

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**

**Programa De Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**

**Lays Fernanda Nunes Dourado**

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
SINVASTATINA A PARTIR DE POLI (3-HIDROXIBUTIRATO)**

Diamantina - MG

2016



**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
SINVASTATINA A PARTIR DE POLI (3-HIDROXIBUTIRATO)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador Prof. Dr. Juan Pedro Bretas Roa

Coorientador Prof. Dr. Álvaro Dutra de Carvalho Júnior



Ficha Catalográfica – Serviço de Bibliotecas/UFVJM  
Bibliotecário Anderson César de Oliveira Silva, CRB6 – 2618.

D739p

Dourado, Lays Fernanda Nunes

Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de sinvastatina a partir de poli (3-hidroxi-butarato) / Lays Fernanda Nunes Dourado. – Diamantina, 2016.

115p. : il.

Orientador: Juan Pedro Bretas Roa

Coorientador: Álvaro Dutra de Carvalho Júnior

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

1. Polidroxibutarato. 2. Polipropilenoglicol. 3. Sinvastatina.  
4. Liberação controlada de fármacos. I. Título II. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

**CDD 615**

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).





Lays Fernanda Nunes Dourado

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE SINVASTATINA A PARTIR DE POLI  
(3-HIDROXIBUTIRATO)**

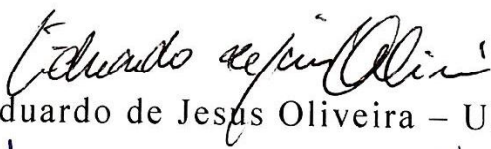
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas nível de Mestrado, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Juan Pedro Bretas Roa


Coorientador: Prof. Dr. Álvaro Dutra de Carvalho Júnior

Data da aprovação .15./07./2016.

  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Santiago de Oliveira Patrício – CEFET-MG

  
Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira – UFVJM

  
Prof. Dr. Álvaro Dutra de Carvalho Júnior – UFVJM

  
Prof. Dr. Juan Pedro Bretas Roa – UFVJM





Aos meus pais, por me ensinarem  
que o conhecimento é o presente  
mais valioso que eles poderiam me  
proporcionar.



## AGRADECIMENTOS

Um trabalho só se torna verdadeiramente belo quando este é realizado em conjunto. Desta forma, agradeço ao Pai Celestial por colocar em meu caminho pessoas tão especiais que estiveram ao meu lado para concretização de mais uma etapa.

Aos meus pais, fonte de toda inspiração pela busca do conhecimento, agradeço pelo amor, apoio incondicional e por nunca deixarem de acreditar na minha capacidade.

Aos meus irmãos, Igor, Lara e Maria Fernanda, pela compreensão das inúmeras ausências e pela torcida por cada experimento finalizado.

Ao Túlio, pelo carinho, parceria, paciência, auxílio e por nunca me deixar desanimar quando algum obstáculo surgia e sua família por me dar força para lutar pelos meus objetivos.

À Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por oferecer meios para desenvolver meu trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Juan Pedro Bretas Roa, por ter me recebido tão bem em seu laboratório e pela confiança de me deixar livre para desenvolver e avançar neste trabalho. Agradeço também por ter me ensinado tanto sobre polímeros, mais principalmente por ter me instruído que tranquilidade e leveza também podem estar presentes na pesquisa científica.

Ao meu Coorientador Prof. Dr. Álvaro Dutra de Carvalho Júnior, por sempre me desafiar e incentivar a desenvolver este trabalho. Pelo auxílio nas horas mais difíceis e por desenvolver em mim afinidade por uma nova área. Seus ensinamentos foram sim, fundamentais pela profissional que me torno hoje.

Ao meu colaborador Prof. Dr. Amauri Pierucci, por sua disponibilidade e dedicação, estas serão sempre grandes inspirações para mim. Sem seu auxílio nos experimentos este trabalho jamais seria completo.

Aos professores do mestrado pelo aprendizado compartilhado, em especial ao professor Guilherme, por se fazer sempre presente e pelos inúmeros amparos.

Aos professores da banca que gentilmente aceitaram estar presentes e contribuir para a avaliação do trabalho.

Aos técnicos Teles, Kelly, Livia, pela companhia e pelos auxílios na realização dos experimentos.

A Patrícia pela doação dos anestésicos.

Aos colegas do mestrado pela partilha de conhecimento.

Aos meus amigos Cláudio, Dalila, Isabella, Letícia e Laura além do auxílio técnico, cada um a sua maneira, teve papel essencial para que este trabalho fosse possível.

Aos alunos de iniciação científica pela companhia e auxílio nos laboratórios.

A Viviane, pela doação dos fármacos utilizados no estudo e pela amizade.

A equipe do CITEC, que sempre me recebe tão bem.

Ao Instituto Federal de Minas Gerais Campus Ouro preto, e ao professor Daniel Roa pela receptividade e pela análise de microscopia.

*A persistência é o caminho do êxito”.*

Charles Chaplin



## Resumo

Na indústria farmacêutica, os polímeros são capazes de desempenhar a função de matriz para liberação controlada de fármacos. Isto tem como vantagem a minimização dos efeitos adversos dos medicamentos e a otimização do tratamento. Entre os polímeros utilizados para tal finalidade, tem-se o poli(3-hidroxi-butilato) (PHB) conhecido por sua origem natural, um material que se degrada a produtos não tóxicos para o organismo, o que garante o seu emprego como biomaterial. Quando utilizado em associação a outros polímeros, são denominados Blendas, essas misturas modificam as características físico-químicas dos polímeros para serem empregados em finalidades diversas. Desta forma este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma matriz polimérica capaz de ser utilizada para liberação controlada de fármacos. Para tal, foram produzidas duas membranas diferentes uma de PHB e outra de Blenda Poli (3-hidroxi-butilato)/Polipropilenoglicol, PHB/PPG (90:10), com concentrações diferentes de fármaco, contendo 5% e 25% em massa. O fármaco modelo foi a Sinvastatina. Estes dispositivos foram produzidos por dissolução seguida de evaporação do solvente, formando filmes de 0,5 mm de diâmetro que foram analisados quanto a sua degradação *in vitro* e *in vivo*, em implantes subcutâneos. Os materiais foram analisados utilizando espectroscopia na região do infravermelho, termogravimetria, microscopia eletrônica de varredura e por testes histológicos. Os filmes à base de PHB, apresentaram degradação *in vitro* e *in vivo* mais lenta quando comparados às blendas, no entanto em ambos os casos, os materiais que continham maior percentual de Sinvastatina apresentaram maior degradação e liberação do fármaco. As lâminas histológicas revelam a presença do tecido em torno dos dispositivos e ausência de inflamação o que comprova a biocompatibilidade dos materiais estudados.

Palavras-chave: Poli (3-hidroxi-butilato). Polipropilenoglicol. Sinvastatina. Liberação controlada de fármacos.



## Abstract

In the pharmaceutical industry, the polymers are able to drive the controlled release of drugs. It brings the advantage of minimizing adverse effects of medicines and optimization of treatment. Among the polymers used for this purpose the poly(3-hydroxybutyrate) has known for their natural origin, its degradation to non-toxic effects to the life tissue which ensures their use as subcutaneous implants. A blend is a mixture of different polymers, these mixtures are able to modify the physicochemical characteristics of the polymers for several uses. This study aimed to develop a polymer matrix can be used as a way for controlled release of drugs. For this purpose, two different membranes were produced, the PHB and a Poly(3-hydroxybutyrate)/Polypropylene glycol blends, PHB/PPG (90:10), with different concentrations of drug with 5% and another 25%. The simvastatin was chosen as a model. These devices were manufactured by casting to form films of 0.5 mm diameter that were analyzed for *in vitro* and *in vivo* degradation tests using subcutaneous implants. The materials were analyzed using infrared spectroscopy, thermogravimetric analysis, scanning electron microscopy and histological tests. The films based on PHB presented a slower degradation *in vitro* and *in vivo* degradation tests when compared to the blends, however in both cases those materials containing a higher percentage of simvastatin has shown the higher degradation and release of the drug. The histological sections showed a tissue colonization and absence of inflammation which demonstrates the biocompatibility of the implants.

Keywords: Poly(3-hydroxybutyrate). Polypropylene glycol. Simvastatin. Controlled release of drugs