva de DTG.



**Tabela 15:** Resultados quantitativos da análise de TGA

Amostra	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>Máx1</sub> (°C)	T <sub>Máx2</sub> (°C)	Perda de massa (%)
MetBase	224,2	241,6	---	97,1
Ácido Adípico	220,9	248,7	---	100,0
Met(C6)	215,5	225,2	281,6	94,4
Acido Esteárico	234,1	262,4	---	96,8
Met(C18)	223,7	240,3	314,2	100,0
Ácido Succínico	198,2	215,1	---	99,9
Met(C4)	195,7	226,4	277,9	91,7

Fonte: Primária, 2020.

Comparando os resultados da temperatura máxima de degradação da amostra de cada sal orgânico de metformina com os ácidos correspondentes, apresentados na Tabela 15, pode-se observar nas curvas de DTG da figura 24 e 26, dois picos de temperatura de degradação, o que pode corresponder a uma degradação da estrutura dos sais (succinato e adipato) na molécula, e posterior degradação da estrutura da metformina.

Já na amostra de Met(C18), observa-se na curva de DTG da Figura 25 um pico de degradação máximo, T<sub>máx</sub> de 240,3°C, sendo esse próximo ao da MetBase, 241,6 °C, e um pico de T<sub>máx</sub> 314,2°C que pode estar relacionado a degradação do estearato.

#### 5.2.1.3. Análise de Ponto de Fusão

O resultado médio da análise do ponto de fusão dos sais de metformina, em comparação com o do MetHCl e da MetBase, podem ser visualizados na Tabela16:

**Tabela 16:** Resultados quantitativos da análise de ponto de fusão.

<b>Amostra</b>	<b>Ponto de fusão inicial (°C)</b>	<b>Ponto de fusão final (°C)</b>	<b>Ponto de fusão médio (°C)</b>	<b>Desvio padrão relativo (DPR%)</b>
MetHCl	229,3	231,2	230,2	<b>0,398</b>
MetBase	235,5	236,5	236,0	<b>0,382</b>
Met(C4)	240	242	241,0	<b>0,415</b>
Met(C6)	190,0	211,0	200,5	<b>0,474</b>
Met(C18)	238,0	240,0	239,0	<b>0,209</b>

Fonte: Primária, 2020.

Com os resultados da Tabela 16, pode-se observar que há alteração no ponto de fusão da amostra conforme a alteração do sal, comparado ao ponto de fusão da MetBase.

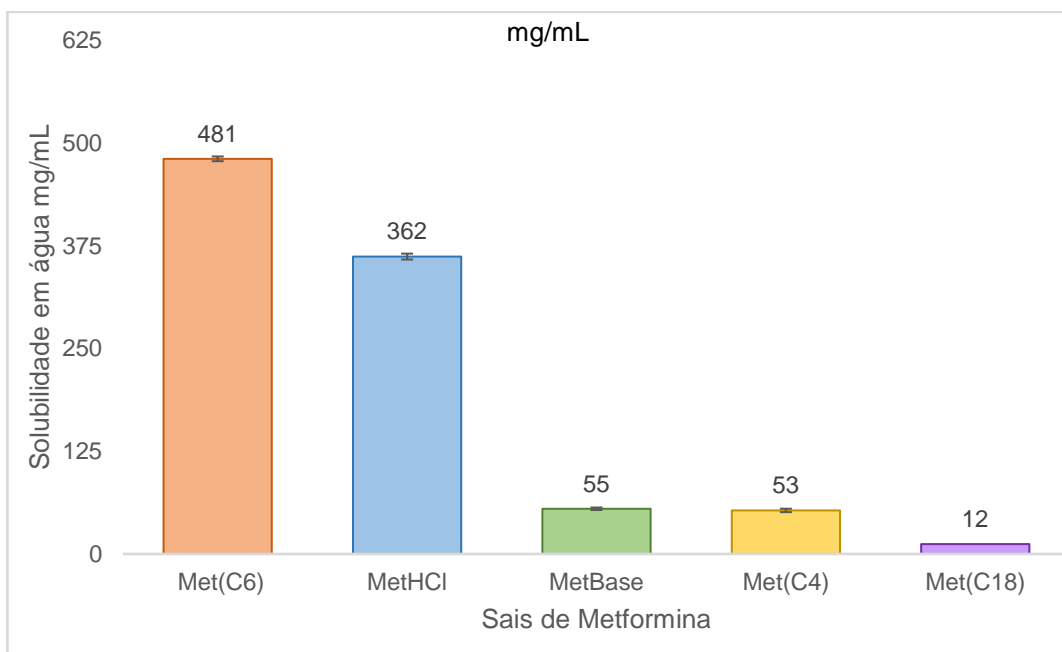
Fatores como polaridade da molécula e forças intermoleculares presentes entre elas, são fatores que interferem no ponto de fusão das substâncias, assim como, na sua solubilidade (GLANZNER, 2010).

Com isso, analisando os resultados da Tabela 16, é possível correlacionar a alteração no ponto de fusão dos sais com a diferença de solubilidade em água dos mesmo, conforme apresentado na Figura 27, onde pode-se observar que quanto mais alta a solubilidade em água maior o ponto de fusão, confirmando a diferença molecular entre os sais de metformina.

### **5.2.2. Análises de solubilidade em água dos sais orgânicos de metformina**

A análise de solubilidade em água dos sais orgânicos de metformina foi realizada com o objetivo de comparar a afinidade com a água dos sais sintetizados em comparação com o MetHCl. Os resultados de solubilidade estão apresentados em mg/mL e podem ser visualizados na Figura 27.

**Figura 27:** Resultado de solubilidade em água dos sais orgânicos de metformina.



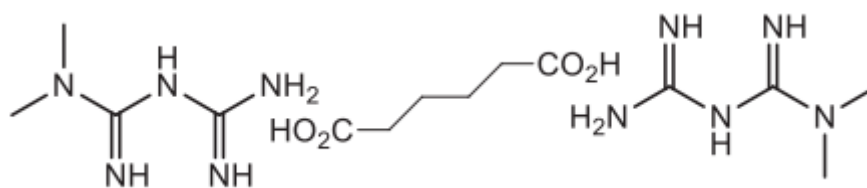
Fonte: Primária, 2021.

De acordo com a US Farmacopéia (2005), podemos classificar a solubilidade do MetHCl (362 mg/mL) e Met(C6) (481 mg/mL) como livremente solúvel, a solubilidade do Met(C4) e MetBase como solúvel (53 mg/mL e 55 mg/mL, respectivamente), e para Met(C18) a classificação de moderadamente solúvel (12 mg/mL) (KIM; PARK, 2015b).

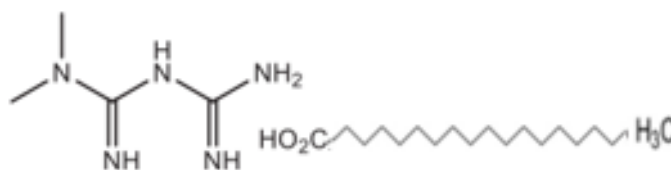
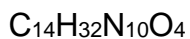
Comparando os resultados de solubilidade da Figura 27 com a estrutura molecular dos sais orgânicos de metformina, apresentados na Figura 28, a baixa solubilidade em água do Met(C18) pode ser explicada por sua cadeia carbônica, onde a quantidade de carbonos elevada favorece a hidrofobicidade da molécula; e também por possuir uma proporção de 1:1, ou seja, para cada molécula de ácido esteárico tem-se uma molécula de metformina, diferente dos demais sais, em que a proporção é de 1:2, tendo duas moléculas de metformina, deixando o composto mais solúvel em água (KIM; *et al.*, 2011; KIM; PARK, 2015a).

A MetBase possui uma solubilidade semelhante ao Met(C4) e menor que o MetHCl. Porém, por ela possuir uma baixa estabilidade, não foi utilizada neste estudo na produção das micropartículas (JANHVI DUREJA, 2018; KIM, *et al.*, 2011).

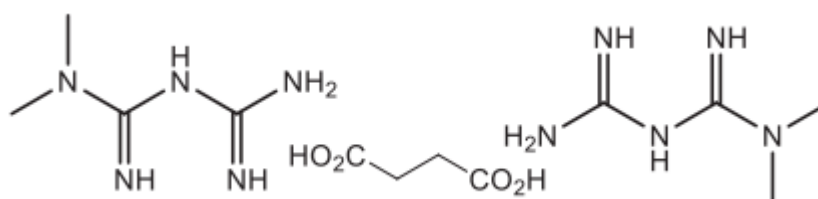
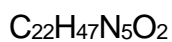
**Figura 28:** Estrutura molecular dos sais orgânicos de metformina.



Adipato de metformina



Estearato de metformina



Succinato de metformina



Fonte: Adaptado de (KIM; PARK, 2015)

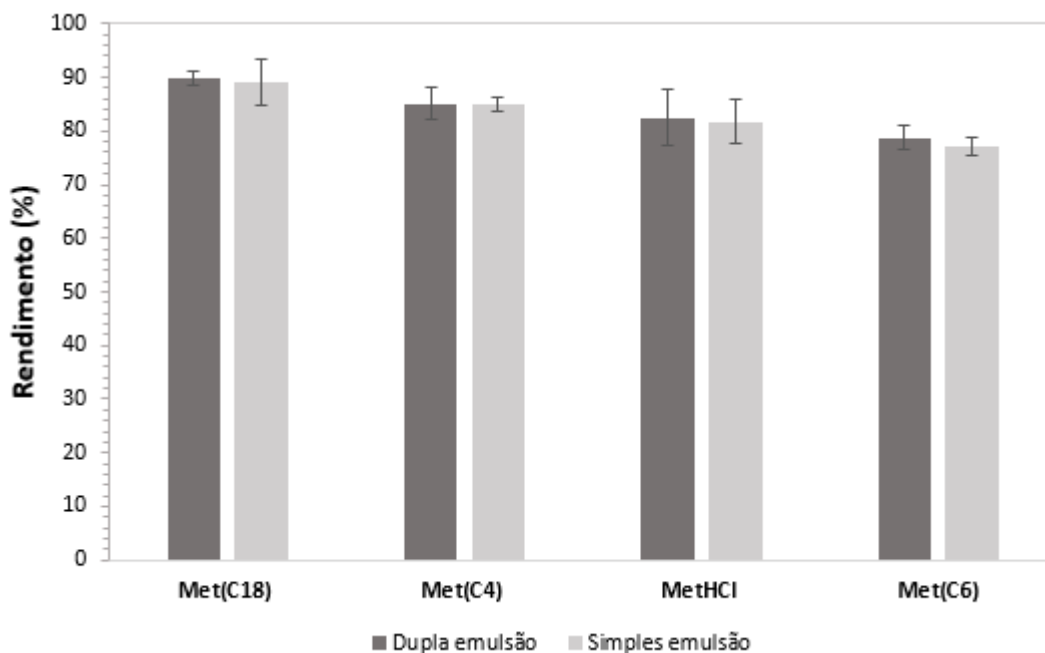
### 5.3. Obtenção das micropartículas poliméricas

#### 5.3.1. Rendimento do processo

O rendimento obtido na produção das micropartículas pode ser visualizado na Figura 29.

**Figura 29:** Rendimento obtido na produção de micropartículas.





Fonte: Primária, 2021.

Analisando os resultados da Figura 29 e utilizando o teste de Tukey para comparação de média, pode-se considerar que não há diferença estatística ( $p > 0,05$ ) no rendimento das micropartículas de dupla emulsão e emulsão simples do mesmo sal de metformina, assim como, entre os sais de metformina.

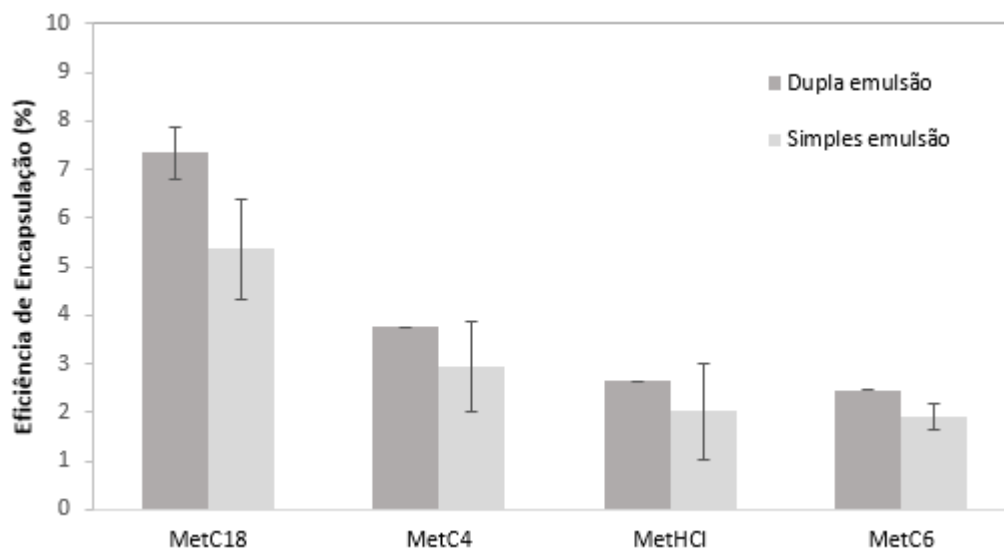
Deste modo, entende-se que tanto a estratégia de encapsulamento quanto a forma da metformina não influenciaram no resultado de rendimento das micropartículas.

### 5.3.2. Determinação do teor de ativo encapsulado nas micropartículas e eficiência da encapsulação

Para obter os resultados da eficiência de encapsulação (EE%), foi determinado primeiramente o teor do ativo encapsulado. Para isso, obtiveram-se as curvas de calibração dos sais de metformina, que podem ser visualizadas no Apêndice B. E com os dados de absorvância de cada amostra, foi possível calcular o teor dos sais encapsulados e posteriormente a EE% mediante o uso da Equação 04.

Os resultados da eficiência de encapsulação estão apresentados na Figura 30.

**Figura 30:** Resultado da eficiência de encapsulação.



Fonte: Primária, 2021.

**Legenda:** Estearato de metformina (MetC18); Succinato de metformina (MetC4); Cloridrato de metformina (MetHCl) e Adipato de metformina (MetC6).

De uma forma geral, a EE% dos sais de metformina apresentaram valores baixos, inferiores a 10%, porém tais resultados são condizentes e melhores que aqueles reportados no estudo de microencapsulação do cloridrato de metformina desenvolvido por Farago (2010) e Silva *et al* (2021), por exemplo.

Contudo, quando comparadas as formulações, a melhor eficiência de encapsulação (7,34%) e o melhor rendimento (89,77%) foi o da formulação Met(C18) produzida por dupla emulsão, sendo este o fármaco menos solúvel em água. Já a alta hidrofiliabilidade dos ativos MetHCl e Met(C6) contribuiu para a uma baixa EE% devido a difusão desses ativos para o meio aquoso, gerando perdas durante o processo de formação das micropartículas. Além disso, outros fatores também podem alterar os resultados da EE% como, por exemplo, a concentração utilizada do polímero e do estabilizante, porosidade das micropartículas e estabilidade da emulsão primária (YEO; PARK, 2004).

Apesar dos resultados da eficiência de encapsulação do Met(C18) parecerem baixo, este foi considerado promissor, uma vez que demonstrou um aumento de aproximadamente 178% na dupla emulsão e 165% na emulsão simples, quando comparado com os resultados do MetHCl nos dois processos, respectivamente.

Utilizando o teste de Tukey para comparação de média, pode-se considerar que há diferença estatística ( $p < 0,05$ ) entre os métodos de encapsulação, dupla

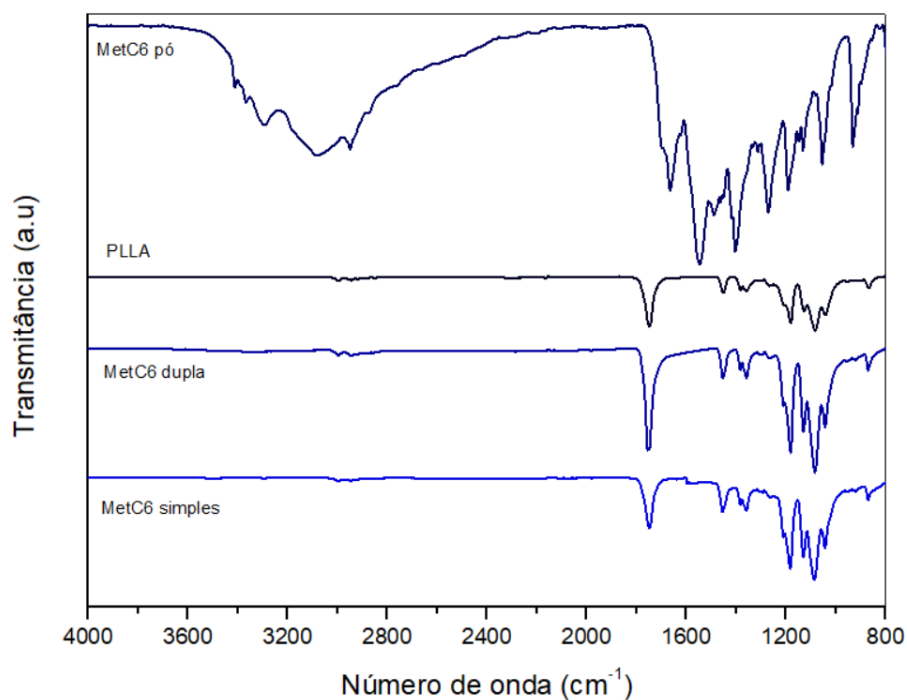
emulsão e emulsão simples, sendo assim, os melhores resultados de EE% foram para as amostras de dupla emulsão.

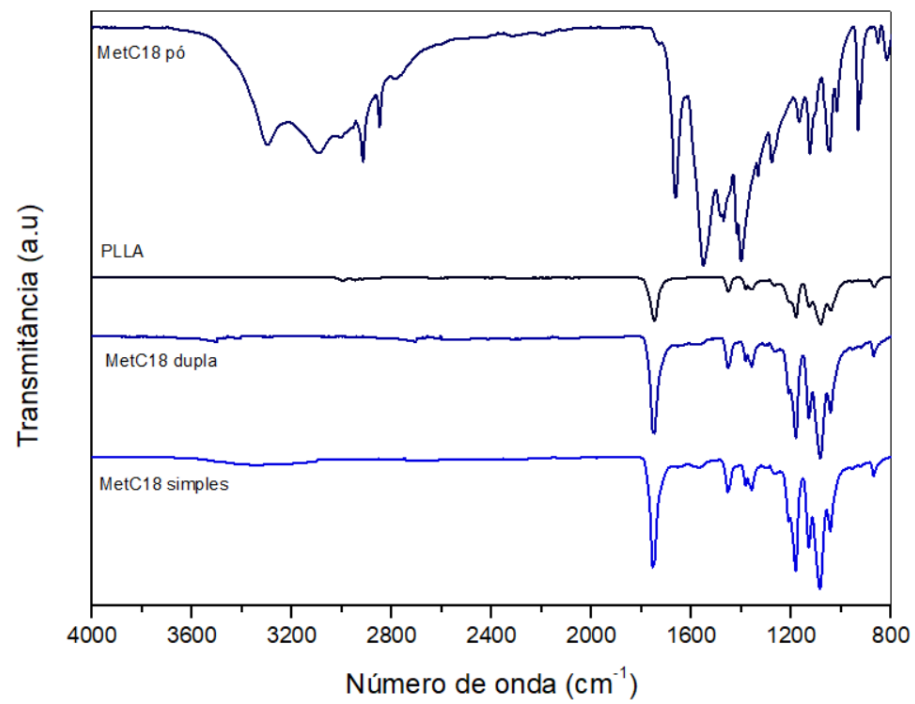
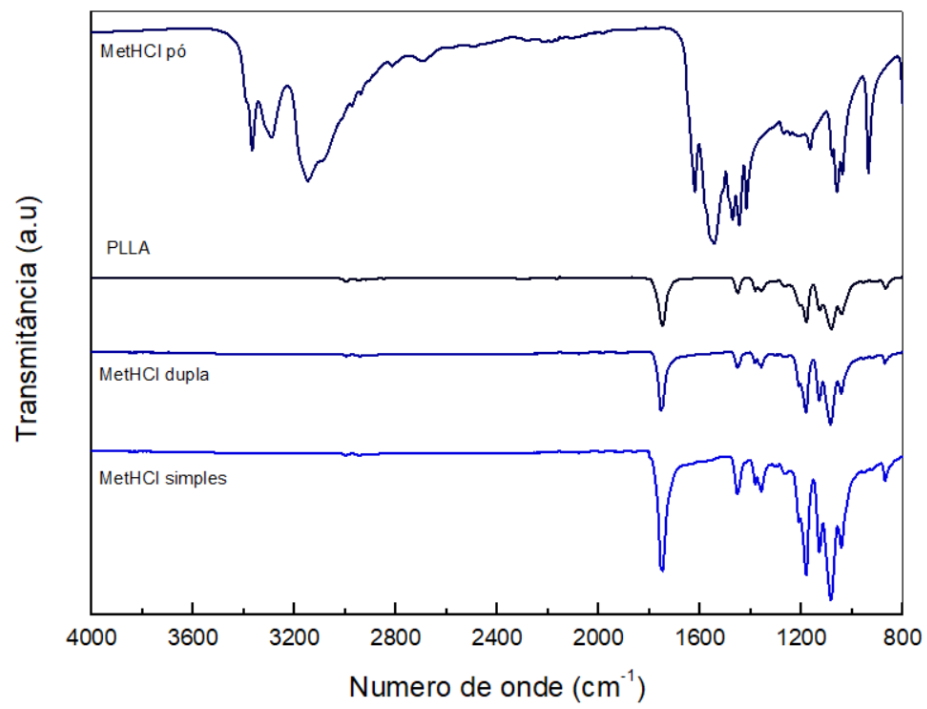
### 5.3.3. Caracterização das micropartículas

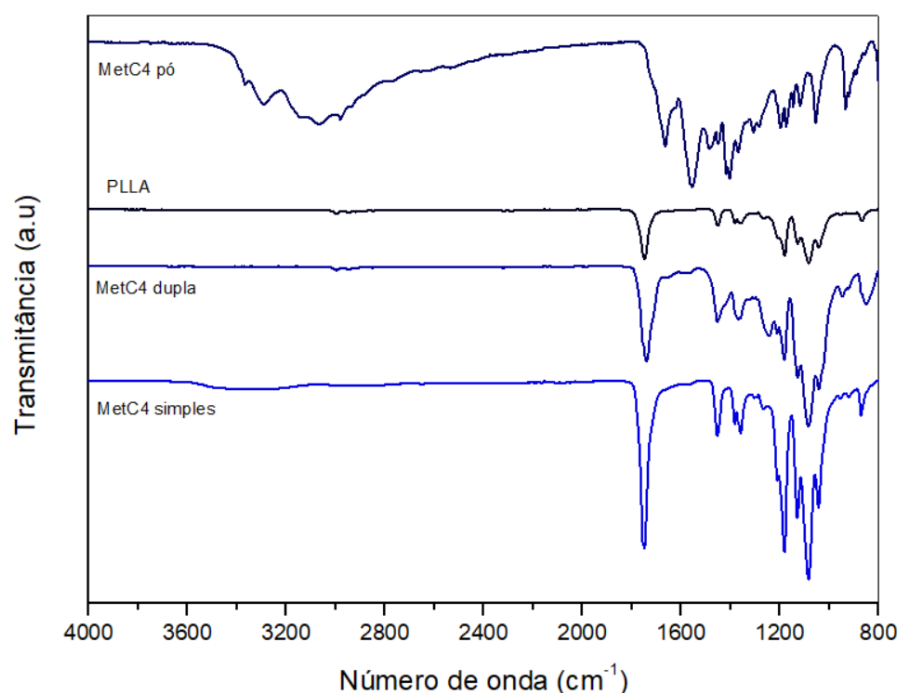
#### 5.3.3.1. Análise de FTIR

O resultado da análise de FTIR das micropartículas pode ser visualizado na Figura 31. Para melhor comparação, os espectros foram divididos por saís de metformina, apresentando os resultados das micropartículas produzidas pelas técnicas de dupla e simples emulsão, do fármaco puro e do PLLA.

**Figura 31:** Espectros de FTIR para comparação de cada formulação com o os principais componentes puros.







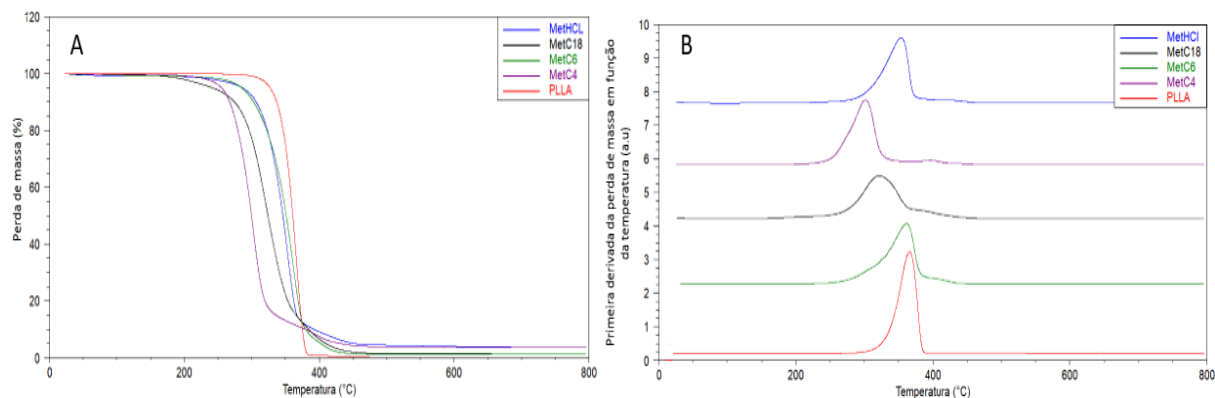
Com a análise dos espectros expostos na Figura 31 pode-se verificar que não há diferença nas posições das bandas de absorção das amostras de micropartículas em comparação com o espectro do PLLA puro, o que significa que não houve a ligação química entre os principais componentes da formulação e a matriz polimérica de PLLA.

Além disso, com esses resultados, não foram detectados os sais de metformina por ATR na superfície das esferas comparando com os espectros do fármaco puro, o que confirma que o sal de metformina está no interior das micropartículas.

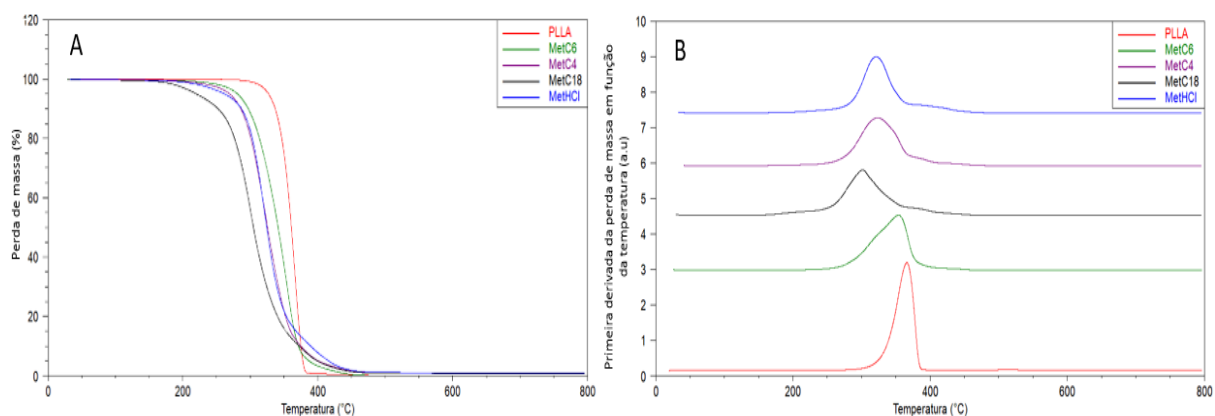
#### 5.3.3.2. Análise de TGA

Nas curvas termogravimétricas das micropartículas obtidas por dupla emulsão, emulsão simples e do PLLA estão representados nas Figuras 32 e 33 e os resultados quantitativos na Tabela 17.

**Figura 32:** Micropartículas produzidas pelo método de dupla emulsão e PLLA puro; **A** – Curva de TG e **B** – Curva de DTG.



**Figura 33:** Micropartículas produzidas pelo método de emulsão simples e PLLA puro; **A** – Curva de TG e **B** – Curva de DTG.



**Tabela 17:** Resultados quantitativos da análise de TGA.

Amostra	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>Máx1</sub> (°C)	Perda de massa (%)
PLLA	345,7	364,7	98,8
MetHCl dupla emulsão	323,5	353,4	90,2
Met(C4) dupla emulsão	275,9	301,5	89,4
Met(C6) dupla emulsão	328,8	361,2	96,6
Met(C18) dupla emulsão	291,5	301,5	96,2
MetHCl emulsão simples	297,4	321,5	96,2
Met(C4) emulsão simples	291,7	323,2	96,5
Met(C6) emulsão simples	313,1	355,6	98,4
Met(C18) emulsão simples	272,9	301,3	97,5

Fonte: Primária, 2021.

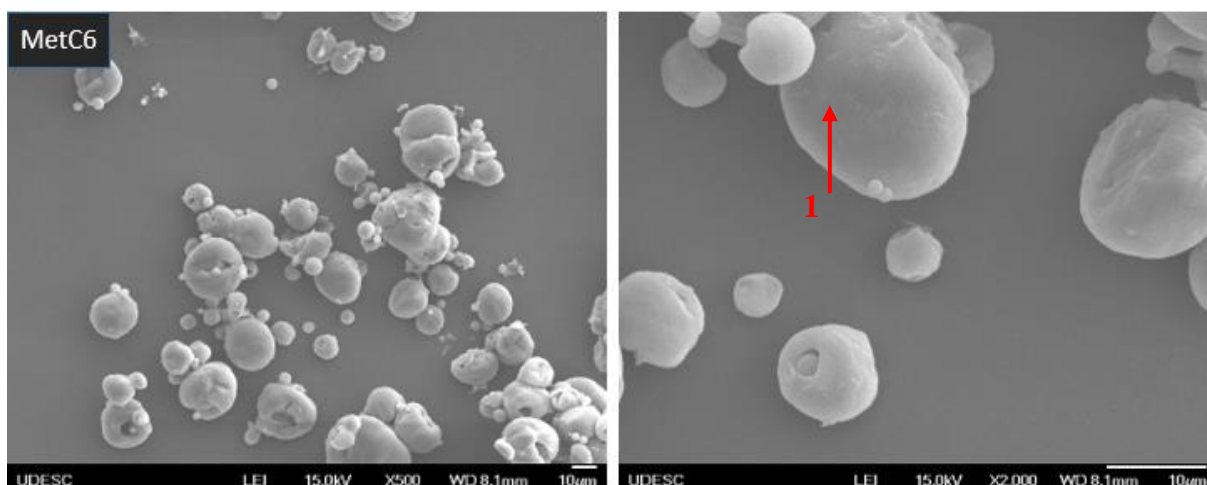
Nos termogramas, tanto para dupla emulsão como emulsão simples, é possível verificar que quando ocorreu uma baixa incorporação do fármaco nas micropartículas, com base nos resultados de EE%, não foi observada uma alteração significativa no perfil dos termogramas em relação ao PLLA puro.

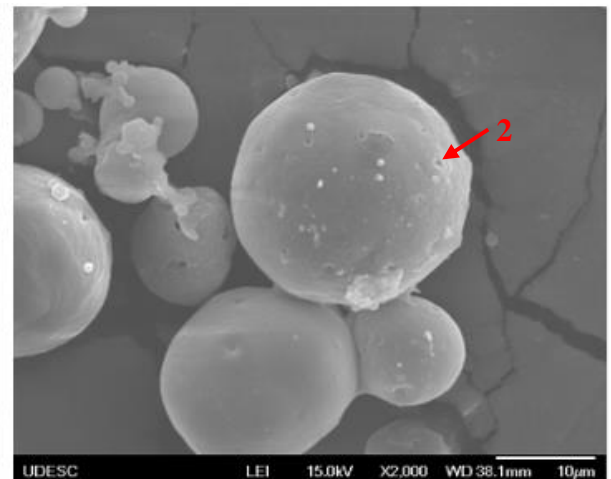
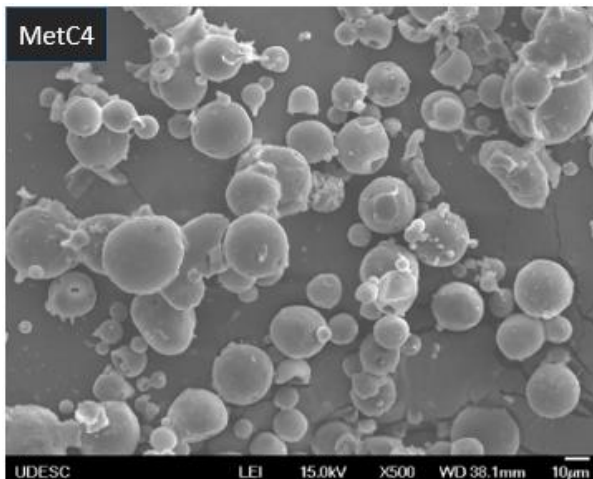
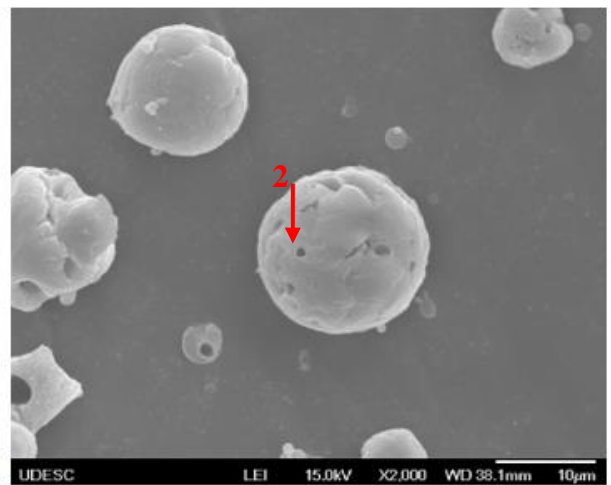
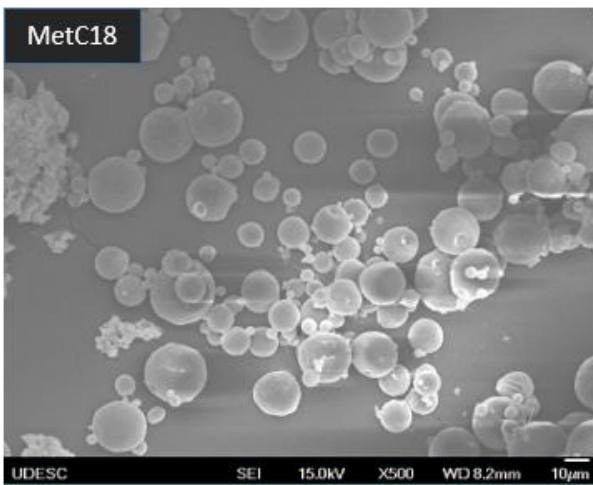
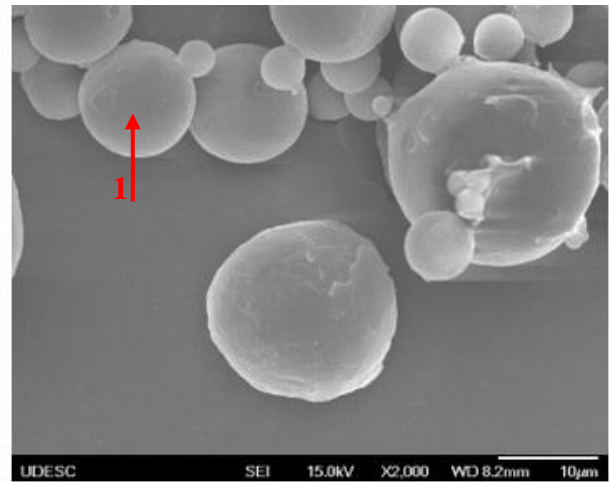
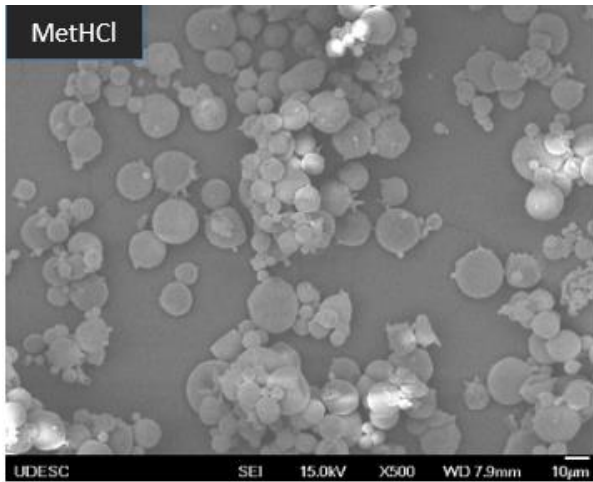
Nas amostras que apresentaram uma melhor incorporação do fármaco, como a Met(C4) e Met(C18), foi constatado que a incorporação do fármaco promoveu a degradação térmica do material polimérico em temperaturas mais baixas à do PLLA puro. Esse resultado sugere que os sais Met(C4) e Met(C18), que possuem menor solubilidade em água, atuaram como uma espécie de agente plastificante, por encontram-se solubilizados na matriz polimérica (FARAGO,2010).

### 5.3.3.3. Análises morfológicas das micropartículas

As imagens obtidas por MEV-FEG das micropartículas obtidas por dupla emulsão e emulsão simples podem ser visualizadas na Figura 34 e 35, respectivamente.

**Figura 34:** Conjunto de imagens obtidos para formulações de dupla emulsão.

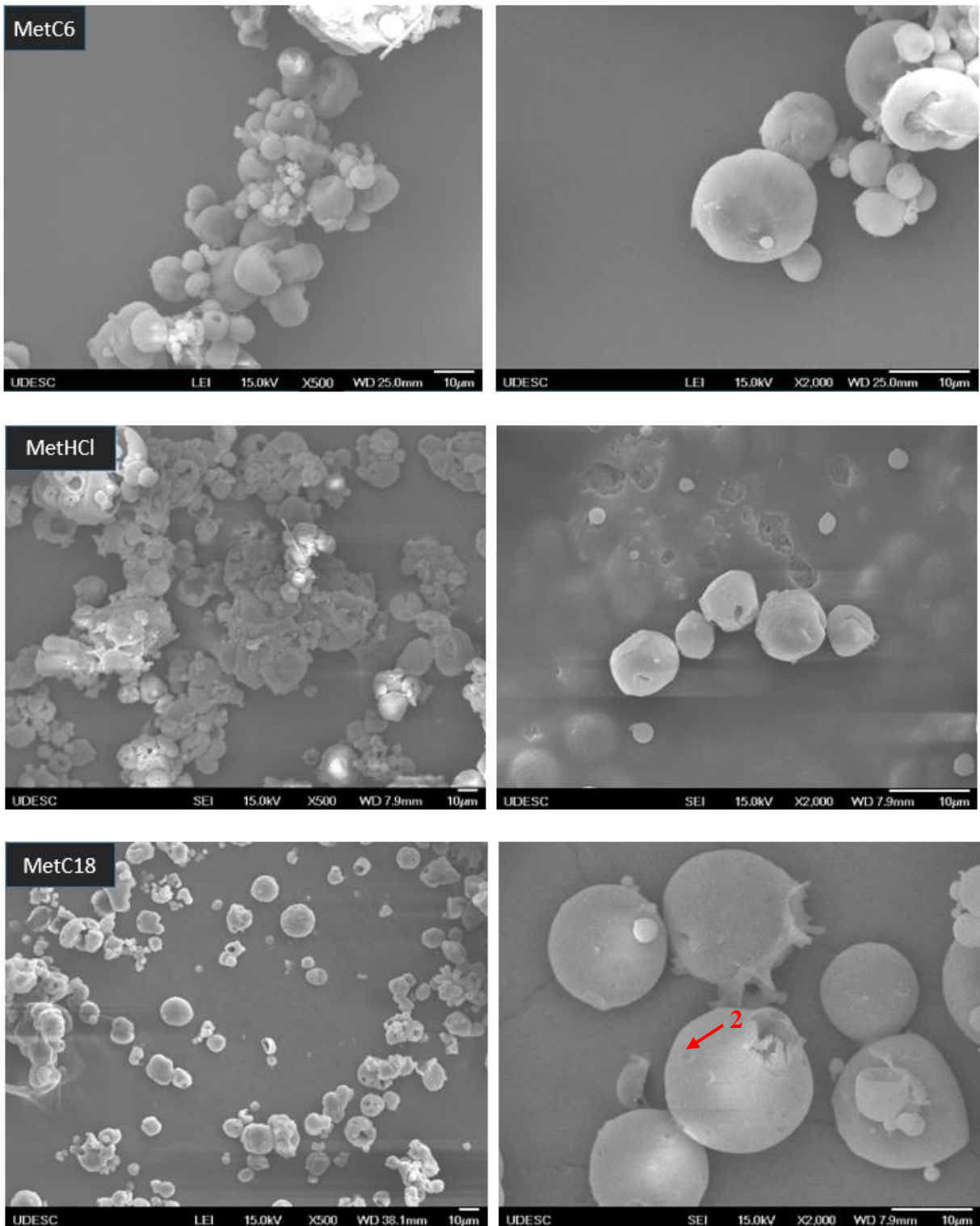


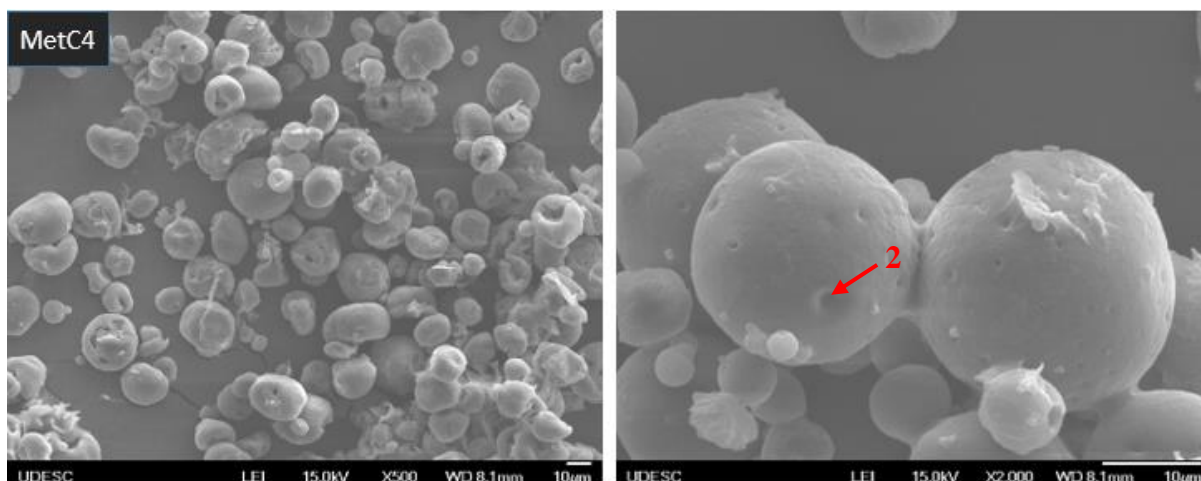


**Legenda:** Adipato de metformina (MetC6), cloridrato de metformina (MetHCl), estearato de metformina (MetC18) e succinato de metformina (MetC4).



**Figura 35:** Conjunto de imagens obtidos para formulações de emulsão simples.





**Legenda:** Adipato de metformina (MetC6), cloridrato de metformina (MetHCl), estearato de metformina (MetC18) e succinato de metformina (MetC4).

(1) Superfície lisa e (2) poros.

Para ambas as formulações, pode-se observar micropartículas esféricas ou quase esféricas, de superfície lisa ou com poros e com variações granulométricas. No geral as micropartículas obtidas pela técnica de emulsão simples formaram mais aglomerados de partículas, comparado com as micropartículas obtidas pela técnica de dupla emulsão. Alguns fatores que influenciam a agregação de micropartículas são o tamanho da microesfera e concentração, nível de carga superficial, natureza e concentração de íons no meio de suspensão (BANGS, 2013). Se observarmos as imagens do MetHCl e Met(C6), no aumento de 2000x, observam-se micropartículas menores em comparação com as micropartículas dos outros sais neste mesmo aumento, sendo esta uma hipótese por estarem mais agregadas na emulsão simples.

Uma forma de melhorar a distribuição granulométrica, controlando seu tamanho médio e reduzindo a coalescência das micropartículas seria aumentando a concentração de PVA, podendo resultar no aumento da estabilidade do sistema (FARAGO, 2010 e SILVA, 2015).

Outro ponto que podemos observar é que as micropartículas contendo o estearato de metformina (MetC18) e contendo o succinato de metformina (MetC4) apresentaram uma maior presença de poros em comparação às micropartículas de adipato e cloridrato de metformina (MetC6 e MetHCl, respectivamente). A presença de poros em micropartículas geralmente é resultado de uma lenta solidificação (processo de secagem das micropartículas), ou até mesmo uma difusão da água da fase aquosa interna para a fase aquosa externa, criando canais/poros na matriz do polímero (YEO; PARK, 2004).

É importante salientar que em todas as micropartículas analisadas não foram verificados cristais dos sais de metformina na superfície, o que é confirmado pela análise de FTIR por ATR apresentado no item 5.3.3.1.

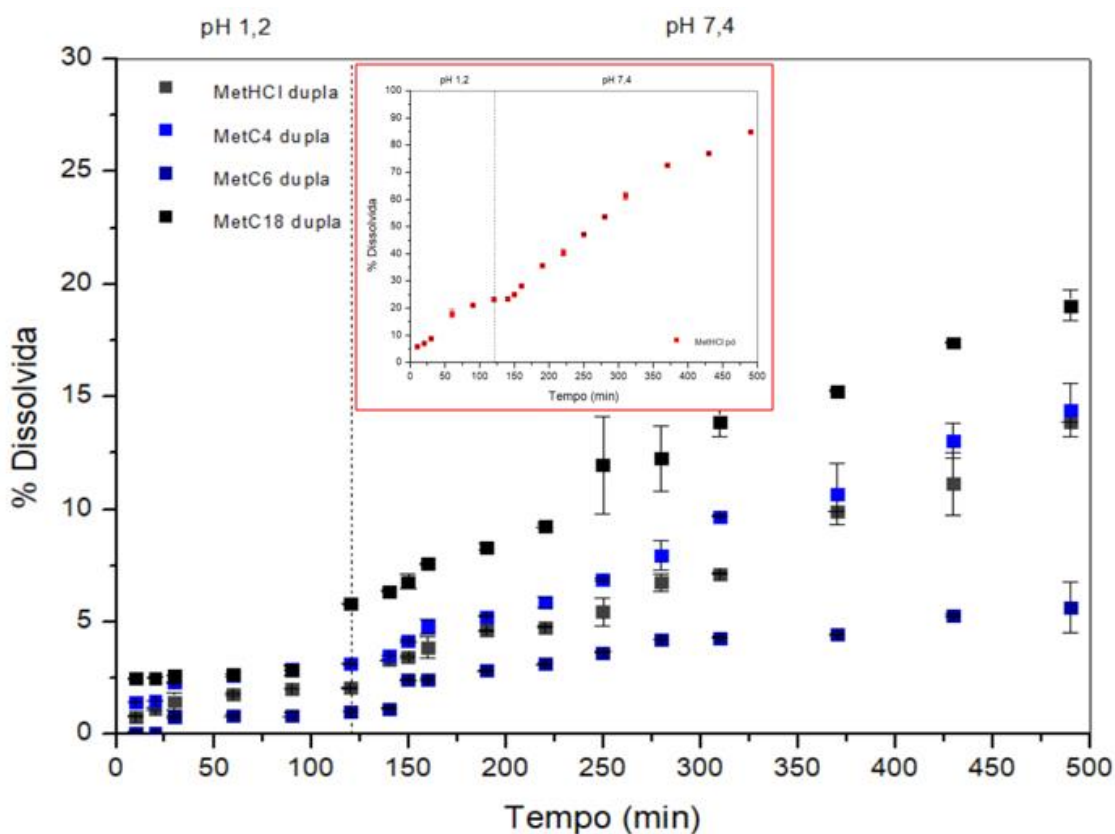
#### 5.3.4. Determinação da eficiência de dissolução

Os resultados da eficiência de dissolução das micropartículas de dupla emulsão e emulsão simples podem ser visualizados nas Figuras 36 e 37, respectivamente.

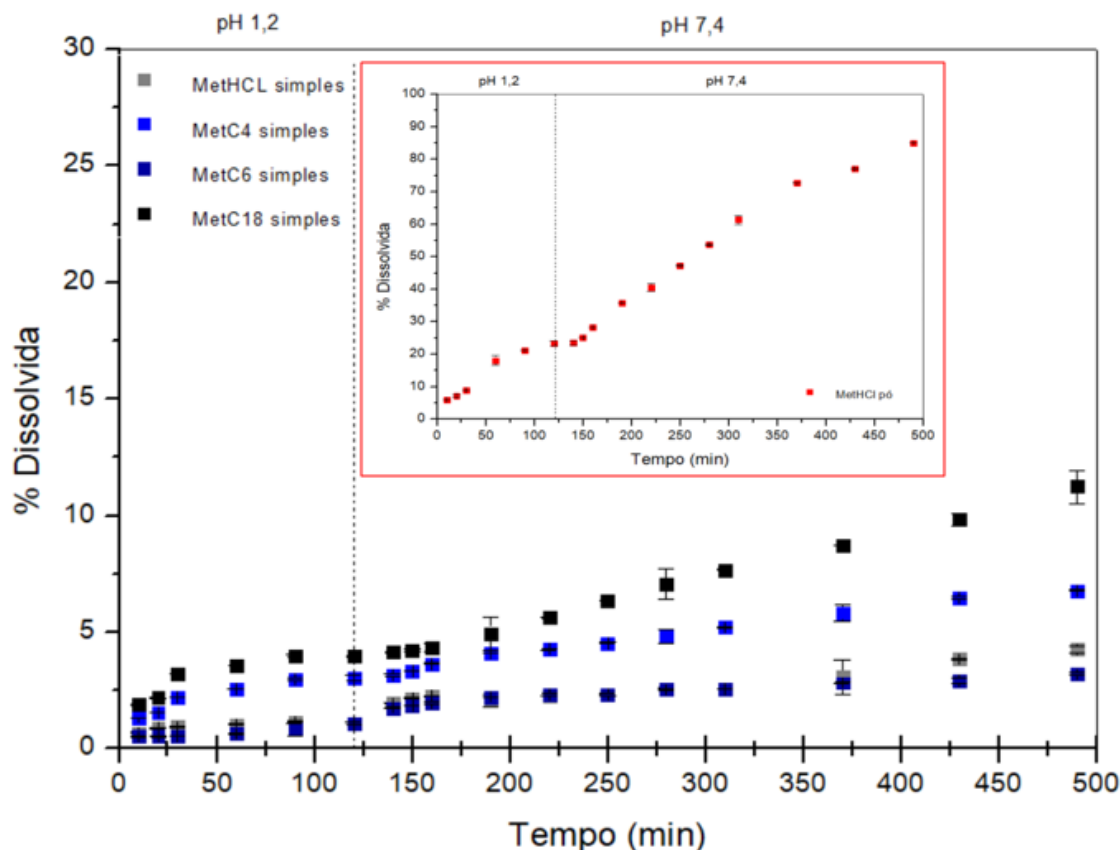
Para auxiliar na discussão dos resultados, foi realizada também a análise de dissolução dos fármacos puros, cujos gráficos podem ser visualizados no Apêndice C.

A fim de comparação, nas figuras abaixo, o gráfico menor destacado em vermelho, corresponde ao resultado de dissolução do Cloridrato de metformina puro para ser usado como referência.

**Figura 36:** Perfil de dissolução das micropartículas produzidas por dupla emulsão



**Figura 37:** Perfil de dissolução das micropartículas produzidas por emulsão simples



As Figuras 36 e 37 demonstram que para ambas as formulações, dupla emulsão e emulsão simples, o Met(C18) apresentou uma maior porcentagem de dissolução, seguido do Met(C4), MetHCl e Met(C6). Todas as amostras não ultrapassaram 20% de dissolução dentro das 8 horas de teste (2 horas no meio ácido e 6 horas no meio básico), em comparação com a amostra de cloridrato de metformina puro que atingiu 85% de dissolução em 8 horas de teste, o que demonstra que obtivemos uma liberação modificada das micropartículas atingindo um dos objetivos do trabalho.

A velocidade de liberação de fármacos pode ser influenciada pela combinação de diversos fatores, como características da matriz polimérica (espessura, porosidade, capacidade de intumescimento), localização do ativo no interior das partículas, tamanho das micropartículas, das propriedades físico-químicas do fármaco e do polímero (FROTA *et al.*, 2018; MARCOLONGO, 2003).

Uma explicação para a maior porcentagem de dissolução das amostras de estearato de metformina está principalmente relacionada com o resultado da eficiência de encapsulação dessas amostras, visto que as mesmas apresentaram uma maior quantidade de fármaco encapsulado, comparado com as amostras de adipato

de metformina, por exemplo, que teve o menor resultado de EE% e, conseqüentemente, um perfil de dissolução mais lento (FARAGO, 2007; YEO; PARK, 2004).

Outro fator seria a presença de poros nas amostras de Met(C18) e também nas de Met(C4), observadas nas imagens de MEV (item 5.3.3.3) destacados em vermelho, sendo a porosidade um dos fatores responsáveis por acelerar o processo de difusão do fármaco para o meio líquido e, por consequência, levar a um aumento da velocidade de dissolução (ROJAS *et al.*, 2011).

Esses resultados indicam que as micropartículas de estearato de metformina e succinato de metformina podem ser consideradas como estratégias promissoras para a elaboração de formas farmacêuticas de liberação modificada, especialmente em função dos valores obtidos para o rendimento, eficiência de encapsulação e no estudo de dissolução.

## 6. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi realizada a síntese dos sais de metformina a partir da forma básica da metformina, obtendo o adipato, estearato e succinato de metformina. Análises de caracterização, como FTIR, TGA e ponto de fusão foram realizadas a fim de identificar diferenças físicas e químicas desses sais, em comparação com o MetHCl. Verificou-se também a solubilidade em água desses sais, onde o Met(C18) apresentou a menor solubilidade em água, seguido do Met(C4), sendo este um resultado muito satisfatório, visto que um dos principais problemas do MetHCl é a sua alta solubilidade em água.

Além de apresentar a menor solubilidade em água, o Met(C18) também apresentou o melhor resultado de rendimento e eficiência de encapsulação, com uma EE% de 7,34% na dupla emulsão e 5,36% na emulsão simples, sendo este um aumento de 178% na dupla emulsão e 165% na emulsão simples, comparado com as micropartículas de MetHCl. Vale ressaltar também que, com os resultados da solubilidade em água dos sais em comparação com a EE%, podemos verificar que há uma relação direta, onde para este trabalho, a menor solubilidade em água resultou na melhor EE%.

Nos resultados de perfil de dissolução, tanto da dupla emulsão como emulsão simples, foi possível constatar que as micropartículas desenvolvidas no presente trabalho promoveram uma liberação modificada em comparação aos fármacos puros.

Comparando os resultados das micropartículas obtidas pela metodologia de dupla emulsão com as micropartículas de emulsão simples, é possível verificar resultados de EE% mais satisfatórios foram com as de dupla emulsão. Com isso, apesar da eficiência de encapsulação ter sido relativamente baixa, as estratégias adotadas, com seus respectivos resultados, forneceram informações importantes e relevantes para a continuidade deste desenvolvimento em trabalhos futuros.

Dessa forma, as micropartículas poliméricas de Met(C18) e Met(C4) (segundo melhor resultado de rendimento e EE%), podem ser consideradas como estratégias promissoras para a obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada contendo o ativo metformina.

- **Sugestão para trabalhos futuros**

Considerando-se os resultados atingidos, propõe-se a continuidade deste estudo, com os sais de estearato e/ou succinato de metformina, investindo em modificações da metodologia de produção de micropartículas poliméricas, a fim de

aumentar a EE% e posteriormente prover estudos aprofundados de liberação *in vitro* e *in vivo* e toxicidade destes sais.

Sugere-se a utilização de outras estratégias de produção de micropartículas referenciadas na literatura, como por exemplo, alterações nas concentrações de tensoativos utilizadas; substituição da fase aquosa externa para uma solução hidroetanólica ou etanólica, na qual o fármaco esteja menos solúvel, dentre outras estratégias (FARAGO, 2010).

## 7. REFERÊNCIAS

- ALVES, A. et al. **Introdução ao Laboratório de Química**. 2016. Departamento de Química. Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais - MG.
- ANSEL, H.C.; ALLEN, L.V.; POPOVICH, N. G. Vantagens das Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada sobre as Formas Convencionais. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª Edição. v. 66, p. 37-39, 2013.
- ANTUNES, E. C. E. DA S. **Recuperação de ácido succínico através de extração líquido-líquido usando contactor de membrana**. 2018. 100 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ.
- ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. DOS S.; PORTO DA CRUZ, T. R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509–518, 2000.
- BANGS LABORATORIES, I. TechNote 202: Microsphere Aggregation. p. 1–3, 2013.
- BEAGLEY, J. et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p. 150–160, 2014.
- BEVILAQUA, D. B. Produção Biotecnológica De Ácido Succínico a Partir De Casca De Arroz. p. 124, 2013.
- BRASILEIRA, F. **Farmacopeia Brasileira**. p.1-112, v. 1, 2019.
- BRAY, G. A. et al. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 4, p. 731–737, 2012.
- CAMPOS, A.C.; IBGE: pelo menos uma doença crônica afetou 52% dos adultos em 2019. **Agência Brasil**, 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-11/ibge-pelo-menos-uma-doenca-cronica-afetou-52-dos-adultos-em-2019>. Último acesso em: 12 de outubro de 2021.
- CAO, J. et al. The preparation of the sustained release metformin hydrochloride microcapsules by the Wurster fluidized bed. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 4, p. 779–784, 2014.
- CARLA REGINA FERREIRA. **Obtenção de superfície super-hidrofóbica a partir de nanocompósitos de ps e eps com nanopartículas de ZnO modificadas**. 2017. 90 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) - Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais - CEFET-MG.
- CAROLINE DA SILVA SEVENINE, R. R. B. Estudo do perfil de dissolução da metformina de referência e similar de referencia y de un similar. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 50, n. 3, p. 1–13, 2016.
- CASTRO, L. S. DE. **Síntese e Caracterização de Copolímero de Uréia e Ácido**



**Succínico**. 2014. 100 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Industrial) Universidade Federal da Bahia, Bahia - BA.

CHAFRAN, L. S. et al. Synthesis of poly(lactic acid) by heterogeneous acid catalysis from d,l-lactic acid. **Journal of Polymer Research**, v. 23, n. 6, 2016.

CHAIYASAT, P. et al. Preparation of Poly(l-lactic acid) Microencapsulated Vitamin e. **Energy Procedia**, v. 34, p. 656–663, 2013.

CRUZ, L. C. . et al. Desenvolvimento De Biofilmes De Amido Utilizando Como Plastificantes Diferentes Ácidos Carboxílicos. **21° CBECIMAT - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais**, n. 1, p. 6958–6965, 2014.

DAYA MANCER, ERIC ALLEMANN, K. D. Metformin hydrochloride microencapsulation by complex coacervation: Study of Size distribution and encapsulation yield using response surface methodology. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, n. doi: 10.1016/j.jddst.2018.03.015, 2018.

DE ASSIS GONSALVES, A. et al. Contextualizando reações ácido-base de acordo com a teoria protônica de brönsted-lowry usando comprimidos de propranolol e nimesulida. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1236–1241, 2013.

DELMOTE, J. et al. Emulsion based microencapsulation of proteins in poly(L-lactic acid) films and membranes for the controlled release of drugs. **Polymer Degradation and Stability**, v. 146, p. 24–33, 2017.

DIABETES, S. B. DE. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: <<http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2014-05/diretrizes-sbd-2014.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

DIABETES, T.; PROGRAM, P. Prevention or delay of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n. January, p. S44–S47, 2017.

ENGINEER, C.; PARIKH, J.; RAVAL, A. Review on Hydrolytic Degradation Behavior of Biodegradable Polymers from Controlled Drug Delivery System. v. 25, n. 2, p. 79–85, 2011.

FARAGO, P. V. **Desenvolvimento de sistemas poliméricos para a liberação modificada do Cloridrato de Metformina**. 2007. 195 f. Tese (Doutorado em Ciências) Universidade Federal do Paraná, Curitiba - PR.

FILIPA, R.; BARRA, G. **Microcápsulas com função biocida para o controle da bioincrustação Engenharia Química Júri**. 2015. 107 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) Técnico Lisboa, Portugal.

FREITAS, W. et al. Issues related to wind energy conversion systems. **International Journal of Energy Technology and Policy**, v. 3, n. 4, p. 313–323, 2005.

FROTA, H. B. M. et al. Preparação, Caracterização Físico-Química E Liberação Controlada De Micropartículas De Galactomanana Contendo Alantoína. **Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 544–549, 2018.

GARUD, N.; GARUD, A. Preparation and in-vitro evaluation of metformin microspheres using non-aqueous solvent evaporation technique. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 4, p. 577–583, 2012.

GENNER, E.; ALMEIDA, F. D. E. **Propriedades Vibracionais Do Ácido Esteárico e Palmítico**. 2014. 72 f. Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais da Amazônia) Universidade Federal do Oeste do Pará – UFOPA.

GLANZNER, A. L. A Formação de Sais no Desenvolvimento de Fármacos. **Revista Átomo**.p. 1–16, 2010.

GRAHAM, G. G. et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. **Clin Pharmacokinet**. v. 50, n. 2, p. 81–98, 2011.

GUNDOGDU, N.; CETIN, M. containing metformin HCl: Preparation and in vitro evaluation. **Pak. J. Pharm. Sci.**, p. 1923–1929, 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **International Diabetes Federation - Epidemiology & Research**. Disponível em: <<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>>.

JAHNO, V. D. **Síntese e Caracterização do Poli (L-ácido láctico) para uso como biomaterial**. 2005. 94 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) Universidade Federal do Rio Grando do Sul, Santa Maria - RS.

JANHVI DUREJA, RENU CHADHA, M.; KARAN, A. J. AND K. C. A Study Showcasing Crystal Medley of Metformin Free Base : Virtual and Experimental Insights. v. 2018, n. 1, p. 33–48, 2018.

JYOTHI, S. R. I. et al. International Journal of Pharma and Bio Sciences MICROENCAPSULATION : A REVIEW INVOLVED. v. 3, n. 1, p. 509–531, 2012.

KIBBE, A. Handbook of pharmaceutical excipients. 3 ed. Washington: **American Pharmaceutical Association**, 2000.

KIM, D. W.; PARK, J. B. Development and pharmaceutical approach for sustained-released metformin succinate tablets. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 30, n. December, p. 90–99, 2015.

KIM, S. W. US Patent for N,N-dimethyl imidodicarbonimidic diamide dicarboxylate, method for producing the same and pharmaceutical compositions comprising the same Patent (**Patent # 8,076,377 issued December 13, 2011**) - **Justia**, 2011.

KOPEC, K. T.; KOWALSKI, M. J. Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Files of the Einstein Medical Center Medical Toxicology Fellowship. **Journal of Medical Toxicology**, v. 9, n. 1, p. 61–66, 2013.

KRISHAN, B.; IQBAL, S. A. Mass , X-Ray Diffraction , and Kinetic ( TGA ) Studies of Cr ( III ) Complex with Metformin : An Oral Antidiabetic Drug. **Journal of Chemistry**. v. 2014; p. 1-11, 2014.

KUMAR, M. N. V. R. Nano and Microparticles as Controlled Drug Delivery Devices. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v. 3, n. 2, p. 234–258, 2000.

KURKURI, M.D. & AMINABHAVI, T.M. Poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid) sequential interpenetrating network pH-sensitive microspheres for the delivery of

diclofenac sodium to the intestine. **Journal of Controlled Release** v.96, n.1, p.9-20, 2004.

LALAU, J. D.; RACE, J. M. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 2, n. 3, p. 131–137, 2000.

LANGMAIER, J. et al. Extreme Basicity of Biguanide Drugs in Aqueous Solutions: Ion Transfer Voltammetry and DFT Calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 120, n. 37, p. 7344–7350, 2016.

LESBANI, A. et al. Production of Adipic Acid from Mixtures of Cyclohexanol-Cyclohexanone using Polyoxometalate Catalysts. **Makara Journal of Science**, v. 19, n. 2, 2015.

LI GONGA, SRIJIB GOSWAMIC, KATHLEEN M. GIACOMINIC, RUSS B. ALTMANA, B, AND T. E. K. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Pharmacogenet Genomics**. v. 22, n. 11, p. 820–827, 2013.

LIMA, R. S. C. **Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos: quitosana / insulina**. 2010. 112 f. Tese (Engenharia de Processos) Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265–278, 2004.

LINDSTRÖM, J. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. **Lancet**, v. 368, n. 9548, p. 1673–1679, 2006.

LOCA, D. et al. Microencapsulation of mildronate in biodegradable and non-biodegradable polymers. **Journal of Microencapsulation**, v. 31, n. 3, p. 246–253, 2014.

LOPES, C. M. et al. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, 2005.

LUTRELL, W.E.; KLAASSEN, G. R. Adipic Acid. **Journal of Chemical Health & Safety**. v. 11, n. 2, p. 97–100, 2005.

MAJI, R. et al. Ethyl Cellulose Microparticles Containing Metformin HCl by Emulsification-Solvent Evaporation Technique: Effect of Formulation Variables. **ISRN Polymer Science**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

MANADAS, R.; EUGÉNIA, M.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, 2002.

MARIA, P.; COSTA, A. **ANÁLISE VOLÚMETRICA – Apostila dos Experimentos**. Universidade Federal de Juíz de Fora. p. 1–28, 2012.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 127 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de São Paulo, SP.

MARQUES, J. V. S. **Metformina: Utilizações para além da diabetes**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa, Porto.

MARTINS, E. et al. Metformina : Uma Revisão Da Literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355–362, 2015.

MATTÉ, G. M.; DA ROSA, S. a Tecnologia Da Microencapsulação Através Das Microesferas De Quitosana. **Revista Iberoamericana de Polímeros Volumen Iberoam. Polim**, v. 14, n. 145, p. 206–218, 2013.

MAZUR, L. P. **Preparação e caracterização de nanocompósitos de Poli(L-ácido láctico) e diferentes argilas organofílicas**. 2012. 133 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos) Universidade da Região de Joinville, Joinville – SC.

MENDES, W. T. DO N.; ROA, J. P. B.; SANTOS FILHO, E. DOS. Preparação e caracterização de materiais Absorventes a base de glicerina e caulim de Carai - Minas Gerais - Brasil. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 25, n. 3, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE-MS, A. N. DE V. S.-A. Farmacopeia Brasileira, 6ª edição. **Farmacopeia Brasileira, 6ª edição**, v. 1, p. 60–69, 72–85, 2019.

MITTAL, N. **An injectable thermosensitive biodegradable hydrogel embedded with snap containing PLLA microparticles for sustained nitric oxide ( no ) delivery for**. 2018. 123 f. Dissertação (Engenharia Biomédica) Michigan Technological University.

MOMOH, M. A. et al. In vitro evaluation of PEGylated-mucin matrix as carrier for oral delivery of metformin hydrochloride. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 7, p. 1039–1045, 2014.

MOMOH, M. A. et al. Sustained release formulation of metformin-solid dispersion based on gelucire 50 / 13- PEG4000 : an in vitro study. **International Journal of Drug Delivery**, v. 9, p. 52–70, 2017.

MORIS, V. A. DA S. **Fluidodinâmica E Secagem Do Ácido Adípico Em Leito Vibrofluidizado**. 2002. 223 f. Tese (Engenharia Química), Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

MOTTA, A. C. Síntese , Caracterização e Degradação “ in vitro ” do Poli ( L-ácido láctico ). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 16, n. 1, p. 26–32, 2006.

MOURA, D. M. **Absorção de Fármacos**. Disponível em: <https://medpri.me/upload/texto/texto-aula-1039.html>. Acesso em : 24 de outubro de 2020.

MÜLLER, J. et al. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). **Biochemical Pharmacology**, v. 70, n. 12, p. 1851–1860, 2005.

MUSYANOVYCH, A. et al. Preparation of biodegradable polymer nanoparticles by

miniemulsion technique and their cell interactions. **Macromolecular Bioscience**, v. 8, n. 2, p. 127–139, 2008.

NCBI. **PubChem Compound**. Disponível em <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em 24 de outubro de 2020.

NGHIEM, N. P.; KLEFF, S.; SCHWEGMANN, S. Succinic acid: Technology development and commercialization. **Fermentation**, v. 3, n. 2, p. 1–14, 2017.

OLIVEIRA, C. DE J. **Avaliação comparativa do efeito dos ácido graxos oléico, palmítico e esteárico sobre biomarcadores do processo aterosclerótico**. 2016. 150 f. Tese (Ciências dos Alimentos), Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

OLIVEIRA, E. G. DE. **Micropartículas de Poli (Ácido Láctico)/Poloxâmero obtidos por spray drying para liberação modificada de Metotrexato**. 2013. 109 f. Dissertação (Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN.

OLIVEIRA, J. E. P. DE; JÚNIOR, R. M. M.; VENCIO, S. **Diretrizes 2017-2018**.

Disponível em:

<<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 22 de outubro de 2020.

ORGANIZATION, W. H. et al. **Global Report on Diabetes**. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457072%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4960830%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457072%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4960830%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)>. Acesso em: 18 julho de 2018.

ORGANIZATION, W. H. et al. **Global Report on Diabetes**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>. Acesso em: 12 de outubro de 2021.

PATERAKI, C. et al. Actinobacillus succinogenes: Advances on succinic acid production and prospects for development of integrated biorefineries. **Biochemical Engineering Journal**, v. 112, p. 285–303, 2016.

PATEL, H. V. Research Article Formulation and Evaluation of Metformin Hydrochloride Microparticles By Emulsion Solvent Evaporation Technique. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 3, n. 2, p. 125–130, 2013.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: Sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 4, p. 491–502, 2007.

PIMENTEL, I. Taxa de incidência de diabetes cresceu 61,8% nos últimos 10 anos. **Portal FIOCRUZ**, 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br>. Último acesso em 09 de agosto de 2021.

RAMUKUTTY S, J. R. AND R. E. Mechanical and Thermal Kinetic Parameters of Metformin Hydrochloride Crystals. **Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 36–40, 2014.

RITZHAUPT, G.; DEVLIN, J. P. Infrared spectra of nitric and hydrochloric acid hydrate thin films. **Journal of Physical Chemistry**, v. 95, n. 1, p. 90–95, 1991.

RODRIGUES, N. V. S. et al. Analysis of seized cocaine samples by using chemometric methods and FTIR spectroscopy. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 3, p. 507–517, 2013.

ROJAS, T. P. J. et al. Formulation of a modified release metformin.HCl matrix tablet: Influence of some hydrophilic polymers on release rate and in-vitro evaluation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 3, p. 483–494, 2011.

SACZEWSKI, F.; BALEWSKI, Ł. Biological activities of guanidine compounds, 2008-2012 update. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 23, n. 8, p. 965–995, 2013.

SALPETER SR, GREYBER E, PASTERNAK GA, S. E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). **Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group**, n. 4, 2010.

SÁNCHEZ-LARA, E. et al. Decavanadate salts of Cytosine and Metformin: A combined experimental-theoretical study of potential metallodrugs against Diabetes and cancer. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, n. SEP, p. 1–18, 2018.

SANTOMAURO JÚN, A. C. et al. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 120–125, fev. 2008.

SANTOS, C. G. et al. Uso de blendas poliméricas em nano e microencapsulação. **Disciplinarum Scientia. Série: Naturais e Tecnológicas, Santa Maria**, v. 16, n. 2, p. 311–323, 2015.

SAPPIDI, S. et al. Preparation and characterization of ethyl cellulose microspheres encapsulating metformin hydrochloride and glipizide. **Der Pharmacia Lettre**, v. 6, n. 4, p. 213–226, 2014.

SBEM, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Número de Diabetes no mundo**. 2021. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-mundo/>. Acesso em: 12 de outubro de 2021.

SCOTT, T.; NAQWI, A. Pharmaceutical salts : Theory , use in solid dosage forms and in situ preparation in an aerosol. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 6, p. 722–734, 2016.

SERAJUDDIN, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 603–616, 2007.

SHARIATINIA, Z.; ZAHRAEE, Z. Journal of Colloid and Interface Science Controlled release of metformin from chitosan – based nanocomposite films containing mesoporous MCM-41 nanoparticles as novel drug delivery systems. **Journal of Colloid And Interface Science**, v. 501, p. 60–76, 2017.

SILVA, T. S. DA. **Desenvolvimento de Micropartículas de PLLA – Poli (L-Ácido Láctico) para Encapsulação do Cloridrato de Metformina**. 2015. 51 f. Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE, 2015.

SILVA, T. S.; *et al.* Metformin hydrochloride sustained release biopolymeric system composed by PLLA-CMC microparticles. **Wiley Online Library**, v.138, Edição 33, 2021.

SILVERSTEIN R.M., WEBSTER F.X., K. D. **Spectrometric Identification of Organic Compunds**. 7<sup>o</sup> Edição ed., 2005.

SKOOG, E. *et al.* Biobased adipic acid – The challenge of developing the production host. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 8, p. 2248–2263, 2018.

SONG, H.; LEE, S. Y. Production of succinic acid by bacterial fermentation. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 39, n. 3, p. 352–361, 2006.

SUAVE, J. . *et al.* Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Revista Saúde e Ambiente / Health and Environment Journal**, v. 7, n. 2, p. 12–20, 2006.

SUSSUCHI, E. M.; MACHADO, S. M. F.; MORAES, V. R. DE S. **Titulação Ácido-Base**. n. 7, p. 1–5, 2005.

SZABÓ, T. *et al.* Self-healing microcapsules and slow release microspheres in paints. **Progress in Organic Coatings**, v. 72, n. 1–2, p. 52–57, 2011.

TOGASHI, C. K. *et al.* Composição em ácidos graxos dos tecidos de frangos de corte alimentados com subprodutos de maracujá. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, n. 6 suppl, p. 2063–2068, 2007.

TUCKER, G. T. *et al.* Metformin Kinetics In Healthy Subjects And In Patients With Diabetes Mellitus. **Br. J. clin. Pharmac.** v.12 p. 1–12, 2006.

**Ácido esteárico**. Unidad de Informática Del Instituto de Química, UNIIQUIM, 2015. Disponível em: <https://uniquim.iquimica.unam.mx/compuesto-item/acido-estearico/>. Último acesso em: 17 de outubro de 2020.

VALENZUELA, A.; DELPLANQUE, B.; TAVELLA, M. Stearic acid: A possible substitute for trans fatty acids from industrial origin. **Grasas y Aceites**, v. 62, n. 2, p. 131–138, 2011.

VENKATESWARA RAO, S., DIVYA, K. AND PADMALATHA, K. Comparative In Vitro Studies And Bioequivalence Assessment Of Some Commercially Available Metformin Hydrochloride Tablets In Vijayawada. **International Journal of Development Research**, v. 07, n. 11, p. 16534–16540, 2017.

VIDAK, A.; ŠAPIĆ, I. M.; DANANIĆ, V. Cation- $\pi$  interaction of N,N-Dimethyltryptamine in hydrochloric acid solution characteristic to gastric acid. **Integrative Molecular Medicine**, v. 2, n. 5, 2015.

VLAB. Vidrarias de Laboratório, 2012. Disponível em: <http://www.vidrariadelaboratorio.com.br/>. Último acesso em: 17 de outubro de 2020.

VIOLLET, B.; FORETZ, M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. **Annales d'Endocrinologie**, v. 74, n. 2, p. 123–129, 2013.

YE, Q. et al. Bio-based films with improved water resistance derived from soy protein isolate and stearic acid via bioconjugation. **Journal of Cleaner Production**, v. 214, p. 125–131, 2019.

YEO, Y.; PARK, K. Control of Encapsulation Efficiency and Initial Burst in Polymeric Microparticle Systems. **Archives of pharmacal research**, v. 27, n. 1, p. 1–12, 2004.  
ZHOU, Y. et al. PLLA microcapsules combined with silver nanoparticles and chlorhexidine acetate showing improved antibacterial effect. **Materials Science and Engineering C**, v. 78, p. 349–353, 2017.

ZHOU, M.; XIA, L.; WANG, J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 35, n. 10, p. 1956–1962, 2007.

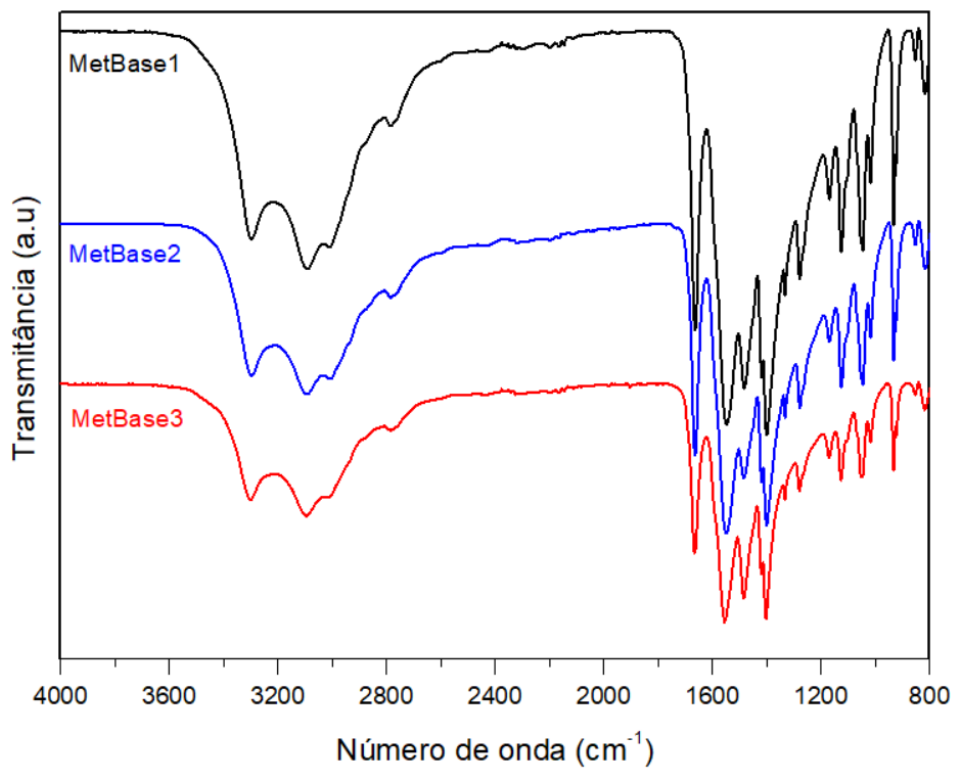
UNITED STATES PHARMACOPEIA. 28ed. Rochville: United States Pharmacopeial Convention, 2005.



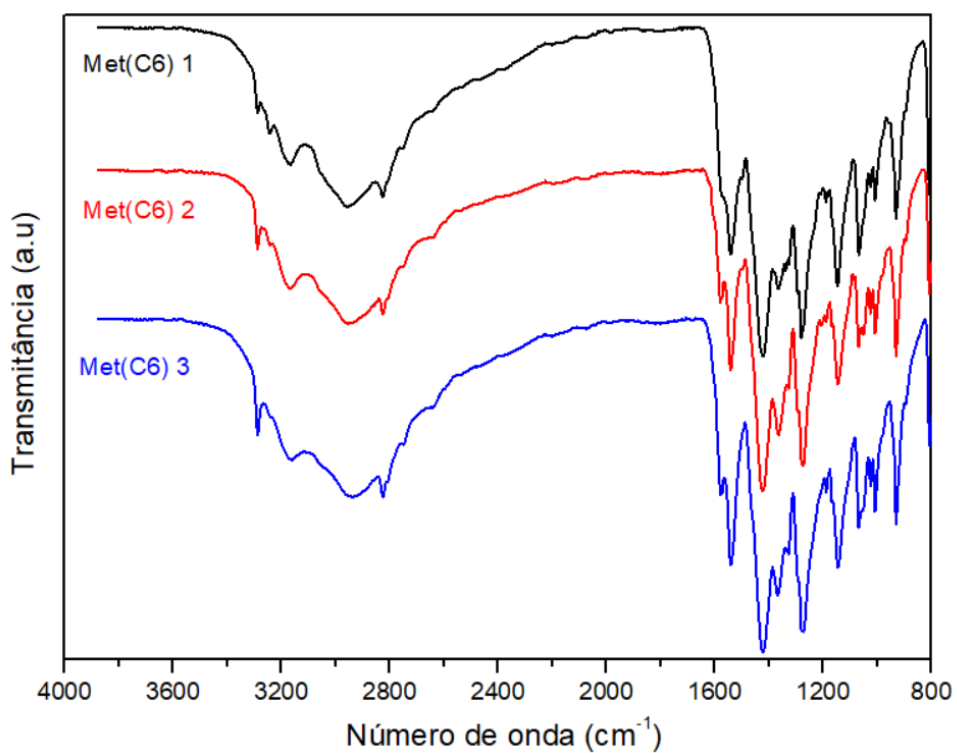
## APÊNDICE A – RESULTADOS DE CARACTERIZAÇÃO

### Resultados de FTIR

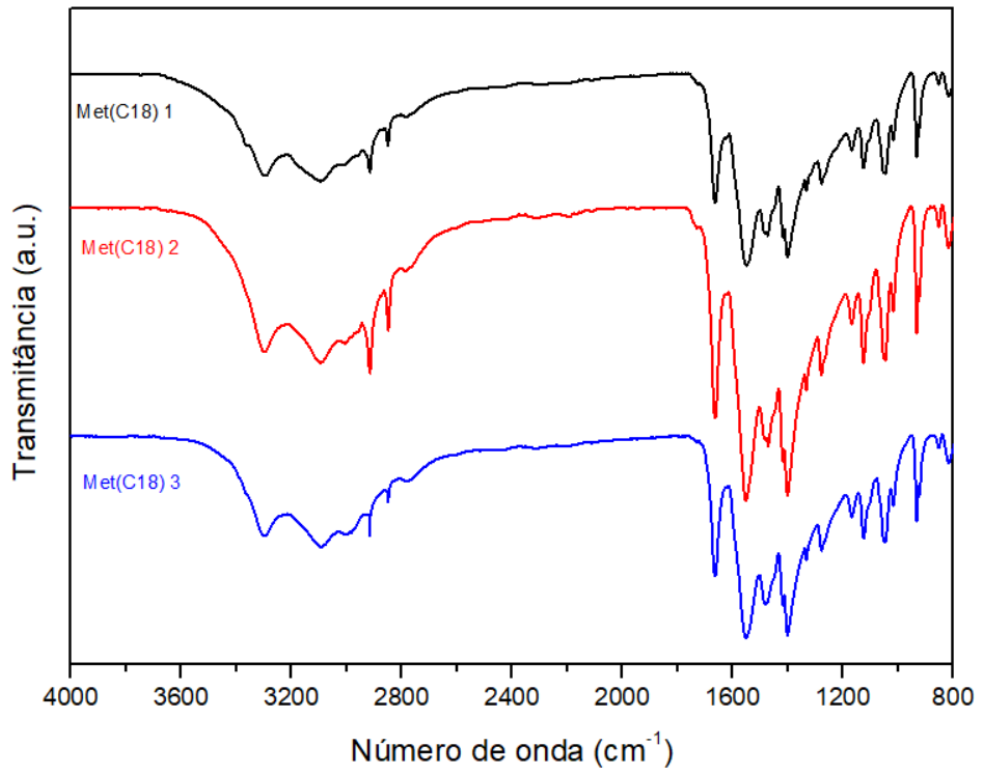
MetBase



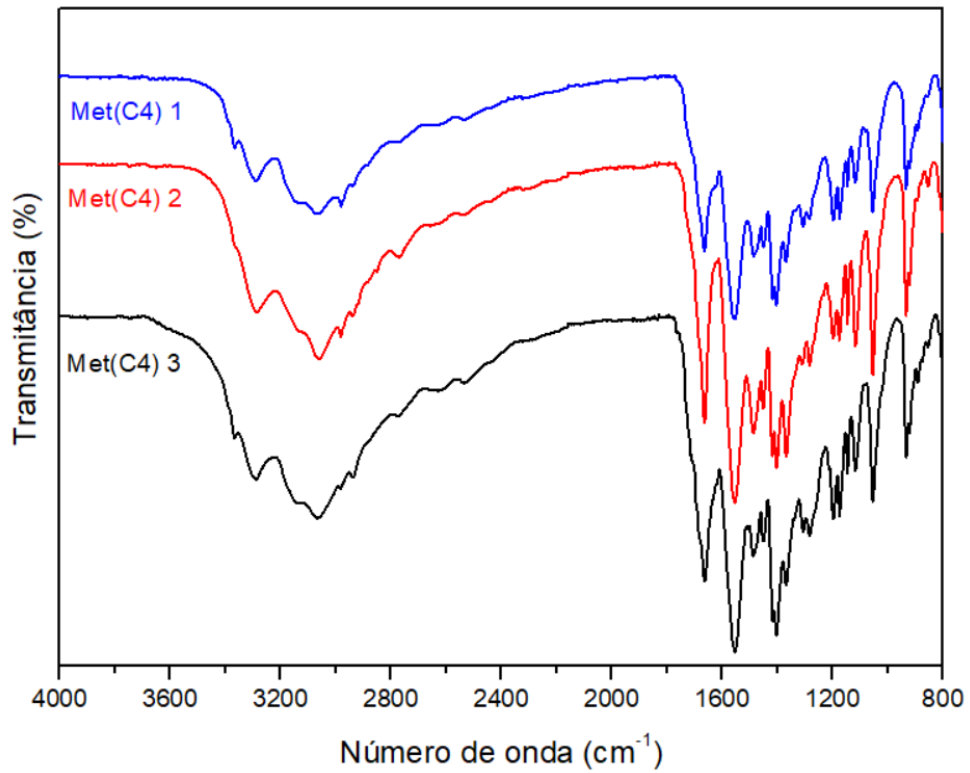
Adipato de Metformina



### Estearato de metformina

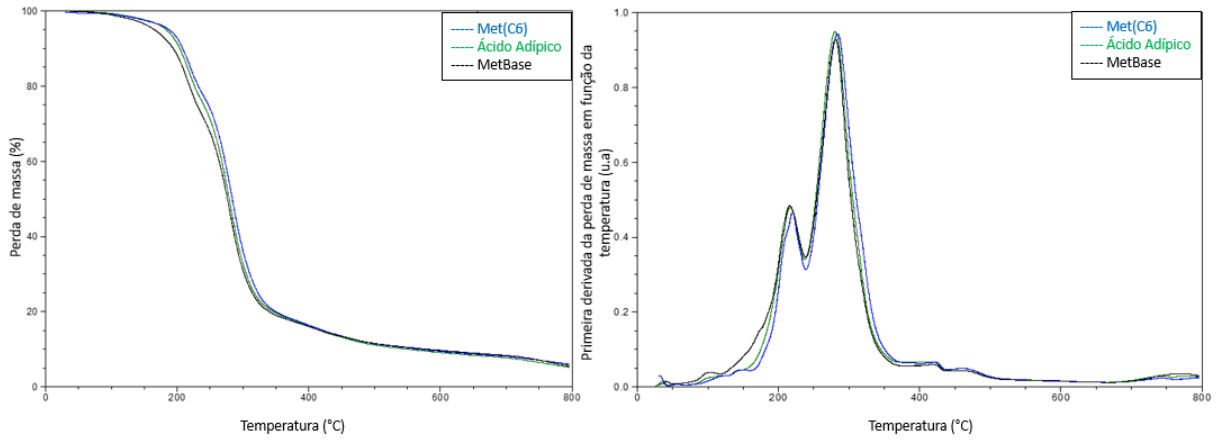


### Succinato de Metformina

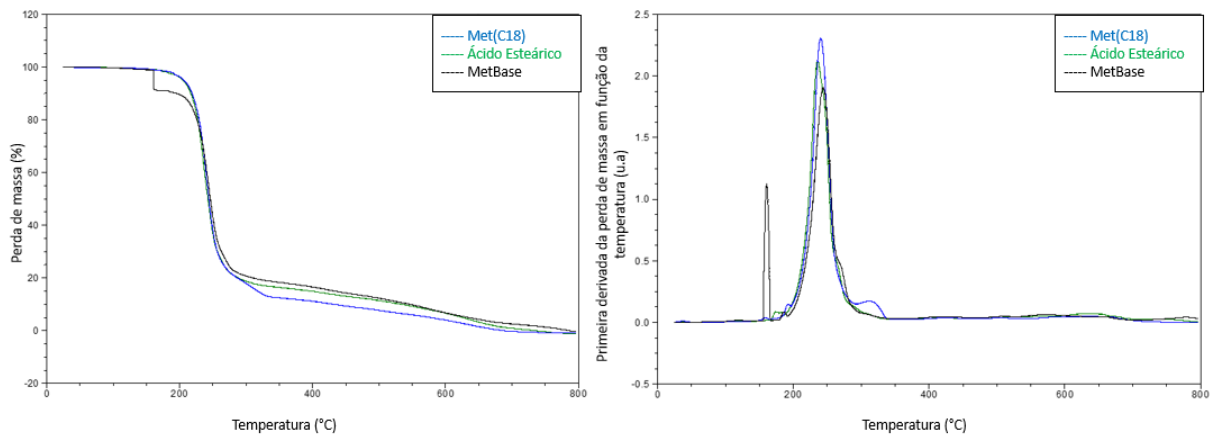


## Resultados de TGA

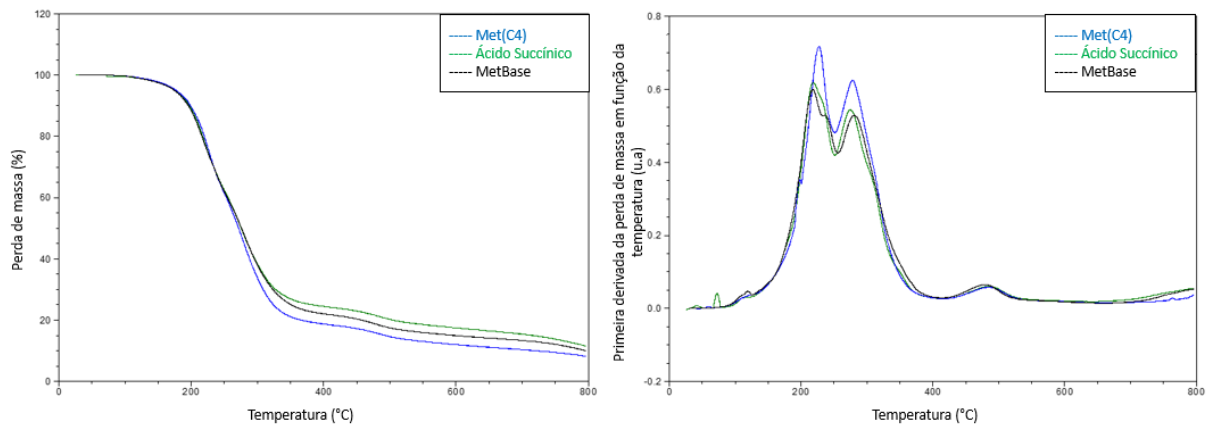
### Adipato de metformina



### Estearato de metformina



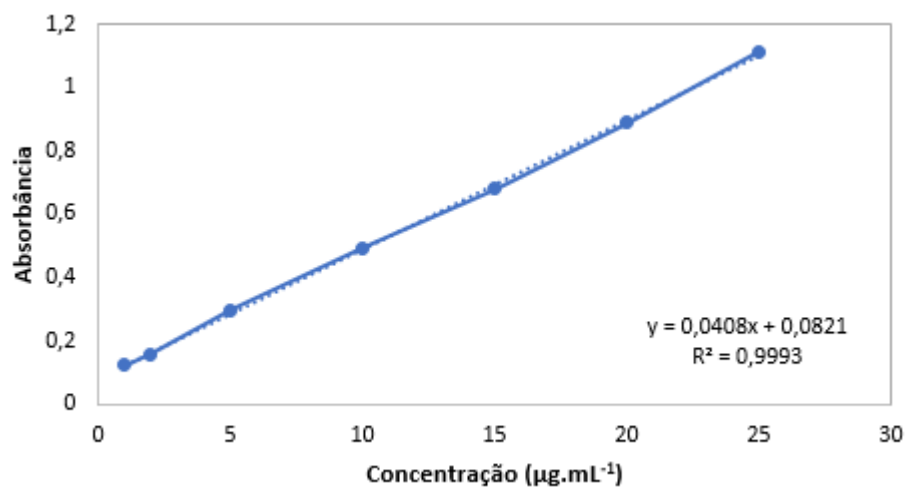
### Succinato de metformina



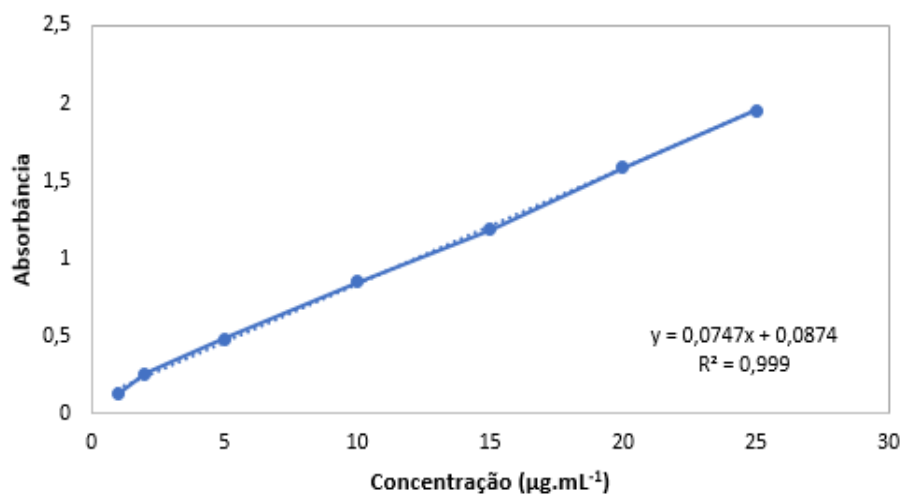
## APÊNDICE B – RESULTADOS DE TEOR DO ATIVO ENCAPSULADO

### Curvas de calibração

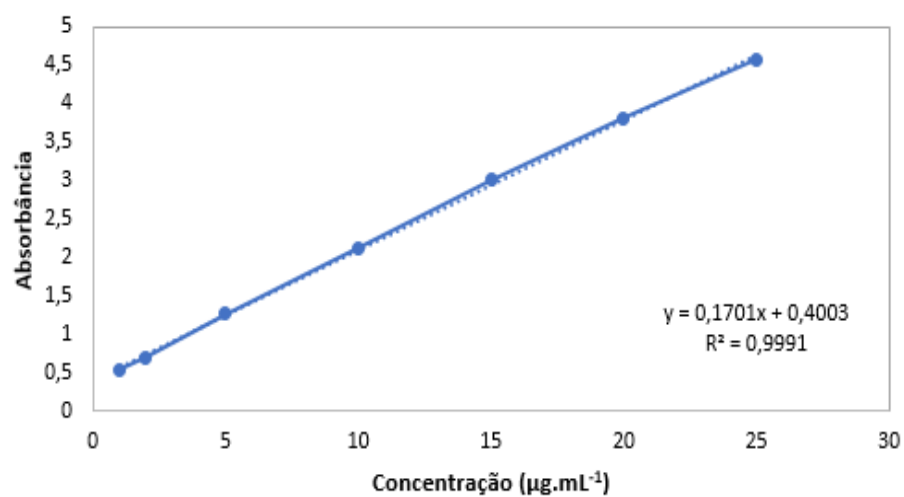
Adipato de metformina



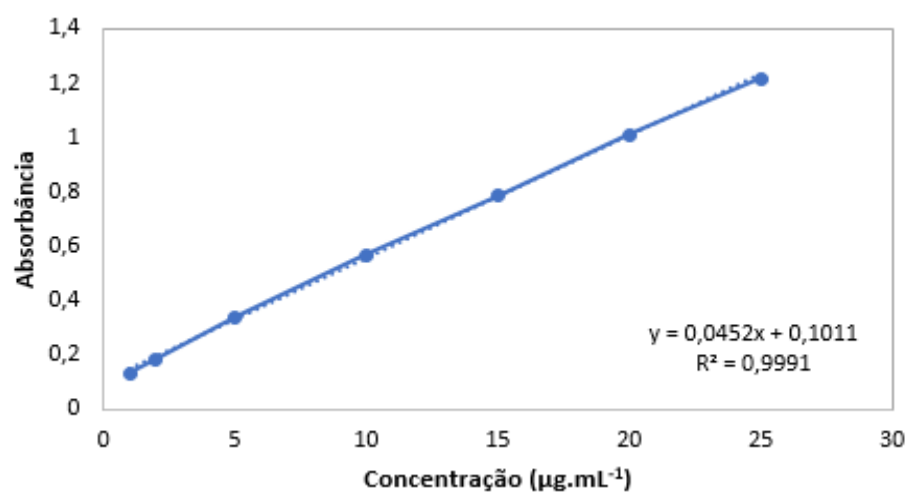
Cloridrato de metformina



Estearato de metformina



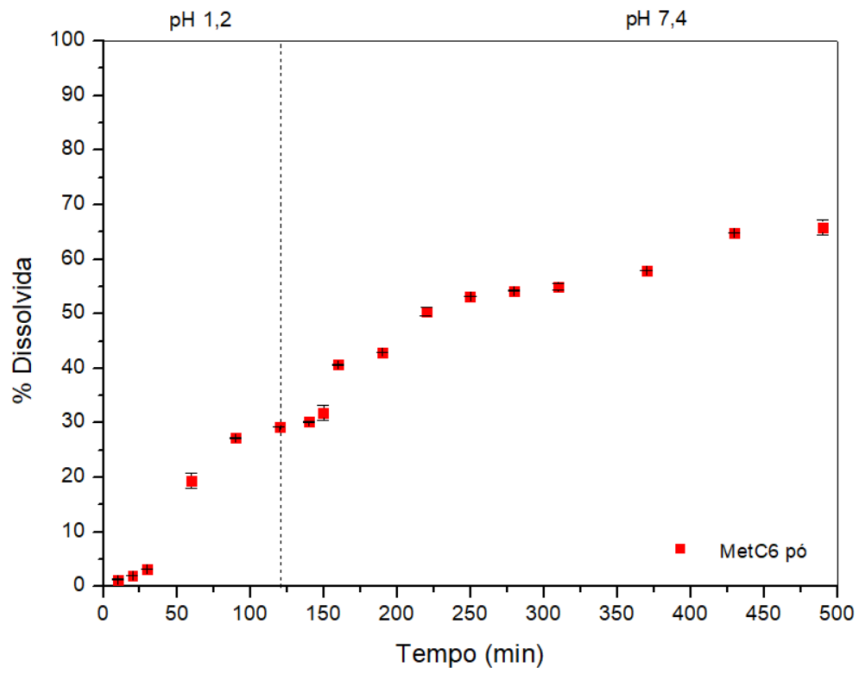
Succinato de metformina



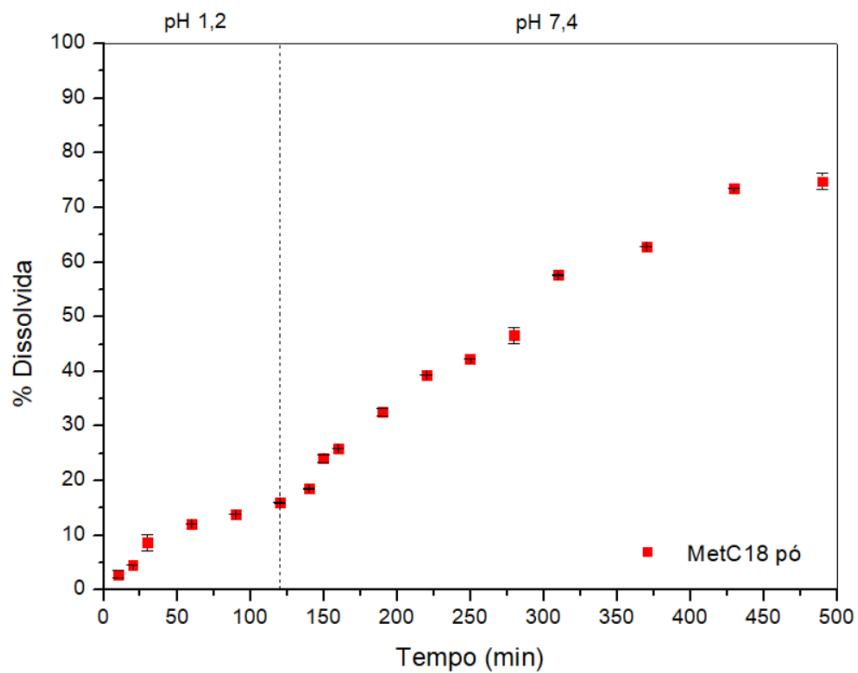
## APÊNDICE C – RESULTADOS DE DISSOLUÇÃO FÁRMACO PURO

### Gráfico perfil de dissolução

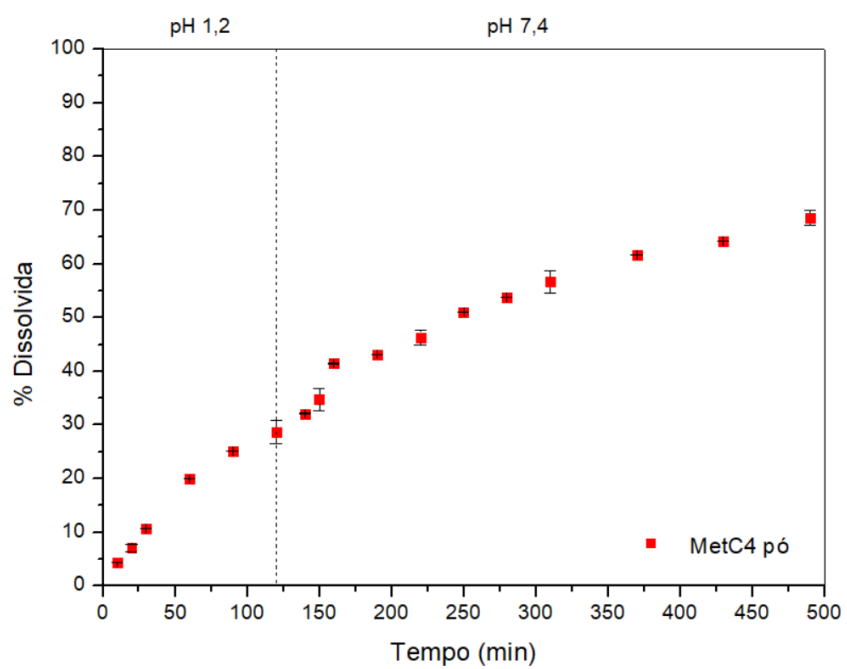
Adipato de Metformina



Estearato de Metformina



# Succinato de Metformina



## Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo a Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) a disponibilizar em ambiente digital institucional, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/IBICT) e/ou outras bases de dados científicas, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data 13/11/2021.

1. Identificação do material bibliográfico:    ( ) Tese    ( X ) Dissertação    ( ) Relatório Técnico

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Autor: Juliana Gruenwaldt Maia Aurélio

Orientador: André Lourenço Nogueira                      Coorientador: Denise Abatti Kasper Silva

Data de Defesa: 27/09/2021

Título: AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS SAIS DE METFORMINA NO DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA BIOPOLIMÉRICO DE LIBERAÇÃO MODIFICADA A BASE DE PLLA

Instituição de Defesa: Univiersidade da Região de Joinville - UNIVILLE

3. Informação de acesso ao documento:

Pode ser liberado para publicação integral ( X ) Sim                      ( ) Não

Havendo concordância com a publicação eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese, dissertação ou relatório técnico.

Juliana J. Maia Aurélio  
Assinatura do autor

Joinville, 13 de novembro de 2021  
Local/Data