

# SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGA OBTIDO VIA RADIAÇÃO IONIZANTE PELA COPOLIMERIZAÇÃO DO N,N-DIMETILACRILAMIDA COM 4-ACRILÓILOXIACETANILIDA

Flavia Martellini\*, Álvaro A.A. de Queiroz\*\*\*, Paolo Rodighiero\*\*, Olga Z. Higa\*

\*Coordenadoria de Bioengenharia - IPEN/CNEN - SP

Caixa Postal 11049

05422-970 - SP - Brasil

\*\*Universidade de Padova - Instituto de Ciências Farmacêuticas

\*\*\*Escola Federal de Itajubá - EFEI

Caixa Postal 50

37500 -000 - MG - Brasil

## ABSTRACT

Radiation induced polymerization has been used in biomaterials used in systems such as drug delivery (DDS). This work describes the copolymerization of the monomers by gamma rays N,N-dimethylacrylamide (DMAA) and acryloyloxy-acetanilide (AOA) for the immobilization of paracetamol, an analgesic and antithermic drug. Dimethylformamide solutions were used in two concentrations of DMAA and AOA ( $F_{\text{DMAA/AOA}} = 0,85/0,15$  e  $0,70/0,30$ , where F = molar fraction in the monomer feed). The samples were irradiated in the dose range of 30 - 800 Gy. The copolymer poly(DMAA-co-AOA) characterization was carried out by FTIR and  $^1\text{H}$  RMN. The hydrolysis was studied considering the formation of sodium salts of 4-hydroxyacetanilide at different times of treatment using colorimetric assay.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos 20 anos aumentou muito o interesse pela preparação de sistemas macromoleculares conhecidos como drogas poliméricas ou drogas ligadas a polímeros com potencial clínico [1,2]. Os sistemas poliméricos com atividade farmacológica podem apresentar uma estrutura química bastante variada. Existem duas concepções diferentes: uma com compostos farmacologicamente ativos ligados fisicamente às matrizes poliméricas de natureza hidrofílica ou hidrofóbica, onde a liberação do fármaco ocorre por simples difusão através da matriz polimérica intumescida, e outra, onde o princípio farmacologicamente ativo está ligado quimicamente à própria macromolécula.

Normalmente os sistemas poliméricos são obtidos pela decomposição térmica de iniciadores químicos, o que constitui um fator agravante quando o material destina-se à aplicação médica. Neste caso, a simples presença de "traços" de impurezas podem levar a uma série de reações indesejáveis ao sistema imunológico humano.

A capacidade da radiação ionizante em criar radicais livres possibilita a obtenção de polímeros e ou copolímeros de alta pureza além de permitir uma maior facilidade de controle do sistema reacional [3].

Este trabalho apresenta os resultados iniciais de obtenção do poli(N,N-dimetilacrilamida-co-acrilóiloxiacetanilida), poli(DMAA-co-AOA), via raios gama. O acrilóiloxiacetanilida é um derivado acrílico do paracetamol, um substituto da aspirina, possuindo propriedades analgésicas e antipiréticas[4,5].



IPEN-DOC- 2732

## EXPERIMENTAL

O monômero p-acriloiloxiacetanilida (AOA) foi preparado pela reação entre o p-hidroxiacetanilida (paracetamol) com o cloreto de acríloila em solução aquosa de hidróxido de sódio à 0°C.

A copolimerização entre o DMAA e o AOA foi induzida pela radiação gama a temperatura de 20°C. As amostras foram irradiadas em uma faixa de dose entre 30 - 800 Gy, sendo todos os experimentos realizados em ampolas de vidro Pyrex seladas em alto vácuo (10<sup>-5</sup> mmHg). Foram preparadas soluções em dimetilformamida (DMF) das frações molares de alimentação ( $F_{\text{DMAA/AOA}} = 0,85/0,15$  e  $0,70/0,30$ ). Após a reação as misturas foram precipitadas em éter etílico, lavadas e secas sob vácuo.

O grau de conversão de polimerização foi determinado gravimetricamente após exaustiva secagem dos copolímeros isolados.

A caracterização do poli(DMAA-co-AOA) foi elucidada por espectroscopia de FTIR na região de 400 à 4.000 cm<sup>-1</sup> em pastilhas de KBr em equipamento da Bomem. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H para caracterização das frações molares dos monômeros no copolímero foram realizados em DMSO-d<sub>6</sub> em espectrômetro de RMN tipo Varian Gemini 200.

O paracetamol liberado dos sistemas macromoleculares através de processo hidrolítico em meio fisiológico, foi quantificado por ensaios colorimétricos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A copolimerização do poli(DMAA-co-AOA) na taxa de dose 0.1 kGy/h apresentou uma conversão como mostra a Figura 1. A curva ascendente até a dose de 400 Gy, sugere que a reação está na fase de crescimento das cadeias poliméricas e após 400 Gy, a curva tende a um patamar, fase esta suscetível à radiólise das cadeias ou formação de ligações cruzadas.[6]. Observa-se na Figura 2 que os valores das frações molares nos copolímeros (dados dos espectros de <sup>1</sup>H RMN) são muito próximos dos da alimentação havendo uma tendência a manterem-se constantes em função da dose de irradiação.

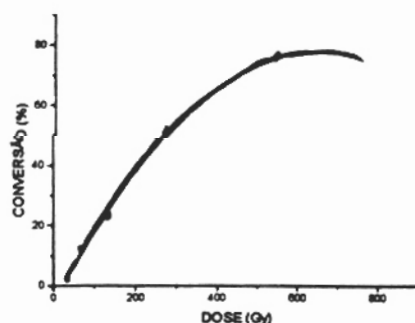


Figura 1 - Curva de taxa de conversão dos copolímeros poli(DMAA-co-AOA) em diferentes composições (0,85-0,15 e 0,70/0,30) como fração molar dos respectivos monômeros na alimentação.

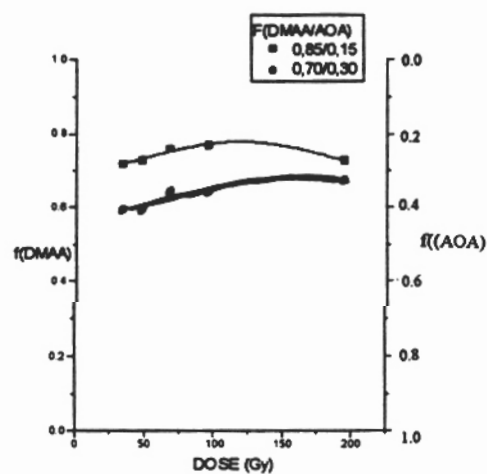


Figura 2 - Curva fração molar dos monômeros DMAA nos copolímeros em função da dose (Gy).

A Figura 3 mostra os espectros de FTIR dos homopolímeros poli(AOA) (A), poli(DMAA) (B) e do copolímero poli(DMAA-co-AOA) (C). O espectro por FTIR do copolímero (C) mostra as bandas de absorção 1645, 1650 e 1753  $\text{cm}^{-1}$ , que são características de C=O, podendo corresponder ao ângulo de deformação da amida do DMAA e, a deformação axial do éster da ligação do p-acrililóxiacetanilida (AOA), respectivamente.

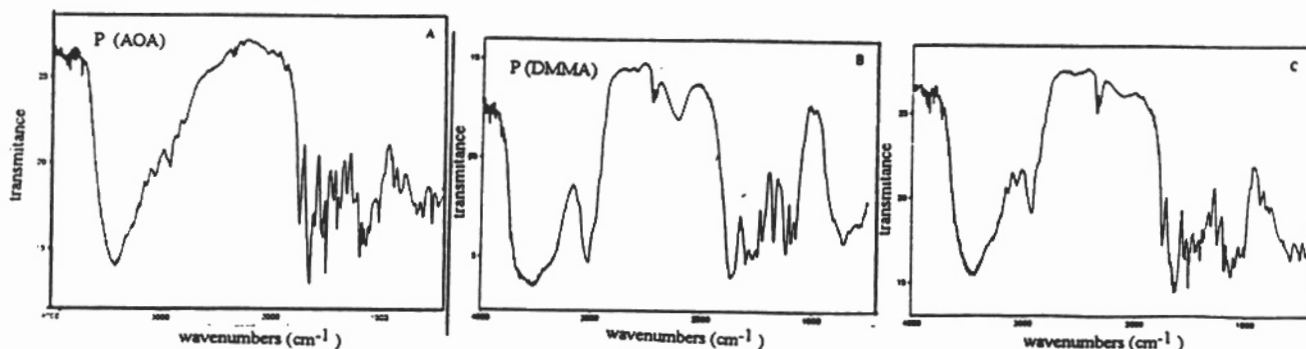


Figura 3 - Espectros por FTIR dos homopolímeros poli(AOA) (A), poli(DMAA) (B) e o copolímero poli(DMAA-co-AOA) (C), observados com pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4), apresentaram os sinais à  $\delta = 2,9$  ppm  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  do DMAA, dos prótons do anel aromático entre os  $\delta = 7$  e 8 ppm relativos ao AOA, e o sinal a  $\delta = 2,03$  ppm, dos prótons do  $\text{CH}_3$  do grupo acetamida das unidades AOA.

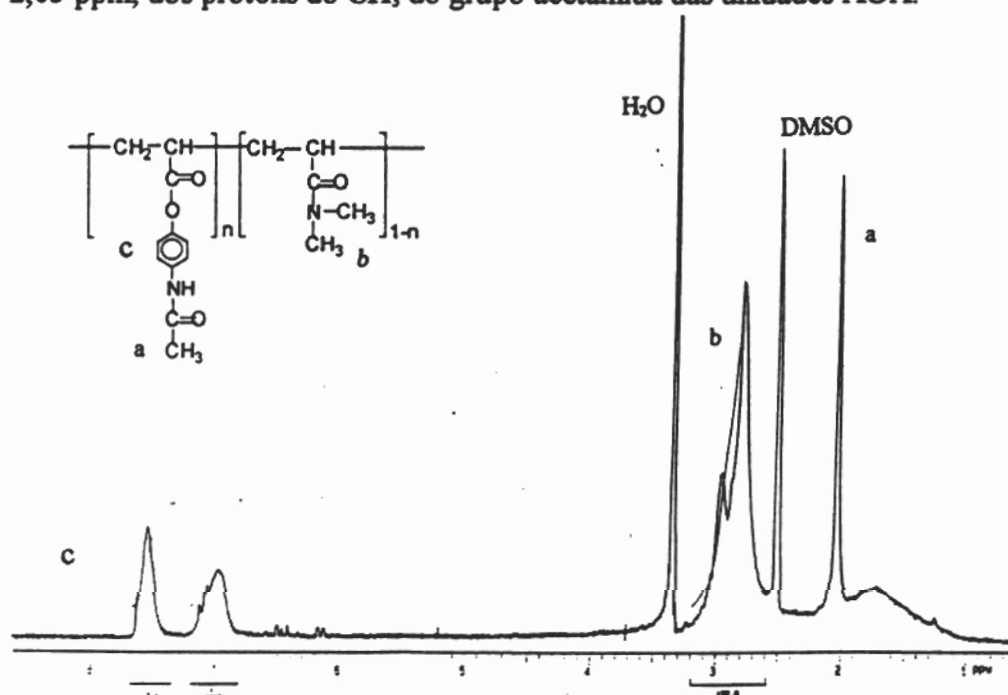


Figura 4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz) do poli(DMAA-co-AOA) em  $\text{DMSO-d}_6$  à temperatura ambiente.

Foi considerado as intensidades das integrais dos sinais do grupo  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  à 2,9 ppm e dos sinais dos prótons dos aromáticos entre 7 e 8 ppm (Figura 4) para determinar a fração molar do p-acrililóxiacetanilida nas cadeias do copolímero. Desta forma determinamos a composição dos copolímeros formados. Dos dados pode-se deduzir que nestes sistemas DMAA-AOA os copolímeros obtidos apresentam uma quantidade de AOA maior que a correspondente da alimentação do monômero, ainda que próximas.

O mecanismo de hidrólise do copolímero poli(DMAA-co-AOA) foi estudado em meio aquoso em pH 8,5, pH este maior do que encontrado nos organismos vivos. Portanto, os resultados obtidos devem ser considerados sob o ponto de vista de um modelo de mecanismo para um processo de liberação

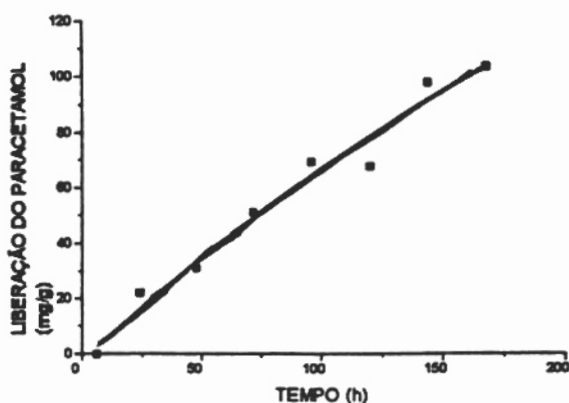


Figura 5- Liberação do 4-hidroxiacetanilida em meio de pH8,5 das matriz poli(DMAA-co-AOA).

A Figura 5 nos permite verificar a dosagem de liberação por grama de um dos copolímeros sintetizados. A liberação do fármaco obedeceu a um sistema exponencial como a de um processo de difusão do solvente (água) e do soluto na matrix polimérica mesmo que o fator limitante do processo de liberação do componente farmacologicamente ativo é a reação de hidrólise e não o da difusão do fármaco.

As informações obtidas com os testes "in vitro" referenciam uma reação de hidrólise do composto ativo das matrizes poliméricas possibilitando considerar esses sistemas como de liberação controlada de drogas.

Agradecemos a Bayer do Brasil pelo fornecimento do  $\text{PCl}_3$  utilizado como precursor do monômero cloreto de aciloila.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BATZ, H. G.; FRANZMANN, G.; HINGSDORF, H. *Makromol. Chem.*, 172:27, 1973.
- [2] SU, C.P.; MORAWETZ, E.L. *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 15:185, 1977.
- [3] SANDRES, C.B.; DICSON, L.W.; SINGH, A. *Gamma and electron beam curing of polymers and composites*. Atomic Energy of Canada Limited, Canada, p.1-6, 1987.
- [4] RÔMAN, J.S.; MADRUGA, E.L., *Polymer*, 30:949, 1991.
- [5] RÔMAN, J.S.; LEVENFELD, B., *Makromolecules*, 23:3036, 1990.
- [6] CHAPIRO, A., *Radiation Phys. Chem.*, 14: 101, 1976.