

CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE EMA E
EMA/PCL-T E APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Doutorando: Luiz Alberto Kanis

Orientador: Valdir Soldi

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC

CARACTERIZAÇÃO DE FILMES EMA E EMA/PCL-T E APLICAÇÃO EM
SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Tese apresentada a Pós-
Graduação do curso de
Química para obtenção
do grau de doutor.

Doutorando: Luiz Alberto Kanis
Orientador: Dr. Valdir Soldi

Florianópolis, maio de 2005

SUMÁRIO

Lista de Símbolos e Abreviaturas.....	iv
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas.....	X
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO.....	1
1.1 Introdução	15
1.2 Justificativa.....	17
CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1 Sistemas de Liberação de Fármacos	21
3.1.1 Liberação Diferenciada.....	22
3.1.2 Liberação Prolongada e Extendida	23
3.2 Polímeros	24
3.2.1 Classificação de polímeros	25
3.3 Blendas poliméricas	28
3.4 Polímeros e controle de liberação de fármacos	29
3.4.1 Sistemas monolíticos ou matriciais.....	29
3.4.2 Sistemas reservatório	32
3.5 Difusão em matrizes poliméricas.....	34
3.5.1 Fatores que afetam a difusão de fármacos em polímeros	37
3.6 Cinética de liberação de fármacos.....	40
CAPÍTULO 4 - MATERIAIS	44

4.1 Materiais	44
4.1.1 Polímeros	44
4.1.2 Fármacos	45
 CAPÍTULO 5 - TÉCNICAS ANALÍTICAS	48
5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	48
5.2 Análise mecânica	51
5.3 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	52
5.4 Microscopia eletrônica de varredura	52
5.5 Medidas de ângulo de contato.....	53
 CAPÍTULO 6 - CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE EMA E APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS DO TIPO RESERVATÓRIO.	54
6.1 Procedimento experimental	54
6.1.1. Materiais	54
6.1.2. Preparação dos filmes	54
6.1.3 Propriedades mecânicas	55
6.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	55
6.1.5. Medidas de ângulo de contato.....	55
6.1.6. Curvas analíticas para doseamento dos fármacos.....	56
6.1.7. Determinação da solubilidade dos fármacos em etanol/água	56
6.1.8. Solubilidade do fármaco no polímero	57
6.1.9. Medidas de intumescimento	57
6.1.10. Estudos de permeação.....	57
6.1.10.1 Efeito das características de solubilidade dos fármacos sobre a permeabilidade	58
6.1.10.2 Efeito da composição etanol/água sobre a permeabilidade do DZ.....	59
6.1.10.3 Efeito do teor de metil acrilato nos filmes sobre a permeabilidade do DZ.....	59
6.1.11 Análise estatística.....	59
 6.2. Resultados e discussão	60
6.2.1. Caracterização térmica dos filmes de EMA.....	60
6.2.2. Propriedades mecânicas	62
6.2.3. Estudos de intumescimento.....	63
6.2.4. Estudos de permeação.....	66
6.2.4.1 Curvas analíticas	66
6.2.4.2. Efeito do teor de metil acrilato e da fração de etanol na permeação do DZ.....	69
6.2.4.3 Efeito da partição fármaco/EMA sobre fluxo e permeabilidade	72
 6.3 Conclusões	74

CAPÍTULO 7 – CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE EMA/PCL-T E APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS DO TIPO MATRICIAL.	76
7.1 Procedimento experimental	76
7.1.1. Materiais	76
7.1.2. Preparação dos filmes	76
7.1.3 Propriedades mecânicas	77
7.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	78
7.1.5 Espectroscopia de infravermelho	78
7.1.6. Curvas analíticas para doseamento dos fármacos	78
7.1.7. Estudos de liberação	79
7.1.8 Análise estatística.....	79
7.2 Resultados e Discussão	80
7.2.1 Caracterização térmica dos filmes de EMA/PCL-T	80
7.2.2. Espectroscopia de infravermelho dos filmes de EMA/PCL-T	85
7.2.3. Microscopia eletrônica dos filmes de EMA/PCL-T	87
7.2.4 Caracterização mecânica.....	89
7.2.5 Efeito dos filmes de EMA/PCL-T sobre a cristalinidade do DZ e PG	91
7.2.4. Espectroscopia de infravermelho	95
7.2.5. Microscopia eletrônica para as misturas de EMA/PCL-T/DZ e EMA/PCL-T/PG.....	100
7.2.5. Liberação dos fármacos das matrizes EMA/PCL-T	104
7.2.5.1 Curvas analíticas	104
7.2.5.2 Perfis de liberação do DZ dos filmes EMA/PCL-T	105
7.3 Conclusões	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

Lista de Símbolos e Abreviaturas

A	Absorbância na Lei de Lambert-Beer
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
α_1 eluente	Atividade do fármaco no eluente
α_1 polímero	Atividade do fármaco no polímero
C	Concentração
C_o	Concentração saturada de fármaco no polímero
C_D	Concentração de fármaco na solução doadora
C_r	Concentração de fármaco na solução receptora
C_s	Solubilidade do fármaco no polímero
D	Coefficiente de difusão
DBF	Dibutil ftalato
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DZ	Cloridrato de diltiazem
ΔH_{fa}	Varição da entalpia de fusão para fundir a amostra em estudo
ΔH_{fp}	Varição da entalpia de fusão para fundir a amostra 100% cristalina
ΔG_m	Varição da entalpia livre de Gibbs de mistura
ΔH_m	Varição da entalpia de mistura
ΔS_m	Varição da entropia de mistura
DP	Desvio padrão
E	Módulo d elasticidade ou módulo de Young
EMA	Poli(etileno-co-metilacrilato)
E	Deformação
EVA	Poli(etileno-co-vinil acetate)
F	Força aplicada por unidade seccional de área
IV	Intravenoso
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier
J	Fluxo

K	Coeficiente de partição
M	Quantidade de fármaco que atravessa um filme polimérico
MA	Metil acrilato
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
M_{∞}	Quantidade máxima de fármaco liberada por área no tempo infinito
M_t	Quantidade absoluta de fármaco liberada por área no tempo t
P	Coeficiente de permeabilidade
PCL-T	Poli(caprolactona-triol)
PEG	Poli(etileno glicol)
PPG	Propilenoglicol
pH	Potencial hidrogeniônico
pKa	Constante de ionização
PLGA	Ácido poli(ácido láctico-co-glicólico)
PG	Progesterona
Q	Quantidade acumulada de fármaco permeada por unidade de área
R	Referência
R	Coeficiente de correlação
SLC	Sistema de liberação controlada
S	Área
T	Temperatura
T_c	Temperatura de cristalização
T_g	Temperatura de transição vítrea
T_m	Temperatura de fusão
T	Tempo
Θ	Tensão aplicada
UV	Ultra violeta
V	Coeficiente de atividade
W_d	Peso do filme seco
W_s	Peso do filme intumescido

Lista de Figuras

Figura 1 – Variação da concentração plasmática correspondente à administração de repetidas doses iguais de um fármaco qualquer.....	7
Figura 2 – Variação da concentração plasmática correspondente à administração de um fármaco por IV (■) e utilizando uma forma farmacêutica de liberação diferenciada (●).....	8
Figura 3 – Variação da concentração plasmática correspondente à administração de uma dose de um mesmo fármaco em uma formulação convencional (■), de liberação prolongada (●) e de liberação controlada (▲).....	9
Figura 4 – Curvas de tensão deformação típicas de: plásticos rígidos, fibras, plásticos flexíveis e elastomêros.....	11
Figura 5 – Exemplo de estruturas cristalina, semi-cristalina e amorfa.....	12
Figura 6 – Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico.....	15
Figura 7 – Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório.....	18
Figura 8 – Estrutura química do comonômero de poli(etileno-co-metilacrilato).....	30
Figura 9 – Estrutura química da poli(caprolactona) triol.....	30
Figura 10 – Estrutura química do ibuprofeno.....	31
Figura 11 – Estrutura química do paracetamol.....	31
Figura 12 – Estrutura química do diltiazem.....	31
Figura 13 – Estrutura química da PG.....	31
Figura 14 - Diagrama esquemático do compartimento da amostra na análise DSC, (A) amostra e (R) referência.....	35
Figura 15 - Curva típica de uma análise térmica diferencial de uma amostra semi-cristalina, indicando temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de cristalização (T_c) e temperatura de fusão (T_m).....	35
Figura 16 - Equilíbrio entre as forças que atuam em uma gota de líquido sobre uma superfície sólida.	38
Figura 17 – Célula utilizada para os estudos de difusão e permeabilidade dos	

fármacos.....	44
Figura 18. Curvas de DSC dos filmes de EMA contendo: (A) 29.0 %; (B) 21.5 % and (C) 16.5 % MA.....	46
Figura 19 - Sobreposição das curvas de TGA e da primeira derivada dos filmes de EMA contendo: (A) 29.0 %; (B) 21.5 % and (C) 16.5 % MA.....	47
Figura 20 -Tensão de deformação versus alongação para filmes de EMA contendo: (A) 16.5 %; (B) 21.5 % and (C) 29.9% MA.....	48
Figura 21 - Porcentagem de intumescimento em função da fração de etanol para filmes de EMA com diferentes teores de MA: (▲) 16.5 %; (●) 21.5 % and (■) 29.0 %. (n=5)..	50
Figura 22 - Perfil das gotas de etanol e etanol/água (10 µL) sobre os filmes de EMA com 16.5% de MA. Frações de etanol/água: (A) 0/100; (B) 20/80; (C) 40/60; (D) 60/40; (E) 80/20 and (F) 100/0.....	51
Figura 23 – Curva analítica para o paracetamol em mg/mL versus absorvância em 244 nm	53
Figura 24 – Curva analítica para o ibuprofeno em mg/mL versus absorvância em 265 nm.....	53
Figura 25 – Curvas analíticas para o cloridrato de diltiazem em etanol 99,5% (♦) e etanol/água 40:60 (●) em mg/mL versus absorvância em 239 nm.....	54
Figura 26 - Efeito do teor de MA sobre o fluxo de cloridrato de diltiazem através da superfície dos filmes de EMA em etanol: (▲) 16.5 % MA; (●) 21.5 % MA e (■) 29.0 % MA.....	56
Figura 27 - Perfis de permeação do cloridrato de diltiazem através dos filmes de EMA (29% de MA) em diferentes frações de etanol/água: (■) 40/60; (●) 60/40; (▲) 80/20 e (▼) 100/0.....	57
Figura 28 – Perfis de permeação do ibuprofeno (A), paracetamol (B) cloridrato de diltiazem (C), através de filmes de EMA – 29%.....	59
Figura 29 – Célula utilizada para os estudos de liberação dos fármacos das matrizes de EMA/PCL-T.....	65
Figura 30 – Termogramas de DSC para 2ª corrida dos filmes de EMA preparados a 25 e 40°C.....	67
Figura 31 – Termogramas de DSC da 2ª corrida para as blendas de EMA/PCL-T.....	68
Figura 32 – Termogramas de DSC da 1ª corrida para as blendas de EMA/PCL-T.....	69
Figura 33 – Espectros de infravermelho para blendas de EMA/PCL-T na região entre 3900 e 2100 cm ⁻¹	71
Figura 34 – Espectros de infravermelho para blendas de EMA/PCL-T na região entre 2000 e 1500 cm ⁻¹	72
Figura 35 – Micrografias obtidas por MEV das superfícies dos filmes EMA/PCI -T em	

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Correlação entre os valores de n e o mecanismo de transporte.....	29
Tabela 2 . Parâmetros mecânicos dos filmes de EMA contendo diferentes teores de MA.....	49
Tabela 3 - Valores dos ângulos de contato calculados para os filmes de EMA.....	52
Tabela 4 – Resultados obtidos das curvas analíticas para os fármacos paracetamol, ibuprofeno e cloridrato de diltiazem.....	54
Tabela 5 - Fluxo e coeficientes de permeabilidade para o cloridrato de diltiazem através dos filmes de EMA (29% de MA) em diferentes frações de etanol.....	58
Tabela 6 - Solubilidade do fármaco no copolímero e etanol, fluxo e permeabilidade nos filmes de EMA (29% de EMA) a 37°C.	60
Tabela 7 – Composição das membranas de EMA/PC-T	62
Tabela 8 – Composição das membranas de EMA/PCL-T/fármaco.....	63
Tabela 9 - Parâmetros mecânicos e densidade dos filmes de EMA/PCL-T.....	76
Tabela 10 – Entalpias de fusão, pontos de fusão (PF) e cristalinidade relativa (X_c) para o DZ e PG incorporados aos filmes de EMA/PCL-T.....	79
Tabela 11 – Mecanismo de liberação do fármaco da matriz e quantidade total liberada em 24 horas.....	93
Tabela 12 – Mecanismo de liberação da PG dos filmes de EMA/PCL-T/PG e quantidade total liberada em 24 e 48 horas.....	98

Resumo

Este trabalho tem como objetivo a preparação, caracterização e o estudo da aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos de filmes de poli(etileno-co-metilacrilato) (EMA) com diferentes teores de metil acrilato (MA) e poli(etileno-co-metil acrilato)/poli(caprolactona triol)(PCL-T).

Os filmes de EMA com diferentes quantidades de MA foram caracterizados em relação às suas características térmicas, mecânicas, de intumescimento e permeação de fármacos. O aumento no teor de metil acrilato no copolímero aumentou significativamente a porcentagem de alongação, diminuindo, ao mesmo tempo, a tensão máxima de deformação e o módulo de elasticidade dos filmes. O grau de intumescimento dos filmes de EMA aumenta com o aumento da fração de etanol e de MA. O ângulo de contato de uma gota (10 μL de soluções etanol/água) diminui com o aumento da fração de etanol sugerindo que a molhabilidade do filme aumenta com o teor de etanol. O fluxo do cloridrato de diltiazem (DZ) aumenta de 0,012 para 0,018 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ com o aumento do teor de MA de 16,5 para 29,0 %. Aumentando a fração de etanol de 0,4 para 1,0, o fluxo de permeação do DZ através dos filmes de EMA (29% de MA) aumenta de $2,56 \pm 0,09$ para $18,38 \pm 0,62 \mu\text{g cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$. Ao mesmo tempo o coeficiente de permeabilidade aumenta de $5,85 \times 10^{-6}$ to $3,53 \times 10^{-4} \text{ cm h}^{-1}$ com o aumento da fração de etanol. O fluxo também pode ser correlacionado com a solubilidade do fármaco no filme em em etanol. Por exemplo, as solubilidades do DZ e ibuprofeno são 0,64 e 504,48 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3}$ nos filmes respectivamente, nas mesmas condições, o fluxo para os fármacos acima mencionados são $0,08 \pm 0,01$ e $45,11 \pm 2,00 \text{ mg cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$.

Para os filmes EMA/PCL-T foram realizados estudos de DSC, FTIR, MEV e propriedades mecânicas, em seguida determinou-se a influência destes filmes sobre a cristalinidade e mecanismo de liberação dos fármacos DZ e progesterona (PG). Análises de DSC, FTIR, mecânicas e de MEV indicam que os filmes de EMA/PCL-T variando em concentração de 100/0 até 60/40 são imiscíveis, e que a PCL-T não apresentou efeito plastificante sobre os mesmos.

O DZ quando incorporado aos filmes de EMA/PCL-T sofre uma redução progressiva de cristalinidade com a adição de PCL-T, apresentando-se praticamente no estado amorfo na proporção 50/30/20 (EMA/PCL-T/DZ). Este efeito da PCL-T pode estar associado a interações com o grupamento iônico da amina terciária do DZ observadas por FTIR. A PG sofre uma redução da cristalinidade para aproximadamente 5% com a adição de EMA, sendo que a PCL-T não promoveu maiores alterações na cristalinidade. Esse comportamento pode estar relacionado com interações entre as carbonilas da PG e EMA.

Os filmes EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 e 70/10/20, apresentam uma pequena liberação de fármaco durante 24 horas de estudo. Da quantidade total liberada em torno de 70% é liberado na primeira hora, comportamento associado à presença de cristais de DZ na superfície dos filmes observados por MEV. Os filmes 60/20/20 e 50/30/20 seguem um mecanismo de liberação Anômalo e a quantidade total de fármaco liberada é dependente do teor de PCL-T no filme e da temperatura do sistema.

Para o sistema EMA/PCL-T/PG todas as composições liberaram quase que a totalidade de fármaco incorporada em 48 horas, entretanto a velocidade de liberação é dependente do teor de PCL-T, e os mecanismos de liberação do fármaco apresentam um comportamento descrito por HIGUCHI nas composições 80/0/20 e 70/10/20, Caso II para 60/20/20 e anômalo para 50/30/20.

Os resultados demonstraram que é possível alterar o perfil de liberação da PG e do DZ com adição de PCL-T aos filmes de EMA, e que o processo de liberação é dependente da temperatura do sistema.

Abstract

Poly(ethylene-co-methyl acrylate) (EMA) membranes with different amounts of methyl acrylate (MA) and EMA/poly(caprolactone-triol) (PCL-T) blends were characterized in terms of the thermal and mechanical properties, drug-polymer interaction, wettability and drug release. The increase in methyl acrylate content in the copolymer significantly increased the percentage of elongation decreasing at the same time the tensile strength and modulus of elasticity of the membranes. Degree of swelling of the EMA membranes increased with the ethanol composition and methyl acrylate content. The contact angle of a sessile drop (10 μL of ethanol/water solution) decreased with an increase in the ethanol fraction suggesting that the membrane wettability increased with the ethanol content. The flux of diltiazem hydrochloride (DZ) increased from 0.012 to 0.018 $\text{mg cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ with an increase in the MA content from 16.5 % to 29.0 %. By increasing the ethanol fraction from 0.4 to 1.0, the flux of permeation of diltiazem hydrochloride into the membranes with 29.0 % MA, increased from 2.56 ± 0.09 to $18.38 \pm 0.62 \mu\text{g cm}^{-1}\text{h}^{-1}$. At the same time, the permeability coefficient increased from 5.85×10^{-6} to $3.53 \times 10^{-4} \text{cm}^{-1} \text{h}^{-1}$. The flux can also be correlated with the drug solubility in the membrane and ethanol. For example, the solubilities of diltiazem hydrochloride and ibuprofen were 0.64 and 504.48 mg cm^{-3} in the membrane, respectively. Under the same conditions, the flux for the above mentioned drugs were 0.08 ± 0.01 and $45.11 \pm 2.00 \text{mg cm}^{-2} \text{h}^{-1}$.

The DSC, FTIR and SEM showed that EMA/PCL-T films were immiscible and PCL-T not showed plasticizing effect. The crystallinity degree of DZ decrease with increase of PCL-T content, this effect was correlated with DZ tertiary amine interaction, although, the progesterone (PG) showed 5 % of crystallinity with EMA addition only. DZ release from EMA/PCL-T/DZ 60/20/20

and 50/30/20 films showed anomalous mechanism and drug release behaviour is temperature dependent.

To EMA/PCL-T/PG films the totality of drug was released within 48 hours and release constant showed PCL-T content dependence. The drug release mechanisms following the HIGUCHI behavior to EMA/PCL-T/PG 80/0/20 and 70/10/20, case II for 60/20/20 and anomalous to 50/30/20.

This results showed that it is possible to modify the profile of the drug release with PCL-T addition and the release is temperature dependent.

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

1.1 Introdução

Na busca de vencer as limitações da administração convencional de alguns fármacos, surgiram, a partir da década de 50, vários grupos de pesquisas que desenvolvem projetos com o objetivo de induzir e/ou aperfeiçoar a liberação de fármacos no seu ambiente alvo (VILA JATO, 1995). Isto é particularmente interessante quando os intervalos de administração podem ser inconvenientes, em função das diversas barreiras encontradas pelo fármaco antes de alcançar a corrente sangüínea e seu tecido alvo, levando muitas vezes a administração, num pequeno intervalo de tempo, de altas doses para assegurar sua eficácia e desta forma, favorecendo o aparecimento dos efeitos colaterais (LUCINDA et al., 1999).

Entre os sistemas desenvolvidos pode-se destacar os conhecidos como ‘Sistemas de Liberação Controlada ’ (SLC) (VILA JATO, 1995; VEIGA, 1988) que consistem em métodos que tornam os agentes químicos ativos disponíveis para um alvo, com taxas de liberação e duração adequadas para produzir um efeito desejado (COSTA e LOBO, 1999).

O êxito na aplicação dos SLC depende do local de administração do fármaco, da duração da ação farmacológica, da estabilidade requerida pelo fármaco, das características físico-químicas do carreador, normalmente de natureza polimérica, da dose necessária para promover o efeito (doses muito elevadas podem inviabilizar o desenvolvimento) e do ambiente alvo (COSTA e LOBO, 1999; ANSEL, 2000).

Existem hoje numerosos mecanismos que vão desde métodos mecânicos, físico-químicos e químicos até sofisticados dispositivos controlados por osmose, por magnetismo, por ultra-som ou por impulsos eletrônicos (EVANGELISTA, 1998). Os SLC podem apresentar-se na forma de: micro e nanopartículas, géis, soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, filmes e membranas, etc.(COSTA e LOBO, 1999; ANSEL, 2000).

Praticamente todos os sistemas desenvolvidos atualmente são formados por matrizes poliméricas, sendo o processo de difusão através da matriz o principal fator que vai controlar a liberação do fármaco para o meio de absorção. Outros fatores, tais como grau de cristalinidade do polímero e do fármaco, solubilidade em água, da massa molar, hidrofobicidade, porosidade, grau de reticulação, biodegradabilidade e adição de plastificantes também influenciarão na liberação controlada de fármacos a partir de matrizes poliméricas (GANGRADE e PRICE, 1992; SHIN e BYUN, 1996;RAO e DIWAN, 1997; LIPP, 1998; COSTA e LOBO, 1999; YANG, ECT al., 2002 e SAMANI et. al., 2003).

Atualmente vários são os polímeros utilizados nesta área, destacando-se os polímeros naturais, tais como os derivados da celulose, polissacarídeos (amido); polímeros sintéticos, tais como poli (etileno glicol), poli (óxido de etileno), derivados do ácido poli acrílico, poli (etileno-co-vinil acetato), policaprolactonas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), silicone entre outros (VALENTA e AUNER, 2004; FLORENCE e ATTWOOD, 2003;MARTIN, 1993; VEIGA,1988; .

Grande atenção tem sido dada nas últimas décadas a filmes poliméricos que são utilizados no revestimento de comprimidos de ação prolongada ou controlada, em sistemas osmóticos e no desenvolvimento de sistemas transdérmicos. Nestes, o filme tanto pode servir de suporte para dispersar o fármaco (Sistemas matriciais), como barreira para controlar a liberação de um fármaco em solução ou suspensão (Sistemas reservatório) (LOBO e VEIGA, 1999;PANCHAGNULA, 1997). Para esta aplicação o polímero deve apresentar biocompatibilidade, ser processável, flexível e ser inespansivo. Entre muitos polímeros utilizados atualmente na indústria farmacêutica pode-se destacar o poli (etileno-co-vinil acetato) (EVA), que é utilizado em sistemas do tipo matricial mas principalmente em sistemas do tipo reservatório (FLORENCE e ATTWOOD, 2003; MYAZAKI et al. , 1982). O EVA tem sido utilizado em sistemas de liberação de fármacos como pilocarpina, progesterona (PG), (JOHNSON, 1980); 5-fluorouracil (MIAZAKIA, et al. 1984) e etinestradiol (SHIN e BYUN, 1996) entre outros.

De características semelhantes ao EVA, o poli (etileno-co-metil acrilato) (EMA), não tem sido utilizado até o momento em estudos de aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos. O teor de comonômero no filme, o tipo de solvente utilizado para solubilizar o fármaco, grau de intumescimento, partição fármaco-filme e solubilidade do fármaco no polímero são fatores que, assim como para o EVA (SHIN e BYUN, 1996), poderão influenciar no processo de liberação de fármacos a partir de filmes do EMA.

1.2 Justificativa

Novos polímeros e co-polímeros têm sido sintetizados com objetivo de utilizá-los em áreas como a biomédica. Em estudo prévio, baseado em extensa revisão bibliográfica, foram analisados polímeros com potencial para aplicação em sistemas de liberação controlada, sendo que o copolímero poli(etileno-co-metilacrilato) (EMA) foi um dos selecionados.

Esta escolha deve-se, inicialmente, à inexistência de estudos publicados sobre a aplicação deste copolímero na área farmacêutica e ao fato deste polímero apresentar-se como um elastômero, propriedade que favorece a aplicação em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos e em sistemas matriciais implantáveis como acontece com o EVA (SHIN e BYUN, 1996). Outro fator importante é que o EMA pode ser obtido em diferentes proporções de metil acrilato no copolímero, fator este que pode alterar as propriedades físico-químicas do polímero e influenciar o mecanismo de liberação de fármacos.

Outra estratégia utilizada para modificar a liberação de um fármaco incorporado a um sistema matricial é a adição de um outro polímero na matriz principal, obtendo-se uma blenda polimérica. Nas últimas décadas vários estudos têm sido conduzidos neste sentido, sempre com o objetivo de modular a liberação do fármaco no seu ambiente alvo (MEIER, 2004; YANG, 2001; RAO e DIWAN, 1998)

Na primeira etapa do trabalho foram estudados os filmes de EMA com diferentes proporções de metil acrilato, para futura aplicação em sistemas do tipo reservatório. Como este polímero apresenta características hidrofóbicas, fator que pode promover uma redução na permeabilidade do fármaco incorporado ao sistema reservatório, devido à menor partição do solvente com o filme, foi estudado o efeito da relação água/etanol no compartimento doador de fármaco sobre a permeabilidade. O etanol foi escolhido devido à sua capacidade de melhorar a difusão de fármacos através da pele (BERNER, 1988).

Na segunda etapa foram preparadas blendas de EMA contendo 29% de metil

acrilato e poli(caprolactona triol) (PCL-T) e avaliou-se a potencial aplicação em sistemas de liberação controlada do tipo matricial.

A PCL-T é um poli éster de baixa massa molar , que apresenta semelhança com a poli(ϵ -caprolactona), porém, apresenta hidroxilas nos grupos terminais conferindo maior hidrofiliçidade, embora apresente baixa solubilidade em água. A PCL-T pode apresentar biodegradabilidade como as outras policaprolactonas, fator que contribui para sua aplicação na área farmacêutica. Estudos recentes demonstram que esta apresenta características plastificantes sobre filmes de acetato de celulose (MEIER ECT al., 2004).

A utilização da PCL-T, de massa molar de 900 g/mol e ponto de fusão em aproximadamente 33° C, deve-se à possibilidade de modular a liberação do fármaco a partir dos filmes envolvendo o processo de fusão da PCL-T, pois como a temperatura corporal varia de 32 °C a 37°C (HULL, 2003) esta condição seria possível e o polímero fundido poderia favorecer a difusão do fármaco a partir da matriz polimérica.

Os fármacos testes para este sistema foram a progesterona (PG), um hormônio endógeno, hidrofóbico utilizado como repositor hormonal ou anticoncepcional, e o cloridrato de diltiazem (DZ) um sal do antihipertensivo diltiazem, com características hidrofílicas. A escolha da PG deve-se à esta apresentar características semelhantes a outros hormônios utilizados em sistemas transdérmicos e implantes subcutâneos servindo desta forma de fármaco modelo; já o DZ foi escolhido inicialmente por apresentar características hidrofílicas, propriedade contrária a da PG e por já ter sido utilizado como fármaco modelo para estudos deste tipo (PRICE e GANGRADE, 1992; RAO e DIWAN, 1998 e JAIN ECT al., 2003).

CAPÍTULO 2 - OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral a preparação e caracterização de filmes de poli(etileno-co-metilacrilato) (EMA) contendo diferentes porcentagens de metil acrilato , para aplicação em sistemas de liberação controlada do tipo reservatório e a preparação e caracterização de filmes de poli(etileno-co-metilacrilato)/poli(caprolactona)triole (PCL-T) para modulação do processo de liberação da PG e cloridrato de diltiazem (DZ) para aplicação em sistemas do tipo matricial de controle de liberação do fármaco.

2.2 Objetivos específicos

Filmes de EMA

- Preparar filmes de EMA contendo 16,5, 21,5 e 29,0 % de metil acrilato através do processo de evaporação de solvente.
- Caracterizar as propriedades térmicas dos filmes de EMA utilizando técnicas de calorimetria diferencial de varredura (DSC) e termogravimetria (TGA).
- Caracterizar as propriedades mecânicas (módulo de Young, tensão na ruptura, deformação específica e tensão máxima) dos filmes de EMA
- Determinar o grau de intumescimento dos filmes de EMA em diferentes frações de água/etanol
- Determinar a influência da composição do solvente água/etanol sobre o fluxo e o coeficiente de permeabilidade do fármaco DZ.
- Determinar a influência do teor de metil acrilato sobre a permeabilidade do DZ.
- Avaliar a influência da solubilidade dos fármacos, ibuprofeno, paracetamol e DZ sobre a permeabilidade do filme de EMA contendo 29,0% de metil acrilato.

Filmes de EMA (29,0% MA)/PCL-T

- Preparar pelo método de evaporação do solvente, filmes de EMA/PCL-T, EMA/PCL-T/PG e EMA/PCL-T/DZ.
- Caracterizar as propriedades térmicas dos filmes de EMA/PCL-T, EMA/PCL-T/PG e EMA/PCL-T/DZ utilizando técnicas de calorimetria diferencial de varredura (DSC).
- Identificar possíveis interações químicas entre os componentes dos filmes por meio de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).
- Determinar a influência da composição dos filmes sob a cristalinidade dos fármacos em estudo.
- Caracterizar as propriedades mecânicas (módulo de Young, tensão na ruptura, deformação específica e tensão máxima) dos filmes de EMA/PCL-T.
- Determinar a influência da PCL-T no mecanismo de liberação da PG e DZ a partir dos filmes de EMA/PCL-T.

CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Sistemas de Liberação de Fármacos

As formas farmacêuticas orais convencionais de administração de fármacos podem apresentar alguns problemas devido sua imediata liberação e rápida neutralização do efeito farmacológico. Desta forma, para alcançar a corrente sanguínea e mantê-lo em níveis adequados torna-se necessário aumentar as doses e administrá-las em curtos períodos de tempo. Na Figura 1 observa-se o nível plasmático de um fármaco com administração de doses iguais em intervalos de tempo fixos.

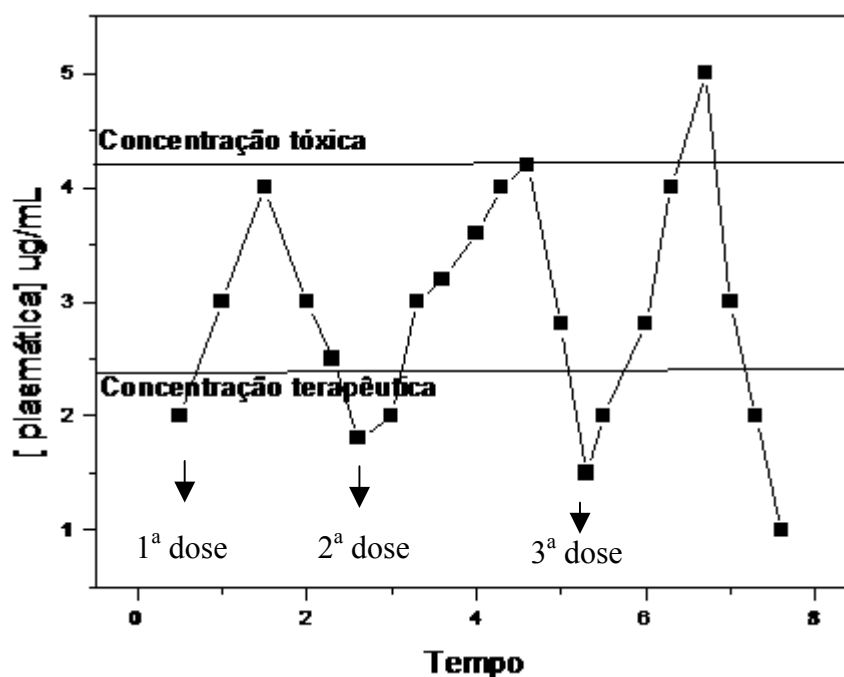


Figura 1 – Variação da concentração plasmática correspondente à administração de repetidas doses iguais de um fármaco qualquer em relação ao tempo.

(Adaptado de: VILA JATO, 1995).

Observa-se que a administração de uma nova dose deve ser feita em intervalos de tempo pequenos para manter uma concentração plasmática adequada, e desta forma, garantir o efeito terapêutico adequado, o que implica na dificuldade de adesão ao tratamento pelo paciente (LIEBERMAN *et. al.*, 1990; VILA JATO, 1995).

Com o desenvolvimento da área, surgiram modificações nas formas farmacêuticas, com o objetivo de promover um aumento na duração do processo de liberação do fármaco a fim de obter a manutenção do nível plasmático por um período de tempo maior, um perfil favorável à utilização crônica de medicamentos (ANSEL, 2000).

A partir do surgimento de vários mecanismos para controlar a liberação de fármacos surgiu também a necessidade de classificá-los. Entre as várias classificações, as formas farmacêuticas de liberação modificada podem ser divididas em: Liberação retardada e Liberação Prolongada ou Extendida (LIEBERMAN *et. al.*, 1990; PRISTA *et. al.*, 1995; VILA JATO, 1995).

3.1.1 Liberação retardada

A liberação retardada é aquela cujo fármaco é liberado após um período de tempo determinado após a administração, sendo esta praticamente imediata. Entre esta podemos citar as formas de liberação repetitiva as quais liberam o fármaco em determinadas zonas a partir de unidades de liberação imediata integrantes de uma única forma farmacêutica. Neste caso pode-se citar o exemplo de cápsulas que possuem mais de uma dose de fármaco, onde cada dose está integrada a grânulos de constituição polimérica variada os quais liberarão o fármaco em tempos diferentes (liberação repetitiva) (LIEBERMAN *et al.*, 1990; VILA JATO *et. al.*, 1995; COSTA E LOBO, 1999).

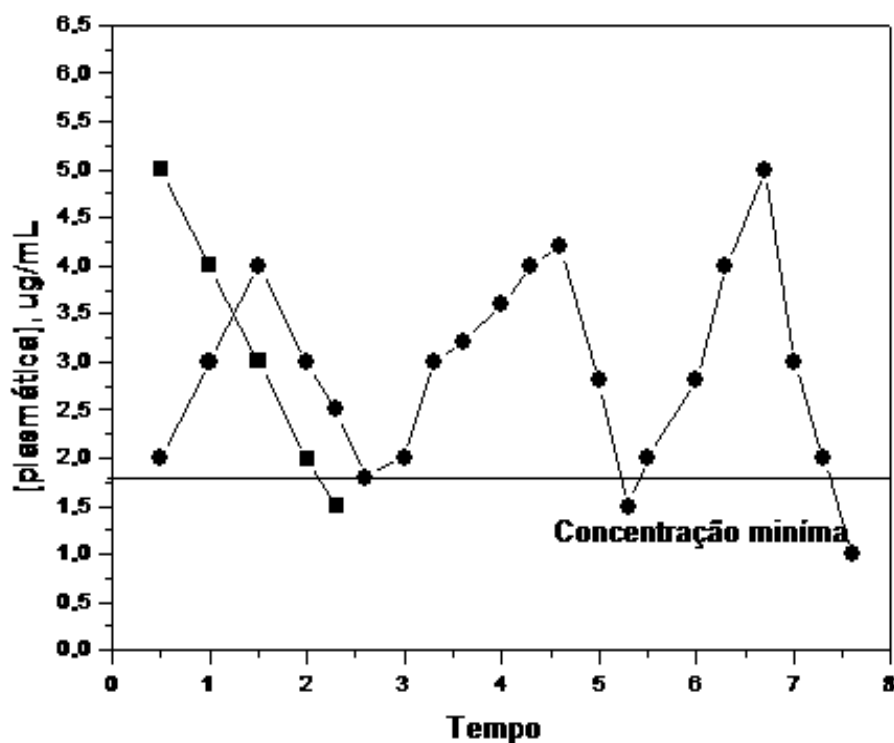


Figura 2 – Variação da concentração plasmática correspondente à administração de um fármaco pela via intravenosa (IV) (■) e utilizando uma forma farmacêutica de liberação diferenciada (●) (Fonte: VILA JATO, 1995).

A comparação entre a concentração plasmática da administração de uma única dose de uma forma farmacêutica por via intravenosa (IV) e uma única dose de uma forma farmacêutica de liberação repetitiva está apresentada na Figura 2.

A curva resultante da concentração plasmática em relação ao tempo para uma forma farmacêutica de liberação repetitiva é semelhante à utilização de doses consecutivas de uma forma farmacêutica convencional (VEIGA, 1988).

3.1.2 Liberação Prolongada

A liberação prolongada pode apresentar-se como uma forma de liberação mais lenta que as formas convencionais ou de outra forma chamada liberação controlada, a qual se modula de tal forma que mantém constantes os níveis plasmáticos durante o intervalo terapêutico (COSTA E LOBO, 1999; VILA JATO, 1995). O comportamento dos níveis plasmáticos de um fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica convencional, de liberação prolongada e controlada, é demonstrado na Figura 3.

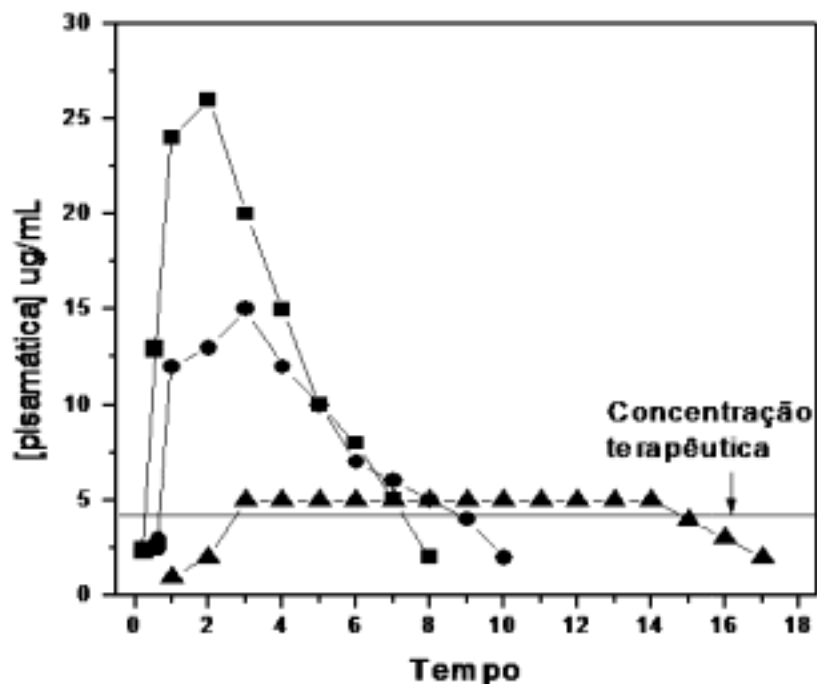


Figura 3 – Variação da concentração plasmática correspondente à administração de uma dose de um mesmo fármaco em uma formulação convencional (■), de liberação prolongada (●) e de liberação controlada (▲) (Fonte: VILA JATO, 1995).

A forma farmacêutica convencional é caracterizada por uma absorção rápida e formação de um alto pico plasmático enquanto que na liberação prolongada observamos um pico plasmático menor e a redução na concentração plasmática ocorre lentamente. Na liberação controlada as concentrações plasmáticas ficam próximas às concentrações terapêuticas e os níveis plasmáticos continuam constantes por várias horas, ou dias, dependendo do sistema de liberação (VEIGA, 1988).

O grande avanço no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas é em grande parte, decorrente do surgimento da tecnologia dos polímeros, aspecto este que será abordado no próximo ítem.

3.2 Polímeros

Quimicamente, polímeros são formados pela repetição de segmentos moleculares, conhecidos como monômeros, formando uma longa cadeia com alto peso molecular, normalmente apresentando características físicas e físico-químicas diferentes do monômero de origem (LUCAS, 2001).

3.2.1 Classificação de polímeros

Os polímeros podem ser classificados de várias formas: abaixo estão citadas e conceituadas algumas delas:

- **Naturais ou sintéticos:** em geral, os polímeros naturais apresentam maior complexidade em sua estrutura que os sintéticos. São exemplos as proteínas, polissacarídeos, gomas etc. Os polímeros sintéticos são obtidos industrialmente, e em geral, a partir de moléculas de baixo peso molecular (LUCAS, 2001)
- **Quanto à forma molecular:** são classificados como: lineares, ramificados e reticulados. Os polímeros lineares são formados pelas ligações dos monômeros um ao lado do outro em posição fixa; os ramificados são aqueles que contêm pelo menos uma unidade monomérica completa ligada lateralmente à cadeia principal; polímeros reticulados são estruturas nas quais as cadeias poliméricas estão ligadas entre si, formando uma rede ou retículo (PROGELHOF, 1993).
- **Quanto ao comportamento mecânico:** são classificados em três classes principais: plásticos, fibras e elastomêros. Plásticos são materiais que contêm como componente principal um polímero orgânico sintético e se caracterizam pela capacidade de se tornarem fluidos podendo ser moldados por ação de calor e pressão. A fibra é um corpo que tem uma razão elevada entre o comprimento e as dimensões laterais e é composto principalmente de macromoléculas lineares orientadas longitudinalmente. As borrachas ou elastomêros são materiais macromoleculares que exibem grande elasticidade a temperatura ambiente. O comportamento mecânico pode melhor ser comparado em um gráfico de tensão versus deformação como o mostrado na Figura 4 (LUCAS, 2001).

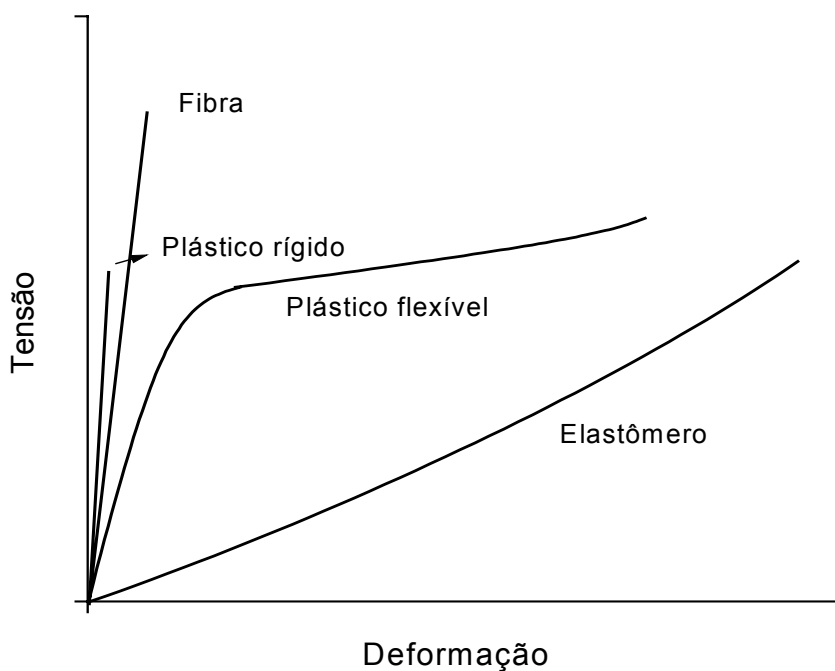


Figura 4 – Curvas de tensão deformação típicas de: plásticos rígidos, fibras, plásticos flexíveis e elastômeros.

Fonte: LUCAS, 2001

Plásticos rígidos e fibras são resistentes à deformação apresentando alto valor de módulo de elasticidade e baixas porcentagens de alongamento. Elastômeros produzem deformação imediata e exibem porcentagens de alongamento altas e reversíveis. Quando submetidos a pequenas tensões, exibem elasticidade. Os plásticos flexíveis têm comportamento intermediário (LUCAS 2001)

- **Quanto às características de fusibilidade:** podem ser divididos em termoplásticos e termorrígidos. Os polímeros termoplásticos podem ser moldados várias vezes devido à sua característica de tornarem-se fluidos, sob a ação da temperatura. Os polímeros termorrígidos são aqueles que não se tornam fluidos porque as cadeias macromoleculares estão unidas entre si por ligações químicas (reticulação) (ROSEN, 1982)
- **Quanto à característica monomérica:** Uma cadeia polimérica pode ser formada por mais de um tipo de monômero e neste caso o polímero é chamado de copolímero. Dependendo da disposição das unidades monoméricas ao longo da

estrutura da macromolécula, os copolímeros apresentam diferentes denominações. Copolímero estatístico ou randômico é aquele cuja distribuição das unidades monoméricas na cadeia é essencialmente aleatória; copolímero alternado apresenta unidades diferentes dispostas de modo alternado perfeitamente regular; o copolímero em bloco tem uma seqüência de um tipo de unidade seguido por uma seqüência da unidade diferente, formando blocos; copolímero grafitizado ou enxertado apresenta blocos de um tipo de monômero ligado lateralmente a um bloco formado por outra estrutura monomérica (LUCAS, 2001)

- **Quanto à cristalinidade:** podem ser divididos em cristalinos, semi-cristalinos e amorfos (Figura 5).



Figura 5 – Exemplo de estruturas cristalina, semi-cristalina e amorfa.

Os polímeros cristalinos apresentam uma ordenação da cadeia polimérica. Geralmente os polímeros que apresentam cadeias lineares ou que não tenham grupos volumosos ligados a cadeia principal, ou que apresentam ligações de hidrogênio ou fortes interações dipolo-dipolo favorecem a cristalização. Nos polímeros amorfos as cadeias poliméricas estão dispostas aleatoriamente e desta forma, não cristalizam e em consequência não apresentam ponto de fusão mas apenas temperatura de transição vítrea (T_g). Os polímeros semi-cristalinos apresentam regiões onde suas cadeias apresentam-se organizadas (cristalinas) e outras onde existe uma distribuição aleatória das cadeias (amorfo).

O grau de cristalinidade de um polímero afeta suas propriedades físico-químicas e mecânicas, e desta forma, o controle sobre esta característica favorece

a obtenção de um mesmo polímero com propriedades diferentes. Como exemplo podemos citar o polietileno que, quando apresenta 60% de cristalinidade tem densidade igual a $0,915 \text{ g/cm}^3$ e quando a cristalinidade é de 95% a densidade aumenta para $0,970 \text{ g/cm}^3$, tornando-o mais resistente ao impacto, diminuindo a permeabilidade a gases e a difusão de solventes (ROSEN, 1982).

3.3 Blendas poliméricas

Uma blenda polimérica é uma combinação física de dois ou mais polímeros sem a ocorrência de uma reação química, mas que podem interagir entre si através de forças secundárias como Van der Waals, dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio, etc. (ELIAS, 1984)

Nas últimas décadas o interesse pelas blendas poliméricas tem crescido muito, pois através delas podemos alterar uma propriedade de um material, sem a necessidade da síntese de um novo composto mas apenas pela mistura de dois ou mais polímeros. Por exemplo, se um polímero A tem uma propriedade física superior, adicionando uma pequena quantidade deste em um polímero B, que se apresenta inferior em relação à mesma propriedade física, podemos aumentar, e em alguns casos substancialmente, esta propriedade (PROGELHOF, 1993).

Em geral, as propriedades de uma blenda são determinadas pela miscibilidade dos constituintes poliméricos. Miscibilidade implica na formação de uma única fase.

Uma blenda é considerada miscível quando a energia livre de mistura de dois ou mais polímeros é negativa conforme equação 1.

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m \quad (1)$$

onde, ΔG_m é a energia livre de mistura, ΔH_m é a entalpia e mistura, T é a temperatura em Kelvin e ΔS_m é a entropia de mistura.

Para polímeros, o fator entrópico de mistura (ΔS_m) é muito pequeno devido ao reduzido grau de liberdade das macromoléculas. Sendo assim, a espontaneidade do processo de mistura é determinado pelo fator entálpico (ΔH_m) (PROGELHOF, 1993, PAUL, 1978)

Cabe ressaltar que o fator entálpico da mistura pode ser negativo (exotérmico) se

determinadas interações estiverem ocorrendo entre grupos das cadeias poliméricas e, como consequência, ΔG_m será negativo. As interações comuns que ocorrem entre polímeros são do tipo dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio.

Uma importante blenda aplicada na área biomédica é a mistura dos polímeros biodegradáveis policaprolactona (PCL) e poli(lactico-co-glicólico) (PLGA), utilizados em sistemas de liberação controlada de fármacos na forma de implante. O aumento da quantidade de PLGA na mistura promove uma aceleração no processo de biodegradação e acelera a liberação do fármaco do sistema (LIN, ECT *al* 2001).

3.4 Polímeros e o controle de liberação de fármacos

Atualmente, polímeros são utilizados em processos de microencapsulação e nanoencapsulação de fármacos, em matrizes erodíveis ou não, resinas para troca-iônica, em sistemas onde podem ser ancorados em fármacos através de ligações lábeis, as quais podem ser rompidas em um alvo específico e na forma de membranas para regular a liberação do fármaco por difusão em sistemas transdérmicos, osmóticos e implantes (MARTIN, 1993; EVANGELISTA, 1998; VALENTA e AUNER, 2004).

Em geral, uma formulação básica de um SLC é constituído de um agente ativo (fármaco) unido a um transportador, geralmente de natureza polimérica, onde a taxa de liberação do fármaco está relacionada com as características físico-químicas do polímero.

Existem vários mecanismos pelos quais a liberação de um fármaco pode ser controlada, os principais são a difusão e erosão. Não é raro que um sistema apresente mais de um desses mecanismos (EVANGELISTA, 1998). A difusão é o mais freqüente, sendo, então, conveniente classificá-los de acordo com a liberação em sistemas monolíticos ou matriciais, sistemas reservatório, sistemas ativados por solventes e sistemas controlados quimicamente (LIERBERMAN *et. al.*, 1990; PRISTA *et al.*, 1995). Neste trabalho serão enfocados os sistemas monolítico (ou matricial) e reservatório.

3.4.1 Sistemas monolíticos ou matriciais

São aqueles em que o fármaco está uniformemente distribuído em uma matriz polimérica, na forma de uma solução, suspensão ou sólido disperso. Segundo a estrutura

da matriz polimérica, tais sistemas podem-se distinguir em homogêneos e heterogêneos. Um esquema dos processos de liberação de um fármaco de uma matriz monolítica está descrito na Figura 6.

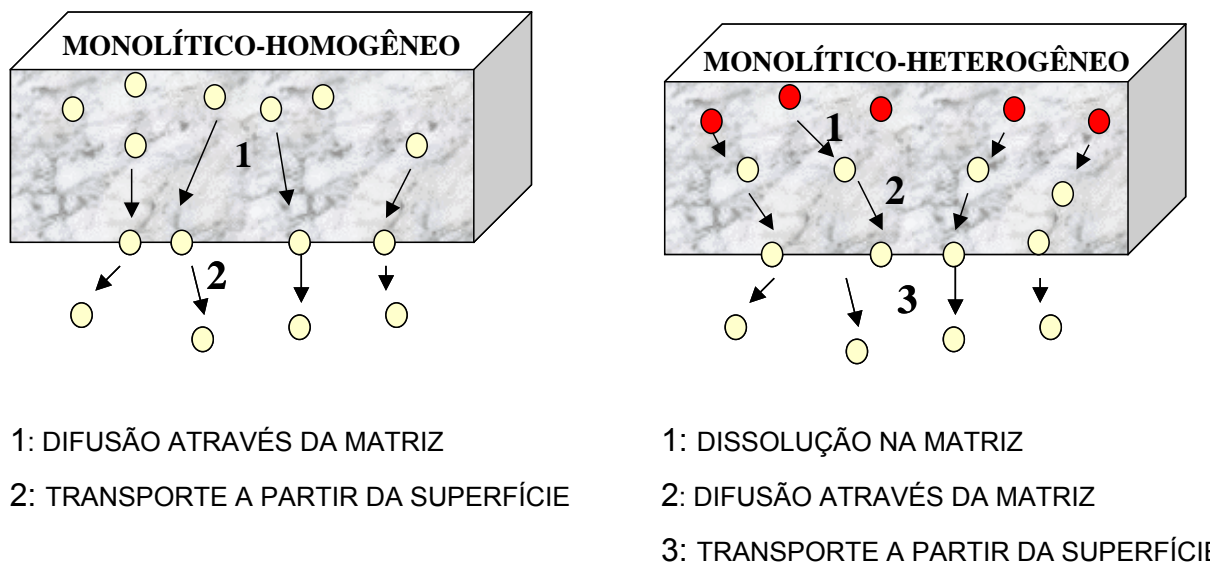


Figura 6 – Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico.

Em um sistema monolítico homogêneo o primeiro passo do processo de liberação do fármaco é a difusão deste até a superfície da matriz. Ao atingir este ponto ocorre a partição da substância entre a matriz e o meio de eluição e, conseqüentemente, o transporte a partir da superfície. Para um sistema heterogêneo existe a necessidade de prévia dissolução do fármaco para que ocorra a difusão e o transporte a partir da superfície (EVANGELISTA, 1998)

Os sistemas monolíticos formados por matrizes poliméricas são aplicados na produção de comprimidos, pellets, implantes e de sistemas transdérmicos (EVANGELISTA, 1998; VEIGA, 1988, McDAID, 1996)

Como exemplo da importância da matriz polimérica pode-se citar o estudo realizado por Kanke (1989), o qual preparou matrizes heterogêneas de quitosana contendo prednisolona, alterando o grau de reticulação do filme. Kanke obteve filmes que apresentavam liberação de fármaco *in vitro* diretamente proporcional ao tempo durante 4 horas, sendo que a quantidade de fármaco liberada, por unidade de tempo, diminuía com o aumento da reticulação da matriz.

Outro exemplo é a utilização de derivados de acrilatos no processo de produção de comprimidos para retardar a liberação do fármaco no intestino. Atualmente, a indústria farmacêutica utiliza, em grande escala, os copolímeros do ácido metacrílico e metil metacrílico. Dependendo de sua composição estes copolímeros são insolúveis a valores de pH inferiores a 6 (Eudragit L) ou 7 (Eudragit S). Desta forma, estes polímeros só dissolvem em locais específicos do intestino garantindo a liberação do fármaco somente nestes locais (LACHMAN, 2001).

Os sistemas monolíticos são utilizados na produção de alguns sistemas transdérmicos que já estão no mercado contendo, como por exemplo, nitroglicerina e dinitrato de isossorbida. Estes sistemas são constituídos por uma matriz adesiva à base de butil acrilatos de massa molar entre 45.000 e 65.000 g.Mol⁻¹ e ácido acrílico. A matriz contendo o fármaco disperso é reticulada utilizando triaquilamina. A liberação deste fármaco a partir destes sistemas é função da raiz quadrada do tempo e, desta forma, consegue-se manter um nível constante de liberação do fármaco apenas para pequena porcentagem da dose inicial.

Para aumentar o tempo de liberação constante do fármaco foram desenvolvidos sistemas matriciais com gradiente de difusão controlada. Estes apresentam duas ou mais matrizes acopladas, onde aquela que entra em contato com a pele apresenta menor concentração de fármaco incorporada e as matrizes seguintes vão aumentando a concentração garantindo sempre a formação de gradiente (VILA JATO, 1995).

Há algum tempo sistemas poliméricos monolíticos são utilizadas em implantes subcutâneos utilizando polímeros não degradáveis como silicone e elastômeros de silicone, para administração contínua de fármacos, como exemplo o anticoncepcional Norplant®. Nos últimos anos os estudos destes sistemas foram direcionados ao desenvolvimento de matrizes implantáveis biodegradáveis, contendo fármacos antineoplásicos, agonistas hormonais, antiinflamatórios não esteroidais, neurolépticos, contraceptivos entre outros (SINHA, 1998; ARMANI, 2000).

Entre os polímeros mais estudados estão os poli(hidroxialquil metacrilatos, poli(óxido de etileno), ácidos poli(acrílicos), poli(vinilpirrolidona), derivados de celulose, policaprolactonas e copolímeros de ácido láctico com ácido glicólico.

Em 1993 Carelli e colaboradores estudaram matrizes heterogêneas para utilização em suspensões objetivando controlar a liberação de PG baseado em poli(óxido de etileno) com ligações cruzadas.

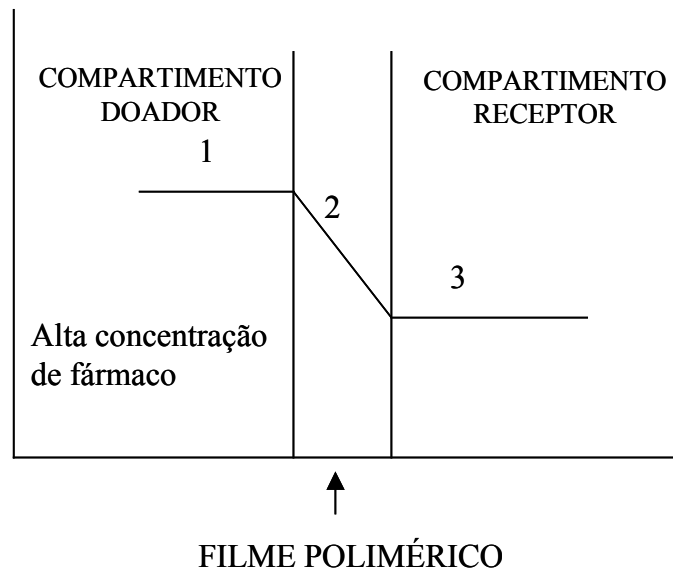
Os copolímeros de ácido láctico e ácido glicólico são utilizados na preparação de matrizes biodegradáveis onde o mecanismo que controla a liberação do fármaco é uma combinação de difusão e erosão. As partículas do fármaco são solvatadas e difundem-se para fora da matriz ao mesmo tempo em que a parte exposta da matriz polimérica é hidrolisada e os monômeros liberados. Desta forma, uma nova superfície fica exposta e os processos de difusão e erosão continuam (SINHA, 1998).

Outro polímero estudado devido sua característica de biodegradação é a policaprolactona (PCL) um poliéster alifático com baixo ponto de fusão (57°C) e baixa temperatura de transição vítrea (-62°C). A PCL pode ser degradada por microorganismos bem como por clivagem hidrolítica em condições fisiológicas. Em certas circunstâncias pode ser enzimaticamente degradada o que pode promover erosão na superfície da matriz polimérica (ARMANI, 2000). A toxicidade da PCL já foi intensamente estudada e os resultados demonstraram que a mesma é atóxica e compatível com o tecido (PITT, 1990)

Filmes deste polímero foram utilizados em implantes subcutâneos contendo diclofenaco de sódio e metotrexato. Os resultados observados demonstraram que este polímero pode ser utilizado quando se necessita de períodos longos de duração da ação do fármaco. Entretanto, se o fármaco utilizado for hidrofílico a sua liberação pode ser muito mais rápida que a degradação do polímero. A utilização de fármacos hidrofóbicos incorporados em matrizes de policaprolactona torna a biodegradação mais lenta quando comparada com fármacos hidrofílicos, pois estes últimos sofrem rápida dissolução favorecendo a formação de poros na matriz e, conseqüentemente, acelerando a clivagem hidrolítica autocatalisada pelos grupos carboxílicos terminais do polímero (SINHA 1998).

3.4.2 Sistemas reservatório

São constituídos por um reservatório de fármaco envolvido por uma matriz polimérica que regula o processo de difusão. O modelo apresenta a existência de duas camadas de difusão, uma no interior do reservatório e outra no exterior. O processo de transferência de massa de um lado do sistema para outro é dependente do gradiente, tamanho molecular, afinidade do solvente em que o fármaco está dissolvido com a matriz polimérica e a espessura da matriz. A Figura 7 apresenta o mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório (MARTIN, 1993).



- 1- Gradiente
- 2- Difusão através do filme
- 3- Partição e eluição para o meio receptor

Figura 7 – Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório.

Entre os polímeros mais utilizados em sistemas reservatórios estão os copolímeros de poli(etileno-co-vinil) acetatos, que são aplicados em sistemas transdérmicos de liberação controlada de fármacos, os derivados da celulose e os siloxanos (ANSEL,2000).

Os filmes de acetato de celulose apresentam microporos que são utilizados para controlar a liberação de fármacos. Em 1997, Rao estudou a influência de plastificantes como o poli(etileno glicol) (PEG), propileno glicol (PPG) e dibutil ftalato (DBF) sobre a permeabilidade da indometacina e DZ através de filmes de acetato e celulose. Os resultados demonstraram que a permeabilidade de ambos os fármacos é diretamente proporcional à espessura do filme e que o aumento na permeabilidade em relação à presença dos plastificantes apresentou a seguinte ordem PEG > PPG > DBF.

Shin, (1996), estudou a aplicação de membranas de etileno vinil acetato (EVA) no controle de liberação do etinilestradiol. Nesse trabalho foi avaliada a influência do teor de vinil acetato na membrana, temperatura e teor de poli(etileno glicol) no reservatório sobre a permeabilidade do fármaco. EVA com maiores quantidades do comonômero de vinil acetato apresentou maior coeficiente de permeabilidade e mais rápida foi a liberação do

fármaco. A permeação através da membrana foi governada primariamente pela partição da fármaco dentro da membrana, seguido do processo de difusão através da membrana. Sabe-se que o polietileno que apresenta alto grau de cristalinidade e que este fator reduz a difusividade do polímero. Com a adição do comonômero de vinil acetato o grau de cristalinidade da membrana foi reduzido e conseqüentemente, há maior difusividade através do polímero favorecendo a permeação do fármaco.

Em 1991 Yuk et al. desenvolveram um novo sistema para controle de liberação de fármacos, a qual apresentava permeseletividade ao etanol mas com mínimo fluxo de água e fármaco. O sistema trilaminado é composto por uma membrana do copolímeros Silastic Q7-4840 com 5% de Denacol 521 (plastificante) , outra de Silastic Q7-4840 com 5% de metilhidrodimetilsiloxano e, entre estas, uma membrana de acetato de celulose. Esta composição reduziu o problema de rápida depleção do solvente comum a sistemas transdérmicos.

3.5 Difusão em matrizes poliméricas

Difusão é definida como “ *processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico e associado a um gradiente de concentração*” ou simplesmente “*a migração de matéria ao longo de um gradiente de concentração*” (MARTIN, 1993 e ATKINS, 1997).

As leis que regem a difusão são chamadas de primeira e segunda lei de Fick.

Primeira lei de Fick

A quantidade M de um material fluindo através de uma unidade seccional de área S de uma barreira em unidade de tempo t é conhecido como fluxo, J traduzido pela equação 2.

$$J = dM/S.dt \quad (2)$$

O fluxo é proporcional ao gradiente de concentração, dC/dx e desta forma define-se a equação da primeira lei de Fick, equação 3:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (3)$$

Na equação, D é o coeficiente de difusão em $\text{cm}^2/\text{segundo}$, C é a concentração em g/cm^3 e x a distância em cm do movimento perpendicular a superfície da barreira. O sinal negativo nesta equação significa que a difusão ocorre em uma direção oposta ao aumento de concentração e define um fluxo em direção ao decréscimo da concentração da substância em difusão (ATKINS, 1997; MARTIN, 1993).

O coeficiente de difusão (ou difusividade) nem sempre permanece constante, principalmente em altas concentrações. D também é afetado pela temperatura, pressão, propriedades dos solventes e natureza química do difusante. A primeira lei de Fick só se aplica quando o coeficiente D é constante a uma determinada temperatura, ou seja, independente da concentração em soluto difusante. Este pressuposto é considerado para simplificar as equações, mas em certos casos não pode ser formulado, principalmente em sistemas com grandes concentrações de moléculas. Nestes casos, recorre-se à equação da segunda lei de Fick (ATKINS, 1997, MARTIN, 1993).

Segunda lei de Fick

A segunda lei de Fick apresenta uma relação para o transporte de massa através de uma área seccional por unidade de tempo que leva em consideração mudança da concentração com o tempo. A equação 4 descreve este comportamento:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \cdot \left(\frac{\partial^2 C}{\partial X^2} \right) \quad (4)$$

A equação (4) é válida para difusão somente na direção x. Para expressar as mudanças na concentração de uma espécie difusante em três dimensões a equação pode ser escrita como definido pela equação 5:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial Y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial Z^2} \right) \quad (5)$$

Esta expressão não é usual para descrever os mecanismos de difusão na área

farmacêutica pois o movimento em uma direção é suficiente para descrever a maioria dos casos (MARTIN, 1993)

Na área farmacêutica a determinação do coeficiente de difusão é realizado utilizando a equação 6, onde Q é a quantidade acumulada de fármaco permeado através da unidade de área, P é o coeficiente de permeabilidade, C_D e C_R são as concentrações de fármaco na solução doadora e receptora respectivamente (SHIN, 1996; PHUAPRADIT, 1995).

$$Q = P(C_D - C_R)t \quad (6)$$

Quando a concentração de fármaco na solução doadora (C_D) é mantida num nível maior que a solubilidade de equilíbrio do fármaco ($C_D > C_e$) e, a concentração de fármaco na solução receptora (C_R) é mantida sob as condições *sink* ($C_R \ll C_e$), a equação 6 pode ser simplificada para :

$$Q = PC_e t \quad (7)$$

Através da equação 7 obtém-se o coeficiente de permeabilidade, que por sua vez é utilizado para calcular o coeficiente de difusão com auxílio da equação 8.

$$P = KD/x \quad (8)$$

Na equação 8, K é o coeficiente de partição do fármaco entre o filme e a solução doadora, fator que está relacionado com a solubilidade do fármaco no filme ou membrana, D é o coeficiente de difusão e x é a espessura do filme ou membrana.

Para se estimar os coeficientes de difusão em membranas poliméricas duas situações devem ser consideradas:

- 1) Os poros da membrana são menores ou iguais a região que as moléculas utilizam para permeação, ou seja, a membrana tem poros pequenos. A rede molecular que

constitui a membrana toma parte em nível molecular de interações friccionais com todos os agentes que permeiam.

- 2) Os poros da membrana são muito maiores que a região utilizada pelas moléculas que permeiam. Tais sistemas podem ser considerados como constituídos de duas fases. A fase da membrana representa um recipiente sólido para fase fluída permeante, ao longo da qual o processo de transporte ocorre.

3.5.1 Fatores que afetam a difusão de fármacos em polímeros

a) Difusividade do fármaco no polímero

A difusão de agentes ativos em polímeros ocorre principalmente através de regiões poliméricas amorfas e está relacionada com a mobilidade das cadeias poliméricas e, conseqüentemente, com o volume livre do sistema. O volume livre é dependente de vários fatores e o mais importante é a temperatura do sistema relativa à temperatura de transição vítrea (T_g). A medida que a temperatura do sistema decresce e atinge a T_g , o volume livre disponível para a difusão diminui, decrescendo a difusividade (EVANGELISTA, 1998; FLORENCE, 1998).

Uma das maneiras de ajustar a difusividade de fármacos através de membranas poliméricas é a formação de ligações cruzadas (reticulação) e a adição de plastificantes. Quando se aumenta o grau de reticulação do polímero diminui-se a liberdade de movimento das cadeias poliméricas e, conseqüentemente, o volume livre e a difusividade.

Carelli, et. al (1993) estudaram a influência do grau de reticulação em polímeros de poli(etileno glicol) (PEG) formados pela adição do agente reticulante hexametileno diisocianato (HMDIC) sobre o mecanismo de liberação da PG, e demonstraram que quanto maior o grau de reticulação menor a quantidade PG liberada.

Os plastificantes têm a capacidade de interpor-se entre as cadeias poliméricas e reduzir a T_g e conseqüentemente aumentar o volume livre. Isso que ocorre por redução da interação entre as cadeias poliméricas quando se adiciona pequena quantidade de

plastificante ou por diluição do polímero quando se adiciona grande quantidade de plastificante (MARTIN, 1993, RAO, 1996).

b) Solubilidade do fármaco no polímero

A taxa de transporte de um fármaco ao longo de um polímero é proporcional ao gradiente de concentração existente neste local. Este gradiente de concentração na fase amorfa do polímero é dependente da solubilidade do agente ativo nos espaços vazios existentes entre as cadeias do polímero. Quando o fármaco está em um sistema reservatório, a solubilidade determina a partição do agente ativo entre o fluido reservatório e o fluido no meio de eluição. No caso de um sistema monolítico, onde o fármaco está disperso na matriz polimérica, é a solubilidade absoluta que interessa. O processo de solubilização de uma molécula em um polímero é muito complicado e depende de fatores como a natureza química do polímero e a temperatura do sistema. Em geral, fármacos com polaridades similares à do polímero solubilizarão mais prontamente e conseqüentemente terão uma maior difusividade (EVANGELISTA, 1998).

c) Coeficiente de partição entre o meio e o polímero

A distribuição de um fármaco entre uma fase eluente e o polímero é um parâmetro que interfere na difusão deste através da matriz polimérica. Esta distribuição é regida pela necessidade de equilíbrio entre as duas fases que é expressa pela equação 9.

$$\alpha_j \text{ polímero} = \alpha_i \text{ eluente} \quad (9)$$

Onde: α_j é a atividade do fármaco na fase indicada. A atividade pode ser substituída pelo produto do coeficiente de atividade (ν) pela concentração (C) levando à equação 10 e conseqüentemente a equação 11:

$$(V_i C_i)_{\text{polímero}} = (V_i C_i)_{\text{eluente}} \quad (10)$$

$$\frac{C_{i\text{polímero}}}{C_{i\text{eluente}}} = \frac{V_{i\text{eluente}}}{V_{i\text{polímero}}} = K \quad (11)$$

Onde, **K** é o coeficiente de partição e é definido como a razão da solubilidade do agente ativo no polímero pela sua solubilidade no meio de eluição. O coeficiente de partição é função da natureza química do fármaco e do polímero, tamanho da molécula e pH do meio (EVANGELISTA, 1998).

d) Camada de difusão hidrodinâmica

Um fator que pode interferir no processo de difusão de um fármaco a partir de uma matriz polimérica é a formação da camada de difusão hidrodinâmica. Esta camada serve como uma resistência extra à difusão e pode restringir ou tornar mais lento o transporte do fármaco a partir da matriz. No caso do fármaco apresentar baixa solubilidade, a camada pode tornar-se saturada e paralisar a liberação do fármaco a partir da matriz (EVANGELISTA, 1998).

e) Intumescimento

Em relação ao processo de intumescimento dois sistemas são levados em consideração.

O primeiro deles é constituído por um polímero hidrófilo de intumescimento ilimitado. Estas matrizes são muito utilizadas no desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada, onde pequena quantidade de fármaco é liberada do sistema seguido por hidratação e gelificação progressiva do polímero, formando uma camada de alta viscosidade, que aumenta de espessura com o passar do tempo. Esta camada controla a entrada de água na direção do interior da matriz e constitui um obstáculo à liberação do fármaco por difusão (VILA JATO, 1995; EVANGELISTA, 1998).

O segundo é constituído por polímeros hidrófilos de intumescimento limitado. A utilização destes polímeros deve-se ao fato de que o passo limitante do processo de liberação é a velocidade de penetração do solvente na matriz. Os polímeros utilizados

normalmente apresentam-se no estado vítreo à temperatura corporal, mas ocorre uma diminuição da transição vítrea com a entrada de água na matriz levando a um relaxamento macromolecular, permitindo assim uma difusão quantitativa maior do fármaco para fora da matriz (VEIGA, 1988)

Estes polímeros apresentam hidratação lenta, intumescimento máximo de 100% do peso inicial e são insolúveis em meio aquoso.

A vantagem da utilização destes polímeros na preparação de matrizes contendo fármaco é obter uma cinética de liberação aproximadamente de ordem zero. É de fácil preparação, possibilitam incorporação de fármacos facilmente degradáveis e alguns apresentam propriedades bioadesivas (EVANGELISTA, 1998; VILA JATO, 1995).

3.6 Cinética de liberação de fármacos

Com o grande progresso no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada, cada vez mais sofisticadas, foi necessário o estudo de expressões matemáticas que pudessem descrever o mecanismo de liberação do fármaco a partir dos polímeros.

Inúmeras equações foram desenvolvidas para descrever o perfil de liberação de um fármaco, levando em consideração a forma física (cilindro, esferas, filmes, gel, etc.) do sistema de liberação de fármacos, o modo de difusão do fármaco (estático ou dinâmico), as características da matriz polimérica (porosa ou densa) (EVANGELISTA, 1998; VEIGA, 1987).

Entre as várias equações descritas podemos destacar as que descrevem um mecanismo de liberação do fármaco por *difusão Fickiana; transporte não Fickiano ou transporte anômalo e transporte do tipo II (ordem zero)*.

O modelo matemático mais conhecido para descrever a liberação de um fármaco a partir de uma matriz polimérica é o descrito por Higuchi em 1961. A equação básica do modelo de Higuchi (12) (HIGUCHI, 1961), onde: M_t é a quantidade absoluta de fármaco liberado por área no tempo t , D é a difusividade do fármaco através da matriz polimérica e C_o e C_s são respectivamente, a concentração saturada de fármaco e a solubilidade do fármaco no polímero.

$$M_t/M_\infty = [D \cdot C_o \cdot t(2C_o - C_s)]^{1/2} \quad \text{para } C_o > C_s \quad (12)$$

O modelo de Higuchi assume que $C_0 \gg C_s$, simplificando a equação para:

$$M_t/M_\infty = (2C_0DC_0 t)^{1/2} \quad (13)$$

A equação 13 pode ser simplificada, visto que C_0 , C_s e D são constantes, gerando a equação 14, que é a forma mais conhecida da equação de Higuchi (KALIA, 2001).

$$M_t/M_\infty = K t^{1/2} \quad (14)$$

Inicialmente, esta equação era válida somente para sistemas poliméricos onde a liberação do fármaco ocorre em uma única direção. Posteriormente, ela foi modificada considerando outras geometrias do sistema polimérico.

A principal vantagem desta equação é sua simplicidade, embora os seguintes aspectos devam ser considerados para obter resultados confiáveis (KALIA, 2001)

- 1) a concentração inicial do fármaco no sistema deve ser bem maior que a solubilidade do fármaco no polímero ($C_0 \gg C_s$);
- 2) esta equação é válida somente para sistemas poliméricos onde a liberação do fármaco ocorre em uma única direção
- 3) o fármaco em suspensão deve estar finamente dividido de modo que as partículas sejam muito menores em diâmetro que a espessura da matriz polimérica;
- 4) o intumescimento e dissolução do polímero são negligenciáveis;
- 5) a difusividade do fármaco é constante;
- 6) condições *sink* devem ser mantidas durante o experimento.

Uma outra forma de obter uma proporcionalidade entre a quantidade de fármaco liberado e a raiz quadrada do tempo é através da solução da segunda lei de difusão de Fick (Equação 15) para filmes finos de espessura δ , mantidos sob perfeitas condições *sink* e $C_0 < C_s$ e assumindo difusividade constante:

Na equação 15, M_t e M_∞ representam a quantidade de fármaco liberada por área em um tempo t e em tempo infinito.

$$M_t / M_\infty = 4(Dt/\pi\delta^2)^{1/2} = Kt^{1/2} \quad (15)$$

Esta equação é válida nas seguintes condições:

- 1) $C_o < C_s$
- 2) $M_t / M_\infty < 0,60$
- 3) Difusividade constante durante o experimento
- 4) O experimento de liberação deve obedecer as condições sink.

Apesar da forma matemática das equações de Higuchi e de Fick serem semelhantes, existem diferenças entre elas, pois foram obtidas fazendo-se determinadas considerações, como solução monolítica *versus* dispersão monolítica. Apesar disto, em ambas as equações a difusão é o mecanismo dominante. Portanto, os dados experimentais, onde ocorre liberação do fármaco, deverão obedecer as equações 12 ou 15. Uma terceira equação semi-empírica que também descreve a liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos é chamada de *power law* (16), ou lei de potência.

$$M_t / M_\infty = Kt^n \quad (16)$$

Nesta equação n é o expoente que indica o mecanismo de liberação do fármaco. Verifica-se que, tanto a equação de Higuchi como a solução da segunda lei de Fick, são casos especiais da lei das potências onde $n=0,5$ (PEPPAS, 2001; COSTA e LOBO, 1999).

Em muitos experimentos, incluindo casos de liberação a partir de polímeros que sofrem intumescimento e erosão, ocorre um desvio em relação as equações de Higuchi ou de Fick, seguindo um comportamento chamado não-Fickiano. Neste caso, a equação que rege este sistema é a lei das potências onde o valor de n encontra-se entre 0,5 e 1, indicando uma sobreposição do fenômeno de difusão e erosão conhecido como transporte anômalo ou não fickiano. Este comportamento é comum a polímeros que apresentam intumescimento limitado, devido ao relaxamento das cadeias macromoleculares a medida que a frente de penetração do meio avança (VEIGA, 1988;

PEPPAS, 1985)

Quando o valor encontrado para n for **1** fica claro que a razão de liberação do fármaco a partir da matriz é independente da concentração. Este caso corresponde a uma cinética de liberação de ordem zero também conhecido como caso II (PEPPAS, 1985).

Caso o valor encontrado experimentalmente para n demonstrar valores $< 0,5$ pode ser um indicativo que o principal mecanismo que rege a liberação do fármaco é a associação de difusão parcial através de uma matriz intumescida e através de poros hidrofílicos (PEPPAS, 1985).

Ocasionalmente, valores de $n > 1$ estão sendo observados, os quais são chamados de cinética super caso II atribuído a associação dos mecanismos de difusão, erosão, relaxamento das cadeias e intumescimento (RAO et al., 1988;LLABOT, et al., 2004).

O resultado obtido da aplicação da lei das potências é válido somente para estudos de filmes ou seja liberação de fármaco unidirecional.

Na Tabela 1 temos o resumo das informações obtidas através da equação da lei das potências.

Tabela 1 – Correlação entre os valores de n e o mecanismo de transporte.

Valor de n	Mecanismo de transporte do fármaco
0,5	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	Transporte anômalo ou não Fickiano
1,0	Transporte do caso II ou liberação de ordem zero
> 1	Super caso II

CAPÍTULO 4 - Materiais

4.1 Materiais

Neste capítulo é apresentada uma breve descrição dos polímeros e fármacos utilizados nesta tese.

4.1.1 Polímeros

Poli(etileno-co-metil-acrilato) (EMA)

O EMA é um copolímero formado pela associação de monômeros de etileno com o monômeros metil acrilato (Figura 8). Tem característica semi-cristalina, com ponto de fusão em torno de 70°C, e transição vítrea (T_g) não descrita na literatura.

Foram utilizados copolímeros de EMA de procedência da SIGMA-ALDRICH (St. Louis, USA) contendo 16,5, 21,5 e 29,0 % de metil acrilato, sem prévia purificação.

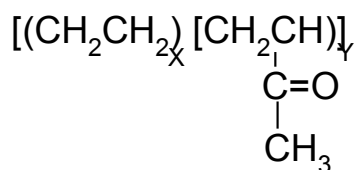


Figura 8 – Estrutura química do comonômero de poli(etileno-co-metilacrilato)

Policaprolactona-triol (PCL-T)

A policaprolactona-triol (PCL-T) (Figura 9) é um poliéster alifático de massa molar 900 g/mol, com aspecto físico pastoso, ponto de fusão em 33 °C (conforme fabricante) e baixa solubilidade em água. Foi obtido da Aldrich Chemical Co. Inc. (St. Louis, USA) e utilizado sem prévia purificação.

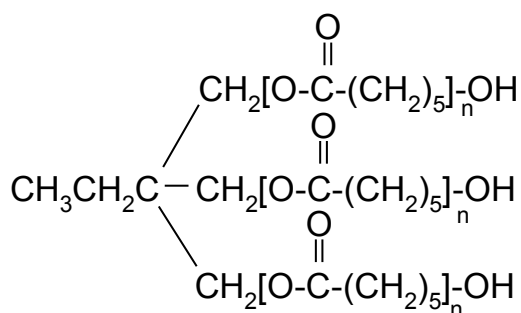


Figura 9 – Estrutura química da poli(caprolactona) triol

4.1.2 Fármacos

Ibuprofeno (C₁₃H₁₈O₂)

Atividade farmacológica: antiinflamatório não esteroideal

Estrutura química:

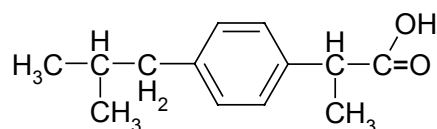


Figura 10 – Estrutura química do ibuprofeno.

Propriedades físico-químicas: pó branco, cristalino, ponto de fusão 75 a 78°C, é praticamente insolúvel em água; em etanol apresenta solubilidade de 0,67g/mL; em clorofórmio 1g/mL e em éter etílico 0,5g/mL. Apresenta pKa de 4,4 (MOFFAT, 1986).

Paracetamol (C₈H₉NO₂)

Atividade farmacológica: analgésico e antitérmico

Estrutura química:

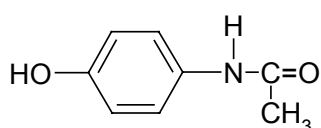


Figura 11 – Estrutura química do paracetamol.

Propriedades físico-químicas: pó branco, cristalino, ponto de fusão 168 a 172°C. apresenta solubilidade em água de 0,014 mg/mL; em etanol de 0,14 mg/mL; em acetona de 0,077 mg/mL. Pouco solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em éter. Apresenta pKa de 9,2 (LUND, 1994, MOFFAT, 1986)..

Diltiazem (C₂₂H₂₆N₂O₄S·HCl)

Atividade farmacológica: bloqueador de canal de cálcio, antihipertensivo.

Estrutura química:

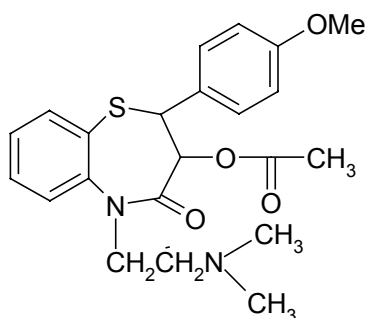


Figura 12 – Estrutura química do diltiazem.

Propriedades físico-químicas: apresenta-se na forma de cristais brancos, com ponto de fusão em torno de 188⁰C; pKa de 7.7. Solúvel em água, álcool e clorofórmio (GENNARO,1990).

Progesterona (C₂₁H₃₀O₂)

Atividade farmacológica: esteróide progestogênico, utilizado na reposição hormonal e como anticoncepcional.

Estrutura química:

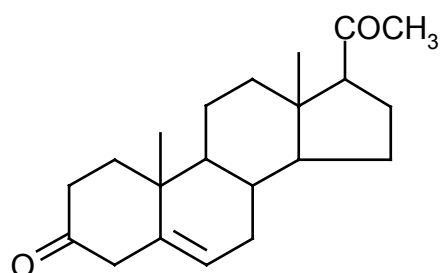


Figura 13 – Estrutura química da progesterona

Propriedades físico-químicas: apresenta-se na forma de cristais brancos a branco amarelados. Apresenta duas formas polimórficas, uma com ponto de fusão de 126 a 131⁰C e outra conhecida como β-PG com fusão em 121⁰C. Praticamente insolúvel em água e solubilizando 0,125 g/mL em etanol; 1g/mL em clorofórmio e 0,167g/mL em éter etílico (MOFFAT, 1986).

CAPÍTULO 5 - TÉCNICAS ANALÍTICAS

Neste capítulo é apresentada uma breve abordagem das técnicas analíticas utilizadas para o desenvolvimento do trabalho. Serão discutidos alguns fundamentos teóricos e a aplicabilidade da técnica para o presente estudo.

5.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Quando uma substância sofre uma mudança física ou química, observa-se uma variação correspondente na entalpia. Se o processo for promovido por uma variação controlada de temperatura que constitui a base das técnicas conhecidas como análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), é medida a variação de entalpia entre o material em estudo (amostra) e uma referência ou padrão (LUCAS, 2001).

As curvas obtidas por meio de DSC representam a quantidade de energia elétrica fornecida para o sistema. Assim, as áreas sob os picos serão proporcionais às variações de entalpia que ocorrem em cada transformação (MARTIN, 1993).

A calibração do instrumento permite a determinação quantitativa da capacidade

calorífica de uma amostra. A determinação tem como base a substância padrão, que tem valores de temperatura de fusão e do calor de fusão bem determinados e padronizados. São usados para esta finalidade substâncias orgânicas e metais como índio (In) e estanho (Sn) (LUCAS, 2001).

A Figura 14 mostra o diagrama dos compartimentos da amostra e referência com fontes de equipamentos individuais, em que a temperatura e a energia são monitoradas e geradas por filamentos de platina idênticos, que atuam como termômetros resistivos e aquecedores (LUCAS, 2001).

Esta técnica mantém constante o calor fornecido. Porém, ao invés de medir a diferença de temperatura durante a transformação que ocorre na amostra, um sistema de controle aumenta imediatamente a energia fornecida para a amostra ou para a referência, dependendo do processo envolvido ser endotérmico ou exotérmico. Isto tem como finalidade manter a amostra e a referência com a mesma temperatura (MARTIN, 1993).

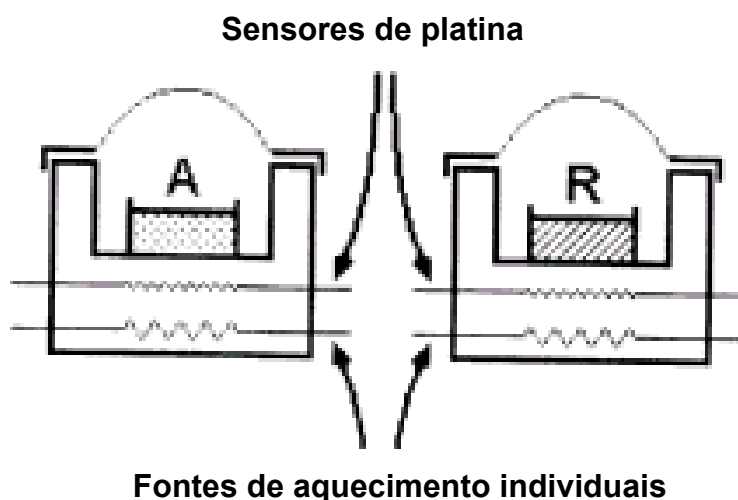


Figura 14 - Diagrama esquemático do compartimento da amostra na análise de DSC, (A) amostra e (R) referência.

Fonte: (LUCAS, 2001).

O registro da curva de DSC é expresso em termos de fluxo de calor (miliwatts), versus temperatura ($^{\circ}\text{C}$) ou tempo (minuto), como o exemplo na Figura 15.

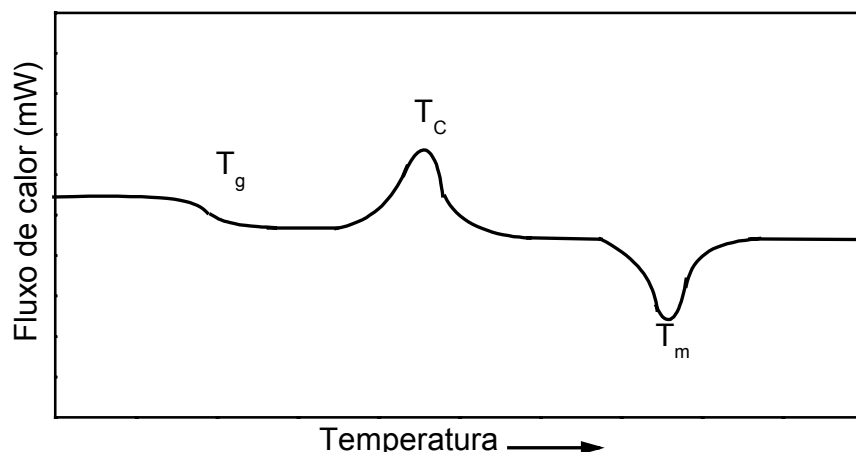


Figura 15 - Curva típica de uma análise térmica diferencial de uma amostra semi-cristalina, indicando temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de cristalização (T_c) e temperatura de fusão (T_m).

Fonte: (LUCAS, 2001).

As aplicações gerais de DSC na área química e farmacêutica são em exames biomédicos, determinação do grau de cristalinidade, temperaturas de transição vítrea (T_g)¹, temperatura de cristalização (T_c)² e temperatura de fusão (T_m)³ (MARTIN, 1993; WESOLOWSKI, 1992). Polímeros e fármacos podem ser encontrados em diversos graus de organização de suas moléculas. A relação entre a região amorfa e cristalina de uma amostra é expressa em termos de porcentagem de cristalinidade (LUCAS, 2001).

A porcentagem de cristalinidade pode ser determinada por DSC a partir do pico endotérmico relativo à fusão cristalina. A área sob o pico está diretamente relacionada à quantidade de calor absorvida na fusão. Se um teor maior da amostra apresenta-se na forma organizada, uma maior quantidade de calor será absorvida na fusão. O grau de cristalinidade pode ser calculado através da equação 17:

¹ Temperatura que um polímero vítreo passa para um estado de maior mobilidade (elastomérico) em aquecimento e reverte ao estado vítreo no resfriamento.

² Passagem do estado líquido para o estado sólido cristalino.

³ Passagem do estado sólido cristalino para o estado líquido.

$$\% \text{ de cristalinidade} = \frac{\Delta H_{fa}}{\Delta H_{fp}} \times 100 \quad (17)$$

onde:

ΔH_{fa} = entalpia de fusão necessária para fundir a amostra em estudo,

ΔH_{fp} = entalpia de fusão da amostra 100% cristalina.

Alterações no grau de cristalinidade podem estar relacionadas com possíveis interações polímero-polímero ou fármaco-polímero (GINÉS, 1996), fato este que pode afetar a permeabilidade e a difusão do fármaco através do filme ou membrana (LIPP, 1998).

5.2 Análise mecânica

A caracterização mecânica de matrizes poliméricas é essencial para avaliar o potencial de aplicação na área biomédica. Torna-se importante que um filme utilizado para o controle da liberação de fármacos em sistemas transdérmicos apresente por exemplo uma boa elasticidade, pois este sistema terá que ficar aderido à pele, que por sua vez apresenta uma grande flexibilidade.

O estiramento de um material é dependente da tensão aplicada sobre este corpo, que é a força F aplicada por unidade seccional de área A . Esta deformação pode ser elástica ou plástica. Materiais elásticos retornarão à sua forma original desde que a força seja removida, enquanto que materiais plásticos não retomam à sua forma original. O estiramento na tensão é chamado de tensão de estiramento (tensile stress, σ) e sua unidade mais utilizada N/m^2 (MARTIN, 1993)

A proporção entre a tensão e a deformação é o módulo de elasticidade ou módulo de Young (E), conforme equação 18 onde σ é a tensão aplicada e ϵ é a deformação.

$$\sigma = E\epsilon \quad (18)$$

O módulo de elasticidade informa a respeito da dureza ou resistência que um material apresenta a deformação plástica. Quanto maior o módulo, mais resistente à deformação é o material (CALLISTER, 1997).

5.3 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho torna-se útil no estudo de matrizes poliméricas pois através delas pode-se identificar possíveis interações entre uma mistura polímero-polímero ou polímero-fármaco, fator que pode influenciar no processo de difusão do fármaco através da matriz. Uma interação clássica é a formação de ligações de hidrogênio entre o grupo carboxílico do ácido poli acrílico e o oxigênio éter das cadeias do poli(óxido etileno), que favorecem a formação de uma blenda miscível (KANIS, 2000).

JENQUIN, M. e MCGINITY, J.W. (1994), estudaram o mecanismo de interação entre resinas acrílicas na forma de filme com ácido salicílico e maleato de clorfeniramina. Observaram que as interações entre os fármacos ácidos não envolviam ligações covalentes mas primariamente ligações eletrostáticas semelhantes ao observado para o cloridrato de propranolol e copolímeros do ácido metacrílico (TAKKA, 2003).

O principal suporte para análises de FTIR de filmes poliméricos é realizado através da formação de um filme fino sobre uma placa de óxido de silício.

5.4 Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) permite alcançar aumentos muito superiores ao da microscopia ótica. Na MEV a área ou o microvolume a ser analisado é irradiado por um fino feixe de elétrons ao invés da radiação da luz visível. Como resultado da interação do feixe de elétrons com a superfície da amostra, uma série de radiações são emitidas tais como: elétrons secundários, elétrons retroespalhados, raio-X característico, elétrons Auger e fótons. Quando captadas corretamente estas radiações fornecerão informações sobre a topografia da superfície, composição e cristalografia da amostra (MALISKA, 1998).

A microscopia eletrônica de varredura não pode ser aplicada diretamente em compostos orgânicos, pois os feixes de elétrons ao serem irradiados no ponto de contato acabam destruindo a amostra. Desta forma os compostos orgânicos têm que ser previamente protegidos por uma camada condutora de ouro, carbono, níquel, etc.

Por meio de MEV pode-se avaliar a presença de diferentes fases na matriz em estudo ou, quando presentes a formação de poros nos filmes poliméricos, fatores diretamente relacionado com a cinética de liberação dos fármacos.

5.5 Medidas de ângulo de contato

A interação entre uma superfície e um determinado líquido pode ser estudada por meio da medida do chamado ângulo de contato θ . Este é definido como o ângulo entre um plano tangente a uma gota do líquido e um plano contendo a superfície onde o líquido se encontra depositado (DRELICH, 1993), conforme Figura 16.

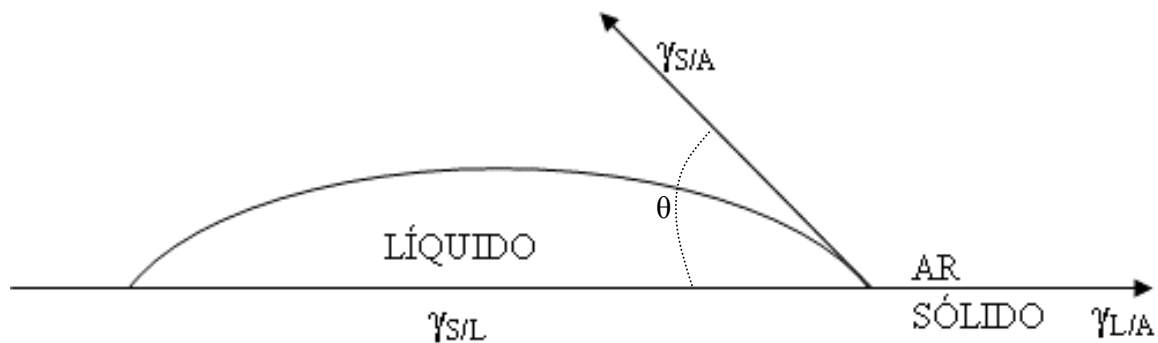


Figura 16 - Equilíbrio entre as forças que atuam em uma gota de líquido sobre uma superfície sólida.

A tensão superficial do sólido ($\gamma_{S/A}$) favorece a expansão do líquido, mas a tensão interfacial sólido-líquido ($\gamma_{S/L}$) opõe-se à expansão, assim como a componente horizontal da tensão superficial do líquido ($\gamma_{L/A}$) no plano da superfície sólida, ou seja, $\gamma_{L/A} \cos\theta$. Equacionando estas forças, obtém-se:

$$\gamma_{S/A} = \gamma_{S/L} + \gamma_{L/A} \cos\theta \quad (19)$$

A equação 19 é conhecida como a equação de Young. O ângulo θ é chamado ângulo de contato. A condição para a completa molhabilidade da superfície sólida é que o ângulo de contato seja zero. Esta condição é obedecida quando as forças de atração entre líquido e sólido são iguais ou maiores que aquelas entre líquido e líquido (FLORENCE e ATTWOOD, 2003, pg. 41).

O ângulo de contato é determinado utilizando um equipamento que adiciona uma gota com volume pré-definido de um solvente qualquer sobre uma superfície sólida, como por exemplo um filme polimérico. Quando a gota alcançar o equilíbrio de forças entre as

três fases (ângulo de contato estático) a imagem é capturada, frequentemente utilizando um vídeo micromêtro, e o ângulo de contato determinado. Neste trabalho foi utilizado um software de tratamento de imagens.

CAPÍTULO 6 - Caracterização de filmes de EMA e aplicação em sistemas de liberação de fármacos do tipo reservatório.

6.1 Procedimento experimental

6.1.1. Materiais

Neste trabalho foram utilizados os copolímeros de EMA contendo 16,5, 21,5 e 29,0 % de metil acrilato, obtidos da Aldrich Chem. Co (St. Louis, USA). Etanol (99,5%) e clorofórmio foram adquiridos da Vetec S.A., (Rio de Janeiro, Brasil). Polímeros, e solventes foram utilizados sem prévia purificação. Paracetamol, ibuprofeno e DZ foram obtidos da Galena S.A. (São Paulo, Brasil) e também utilizados sem prévia purificação.

6.1.2. Preparação dos filmes

Quantidades de 0,1–0,2 g dos copolímeros de EMA 16,5, 21,5 e 29,0% MA foram dissolvidas em 10 mL de clorofórmio. A solução polimérica foi colocada numa placa de Petri (teflon) e mantida a temperatura ambiente para evaporação do solvente. O filme foi

removido da placa, seco por 24 horas a temperatura ambiente e armazenado em dessecador sob vácuo até a realização das análises. A espessura média dos filmes foi determinada após medidas em diferentes pontos utilizando um micromêtro (Mytotoyo, Japan).

6.1.3 Propriedades mecânicas

Amostras de filmes com 10 cm de comprimento e com espessura entre 0,05 – 0,08 mm foram cortadas a partir dos filmes. Os testes de tensão foram realizados a 25 °C utilizando um equipamento EMIC DL 2000 analyzer (EMIC, Brazil), de acordo com norma ASTM D882-95 para filmes finos. Os filmes foram mantidos sob vácuo antes das análises. A partir da curva de tensão/deformação de, no mínimo, seis amostras foram determinados o módulo de elasticidade, tensão na ruptura e alongação máxima.

6.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Os termogramas de DSC foram obtidos em um calorímetro diferencial de varredura (DSC 50, Shimadzu, Japão) através do aquecimento das amostras de -100 a 200 °C numa razão de 10 °C min⁻¹. Para todas as medidas as amostras foram aquecidas até 120°C e resfriadas lentamente (para eliminar a história térmica), em seguida uma segunda corrida foi realizada e utilizada para determinar os valores de transição. Foram utilizadas amostras com massa de 4 mg em média e o fluxo de nitrogênio foi de 50 cm³ min⁻¹. Padrões de índio (156,6 °C) e zinco (419,5 °C) foram utilizados para calibração.

6.1.5. Medidas de ângulo de contato

A molhabilidade da superfície dos filmes foi determinado por medidas de ângulo de contato (LUAN, et al., 2000; AMIRFAZLI, et al., 1998). O experimento (AMIRFAZLI, et al., 1998; DOMENECH, et al., 2003) consiste em colocar um volume conhecido de uma amostra líquida (neste estudo foi empregado , 10 µL de soluções etanol/água) na forma de gota sobre a superfície do polímero. A gota é mantida até esta alcançar o estado de equilíbrio, no qual um sistema de três fases é formado (DOMENECH, et al., 2003). Sob

estas condições, pode-se determinar um ângulo de contato finito (ângulo estático, θ_s) formado pela gota estática com a superfície do polímero.

Três medidas foram realizadas para cada amostra e os dados são apresentados como a média com seu desvio padrão. As imagens foram capturadas com video micromêtro (Javelin model JV 600 T, Syosset, NY, USA) utilizando o software Computer Eyes 5.12. As análises das imagens foram realizadas com o software Image Tool 1.28 .

6.1.6. Curvas analíticas para doseamento dos fármacos

Foram preparadas curvas analíticas por espectrofotometria no UV para o DZ, paracetamol e ibuprofeno. Para o paracetamol foi preparada uma solução estoque de 0,17 mg/mL em etanol e a partir desta foram realizadas 5 diluições, sendo que as concentrações de trabalho ficaram entre 0,0017 a 0,013 mg/mL. Em seguida, as amostras foram analisadas em 244 nm. A partir do padrão de ibuprofeno preparou-se uma solução estoque em etanol a 0,2 mg/mL e desta realizou-se 5 diluições que variaram entre 0,02 a 0,7 mg/mL e as soluções obtidas foram analisadas em 265 nm.

Como o DZ foi o fármaco utilizado para avaliar a influência da fração de etanol na permeabilidade através dos filmes de EMA, foi necessária a avaliação da possível interferência da variação das frações de solvente etanol/água sobre a absorvidade no comprimento de onda especificado. Para tanto, preparou-se duas curvas analíticas, uma utilizando como solvente etanol puro e outra contendo a maior proporção de água utilizada nos testes de permeação que foi 40/60 (etanol/água). As 5 diluições utilizadas que variaram de 0,002 a 0,02 mg/mL, foram preparadas a partir de uma solução estoque a 0,2 mg/mL e analisadas em 239 nm. As curvas analíticas foram comparadas estatisticamente para avaliar a existência de diferenças significativas entre estas.

6.1.7. Determinação da solubilidade dos fármacos em etanol/água

Excesso de paracetamol, ibuprofeno e cloridrato de dilitiazem foi equilibrado com 10 ml de etanol ou soluções de etanol/água a 37°C (agitação constante) por 24 horas. A solução saturada de fármaco foi filtrada com filtro de membrana(0,45 μm). A concentração foi determinada após diluição apropriada da amostra por espectrofotometria no UV conforme curvas analíticas obtidas no item 6.1.

6.1.8. Solubilidade do fármaco no polímero

Filmes quadrados com 1 cm de aresta e 0,05 mm de espessura foram mergulhados em solução saturada dos fármacos a 37°C sob agitação constante. Após 24 h, estes foram rinsados com etanol, secos com papel absorvente e totalmente dissolvidos em clorofórmio (15 mL). A solução clorofórmica foi retirada e o solvente evaporado a temperatura ambiente sob vácuo. Em seguida foram adicionados 15 mL de etanol e a concentração de fármaco que estava no interior do polímero determinada por espectrofotometria no UV (HITACHI 2010, Japão) utilizando as curvas analíticas descritas no ítem 6.1.6.

6.1.9. Medidas de intumescimento

O intumescimento dos filmes foi determinado em função da composição de etanol/água. Inicialmente, foi determinada a massa da amostra seca (2 cm² e espessura de 0,6 mm) (W_d). Após equilíbrio com etanol ou solução de etanol/água, a amostra totalmente intumescida foi seca com papel adsorvente e pesada (W_s). O intumescimento foi determinado utilizando a equação 20,

$$\% \text{ Intumescimento} = (W_s - W_d) / W_d \times 100 \quad (20)$$

onde W_s and W_d são a massa do filme intumescido e a massa do filme seco, respectivamente.

6.1.10. Estudos de permeação

Os experimentos de permeação foram realizados utilizando uma célula de difusão conforme representado na Figura 17, mantida a 37,0 ± 0,5 °C. As membranas foram fixas entre os dois compartimentos (doador e receptor) de mesmo volume (6mL, área de difusão 2,25 cm²). No compartimento doador foi adicionada solução saturada do fármaco

e no compartimento receptor somente o solvente utilizado para preparar a solução saturada. Em intervalos de tempo pré-definidos foram retiradas a totalidade de solução no compartimento receptor e substituída por nova solução. A quantidade de fármaco permeada foi determinada espectrofotometricamente.

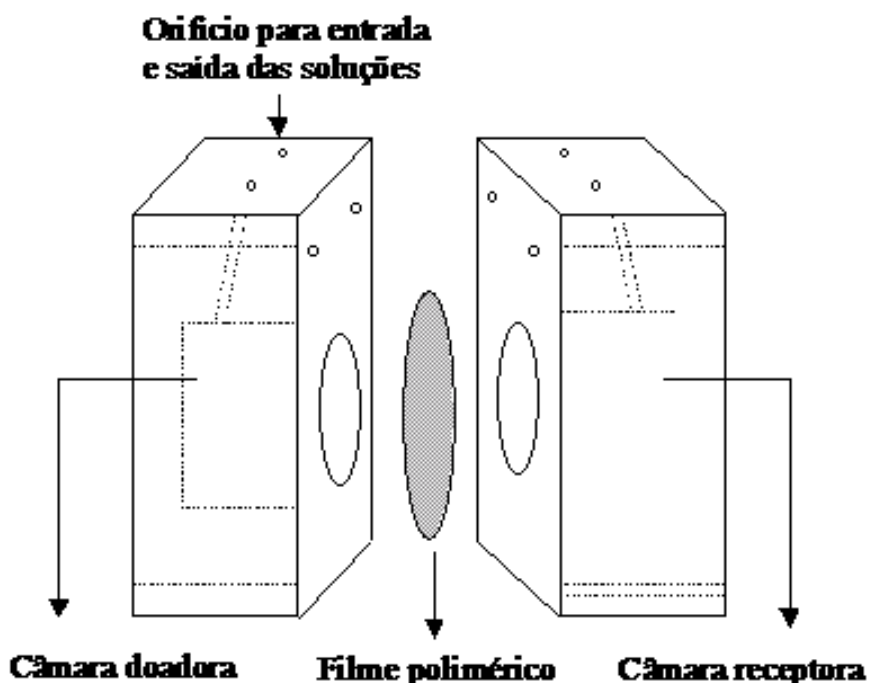


Figura 17 – Célula utilizada para os estudos de difusão e permeabilidade dos fármacos.

6.1.10.1 Efeito das da solubilidade dos fármacos sobre a permeabilidade.

Este estudo foi conduzido utilizando o filme de EMA 29,0% (MA) entre os compartimentos. O compartimento doador continha solução saturada dos fármacos, DZ, paracetamol ou ibuprofeno em etanol e no compartimento receptor somente etanol. A célula foi agitada horizontalmente na razão de 120 rev./min para minimizar o efeito de fronteira. A cada 30 minutos, o volume total da solução receptora foi removido da célula e nova solução adicionada. A concentração de fármaco no lado receptor foi determinada por espectrofotometria utilizando as equações de reta obtidas no ítem 6.1.6. Todos os experimentos foram realizados no mínimo em triplicata.

6.1.10.2 Efeito da composição etanol/água sobre a permeabilidade do DZ

Para esta avaliação utilizou-se filmes de EMA 29,0% (MA). No compartimento doador adicionou-se solução saturada do fármaco em etanol/água (etanol variando de 40 a 100%) e no compartimento receptor somente solução de etanol/água na mesma proporção utilizada no compartimento doador. A célula foi agitada horizontalmente na razão de 120 rev./min para minimizar o efeito de fronteira. A cada 60 minutos, o volume total da solução receptora foi removido da célula e nova solução etanol/água adicionada. A concentração de fármaco no lado receptor foi determinada por espectrofotometria utilizando a equação de reta obtida no item 6.1.6. Todos os experimentos foram realizados no mínimo em triplicata.

6.1.10.3 Efeito do teor de metil acrilato nos filmes sobre a permeabilidade do DZ.

Para este estudo utilizamos filmes de EMA 16,5, 21,5 e 29,0% de MA. No compartimento doador adicionamos solução a 2% do DZ em etanol e no compartimento receptor somente etanol. A célula foi agitada horizontalmente na razão de 120 rev./min para minimizar o efeito de camada. A cada 30 minutos, o volume total da solução receptora foi removido da célula e nova solução adicionada. A concentração de fármaco no lado receptor foi determinado por espectrofotometria utilizando as equações de reta obtida no item 6.1.6. Todos os experimentos foram realizados no mínimo em triplicata.

O fluxo dos fármacos através dos filmes foi determinado pelo coeficiente angular da curva da quantidade de fármaco permeado versus tempo, por unidade de área. O Coeficiente de permeabilidade foi determinado utilizando a equação 7 do item 3.5

6.1.11 Análise estatística

As avaliações estatísticas foram realizadas utilizando o método de análise de variância (ANOVA) utilizando o software OriginPro 7.0. Em todos os casos o nível de significância foi $P < 0.01$.

6.2. Resultados e discussão

6.2.1. Caracterização térmica dos filmes de EMA

Poli(etileno-co-metil acrilato) pode ser classificado como um polímero plástico flexível, cristalino a temperatura ambiente. Na estrutura do EMA, o etileno é uma unidade não polar e altamente cristalina, enquanto que a unidade acrilato é amorfa e polar. Os picos de transição dos filmes (fusão e transição vítrea) são mostradas na Figura 18.

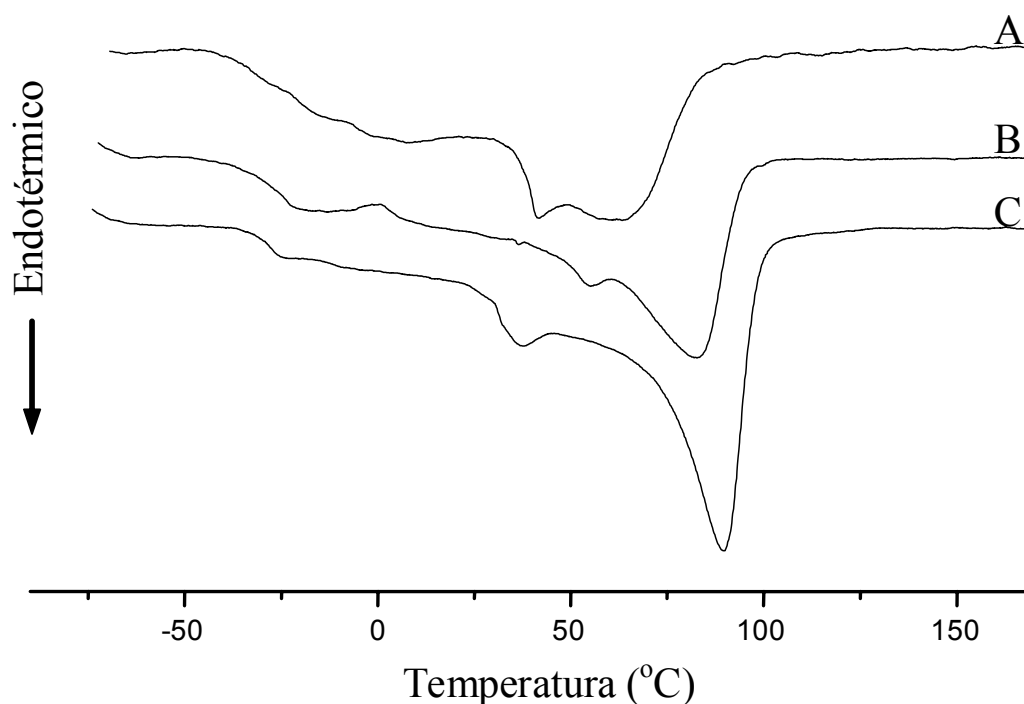


Figura 18. Curvas de DSC dos filmes de EMA contendo: (A) 29,0 %; (B) 21,5 % e (C) 16,5 % MA.

As temperaturas de transição vítrea, as quais estão associadas à fase amorfa do EMA (KUNDU, et al., 1996), são $-29.8\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-31.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-35.6\text{ }^{\circ}\text{C}$ para os copolímeros com 16,5, 21,5 e 29,0 % de MA, respectivamente. Em relação ao processo de fusão observa-se que para todos os polímeros existe uma larga faixa de temperatura entre o início e fim da transição. Conforme KUNDU et al, (1996) isto se deve à existência de

vários tipos de pequenos cristais no EMA. Diferente da pequena mudança na T_g , a temperatura de fusão decresce de $90,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ (16,5% MA) para $63,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (29,0 % MA). Dados da literatura sugerem que o polietileno cristaliza em uma conformação planar em zig-zag com suas cadeias totalmente extendidas (MARIN, et al., 1993). O aumento da quantidade dos grupos MA, os quais são randomicamente distribuídos ao longo da cadeia do copolímero, podem reduzir as interações inter-cadeias afetando a cristalização, e em consequência, alterando a temperatura de fusão. Ao mesmo tempo, alterações de ordem estrutural podem afetar as propriedades mecânicas e de permeação dos filmes.

Em um segundo momento caracterizou-se os filmes em relação a sua estabilidade térmica. Na Figura 19 estão apresentados os TGA's dos filmes de EMA contendo 16,5, 21,5 e 29,0% de MA.

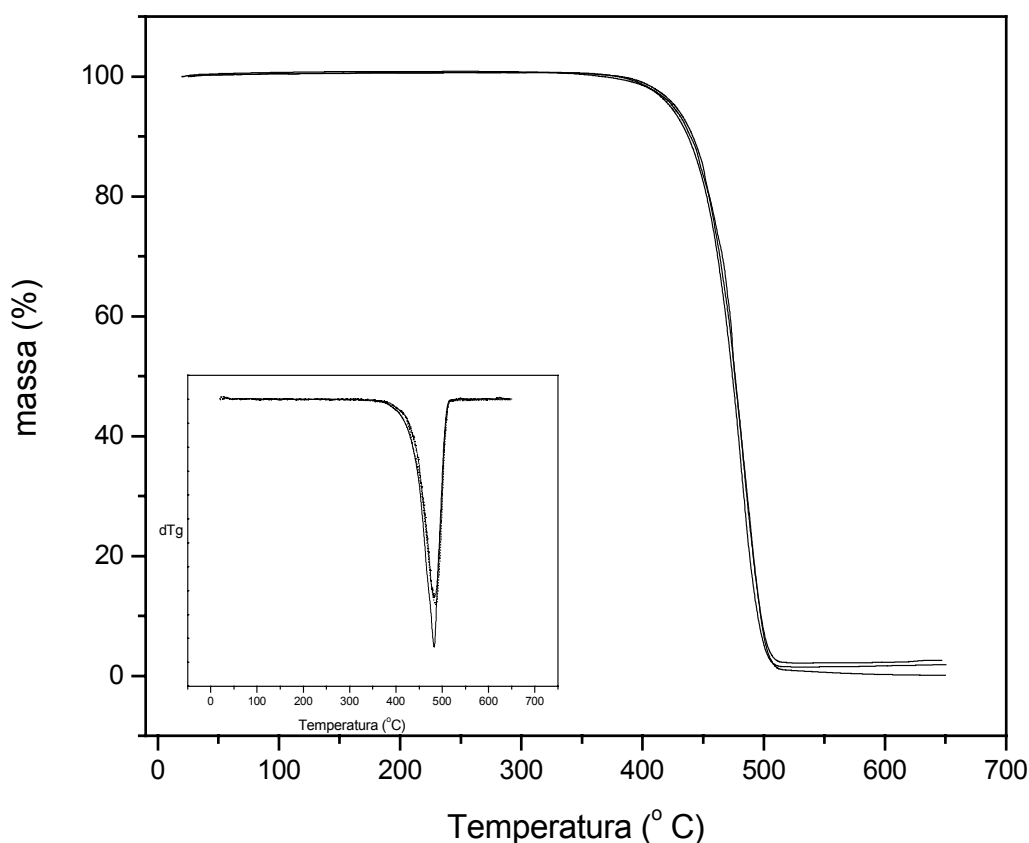


Figura 19 - Sobreposição das curvas de TGA e da primeira derivada dos filmes de EMA contendo: (A) 29,0 %; (B) 21,5 % e (C) 16,5 % MA.

O processo de degradação dos filmes de EMA acontecem em uma única etapa tendo início em 345 °C e término em 513 °C. Não foram observadas diferenças entre a temperatura máxima de degradação, conforme os dados obtidos da primeira derivada dos termogramas de TGA's para os filmes com diferentes teores de MA.

6.2.2. Propriedades mecânicas

A aplicação final de filmes poliméricos dependem muito de suas propriedades mecânicas à temperatura ambiente. Por exemplo, para aplicação em sistemas terapêuticos transdérmicos, em geral são necessários filmes poliméricos com alta elasticidade. Os testes de tensão informam sobre a resistência e elasticidade dos filmes, refletidos por parâmetros como tensão máxima, módulo de elasticidade e alongação na ruptura. As curvas de tensão versus alongação correspondentes aos filmes de EMA com diferentes teores de MA são mostrados na Figura 20 e os valores dos parâmetros mecânicos associados são descritos na Tabela 2.

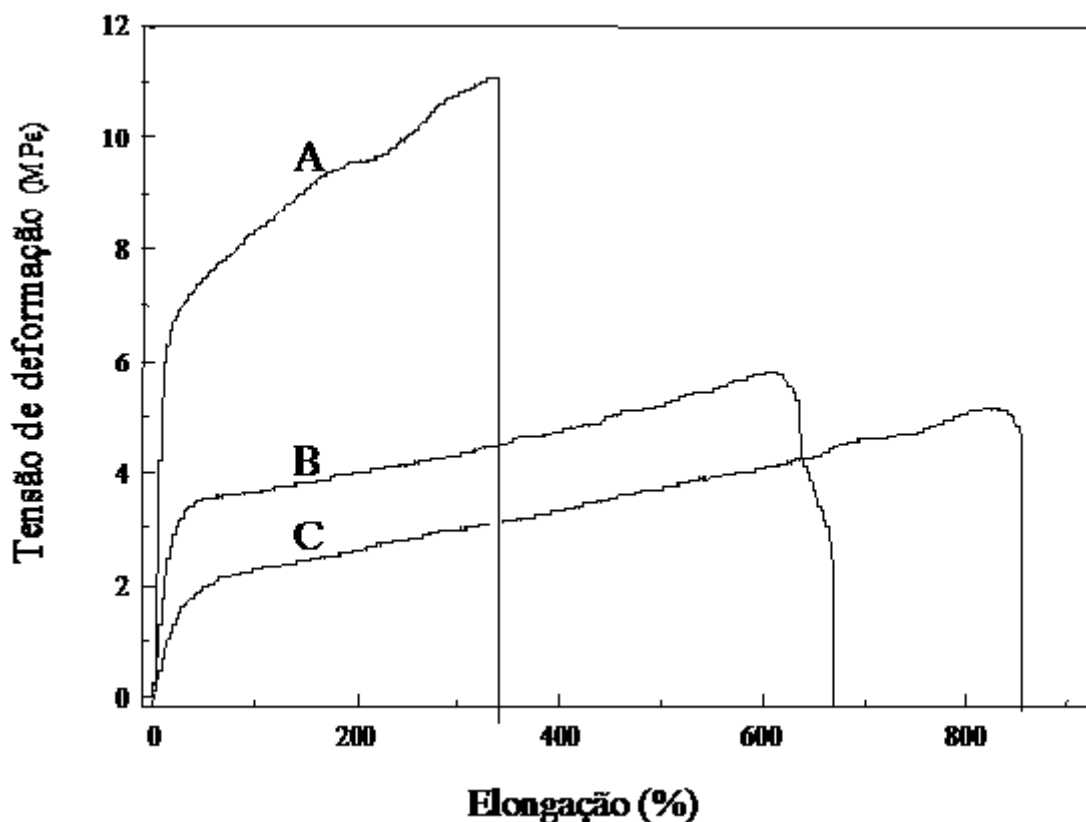


Figura 20 -Tensão de deformação versus alongação para filmes de EMA contendo: (A) 16,5 %; (B) 21,5 % and (C) 29,0% MA.

Tabela 2 . Parâmetros mecânicos dos filmes de EMA contendo diferentes teores de MA.

Copolimêro (EMA)	Elongação (%)	Tensão máxima (MPa)	Módulo de elasticidade (MPa)
16,5 % MA	382 ± 62	10,79 ± 1.25	80,77 ± 17.0
21,5 % MA	638 ± 76	6,38 ± 0.39	22,73 ± 2.21
29,0 % MA	847 ± 101	4,95 ± 0.33	6,47 ± 0.71

Média ± DP de seis experimentos (n=6) (p<0,01)

O comportamento das curvas tensão/deformação para os filmes de EMA é consistente com polímeros classificados como elastomêros. Diferenças significativas foram observadas em todos os parâmetros avaliados a partir da curva de tensão deformação para os filmes poliméricos (Tabela 2). O aumento no teor de MA nos filmes poliméricos reduz significativamente (p<0,01) a tensão máxima e o módulo de elasticidade mas aumenta significativamente (p<0,01) a elongação, indicando que os filmes do copolímero com 29,0% de MA são mais elásticos, mais flexíveis e borrachosos. A elongação, por exemplo, aumenta 120% quando a quantidade de MA no copolímero muda de 16,5 to 29,0 %. Um comportamento similar foi observado para o decréscimo na tensão de deformação. Para o módulo de elasticidade foi observado um significativo decréscimo com a mesma variação no teor de MA. Estes resultados mostram que a elasticidade do EMA depende fortemente da fração de fase amorfa no copolímero.

6.2.3. Estudos de intumescimento

A permeabilidade do solvente no filme polimérico está relacionada com a capacidade de intumescimento. Em geral, uma boa barreira para a permeação de vários substratos é aquela onde as cadeias poliméricas se apresentam densamente empacotadas. Para a permeação, os espaços entre as cadeias poliméricas devem expandir para que o substrato possa atravessar o polímero. Como um filme intumescido apresenta aumento dos espaços inter-cadeias quando comparado ao filme seco o

substrato pode penetrar mais facilmente naquele (SUN, et al., 1993). Os graus de intumescimento dos filmes de EMA com diferentes teores de MA, em função da composição etanol/água, são apresentados na Figura 21.

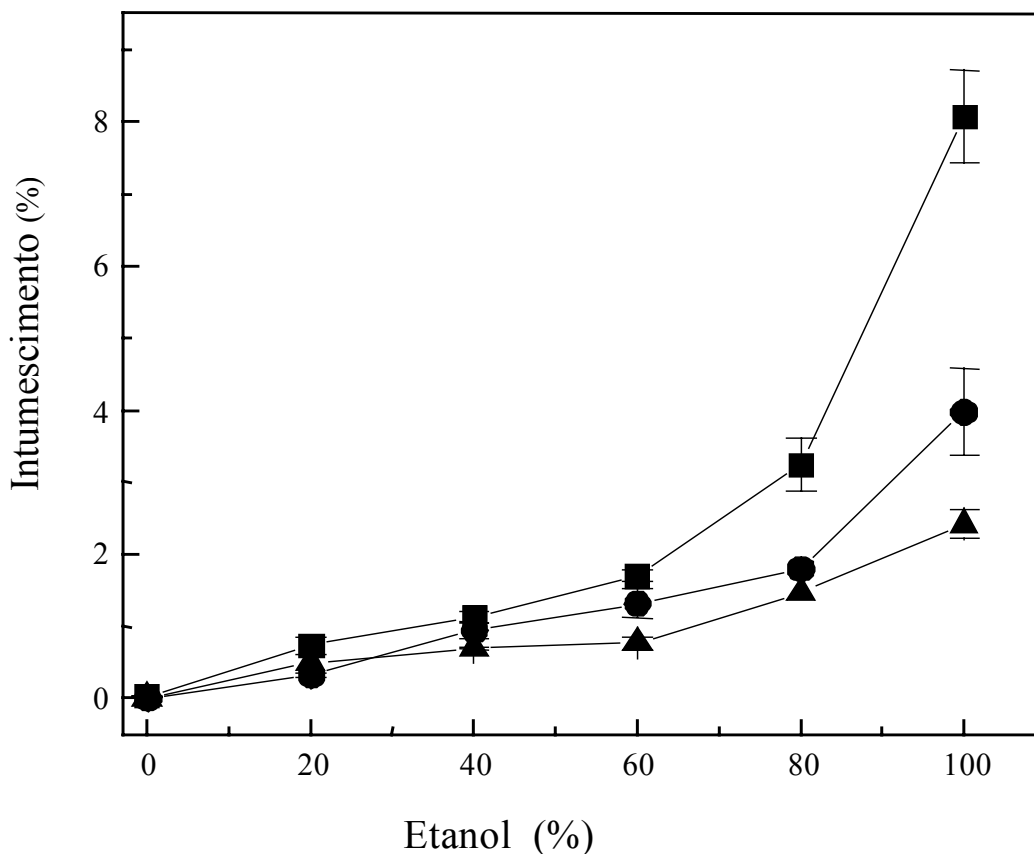


Figura 21 - Porcentagem de intumescimento em função da fração de etanol para filmes de EMA com diferentes teores de MA: (▲) 16,5 %; (●) 21,5 % and (■) 29,0 %. (n=5)

Como observado, EMA não intumescer em água e o grau de intumescimento aumenta significativamente ($p < 0,01$) com a composição de etanol para ambos os filmes. É de conhecimento que polietileno é hidrofóbico e, conseqüentemente, impermeável à água. A presença das unidades de MA na cadeia polimérica (copolímero) não altera este comportamento, mas com o aumento da composição de etanol ocorre o intumescimento. O aumento no intumescimento com o acréscimo no teor de MA pode ser explicado pelos respectivos parâmetros de solubilidade. O parâmetro de solubilidade do etanol é 12,9, do polietileno é 7,9 e do poli(metil acrilato) é 9,5. Com a presença de MA na cadeia do copolímero o parâmetro de solubilidade tende a se aproximar do parâmetro de solubilidade

do etanol, promovendo, desta forma, um aumento no grau de intumescimento dos filmes de EMA.

A característica hidrofílica (molhabilidade) da superfície dos filmes poliméricos dos copolímeros com diferentes teores de MA, foi analisada por medidas de ângulo de contato. O ângulo de contato é definido como o ângulo entre a tangente do vapor-sólido e a linha da interface sólido-líquido. A condição para a completa molhabilidade de uma superfície sólida é quando o ângulo de contato é zero. Esta condição é totalmente alcançada quando as forças de atração entre líquido e sólido são iguais ou maiores que as forças da interface líquido-líquido (coesão) (FLORENCE e ATWOOD, 2003). Na Figura 22 estão apresentados os ângulos de contato para gotas de etanol e etanol/água sobre os filmes de EMA (16,5 % MA). O aumento no teor de etanol promove redução no ângulo de contato da gota com a superfície do filme.

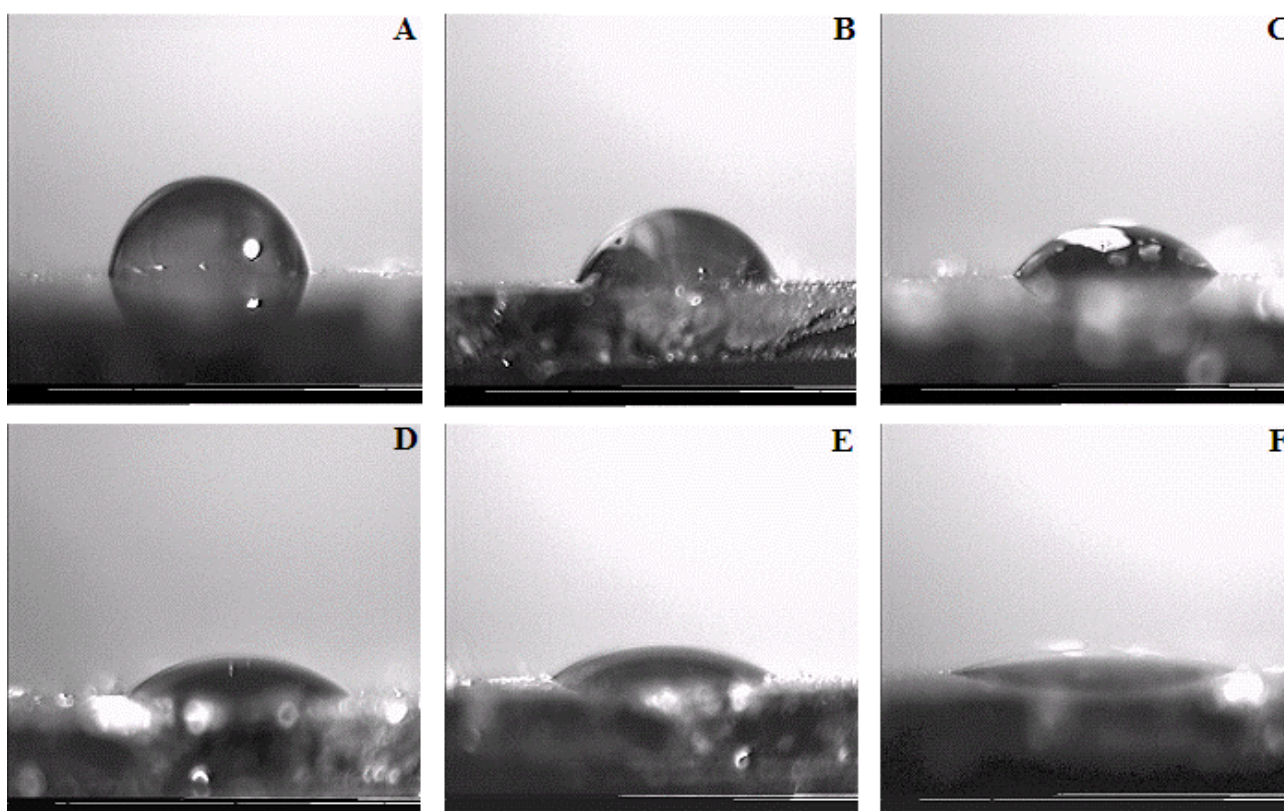


Figura 22 - Perfil das gotas de etanol e etanol/água (10 μ L) sobre os filmes de EMA com 16,5% de MA. Frações de etanol/água: (A) 0/100; (B) 20/80; (C) 40/60; (D) 60/40; (E) 80/20 and (F) 100/0.

O ângulo de contato do etanol no filme de EMA com 29,0% de MA mostrou valores próximos a zero, condição considerada de total molhabilidade. Como observado na Tabela 3, o ângulo de contato decresce com o aumento tanto no teor de etanol como no teor de MA, sugerindo que ambas as condições são importantes para o controle da permeação de fármacos através dos filmes de EMA.

Tabela 3 - Valores dos ângulos de contato calculados para os filmes de EMA.

Etanol/água (%)	Ângulo de contato		
	16,5 % MA	21,5 % MA	29,0 % MA
0/100	85,2 ± 2,9	80,8 ± 1,8	63,8 ± 1,4
20/80	70,0 ± 2,3	66,5 ± 2,2	56,7 ± 2,0
40/60	55,9 ± 1,7	48,0 ± 2,5	44,9 ± 2,3
60/40	46,9 ± 2,3	38,7 ± 2,1	28,1 ± 3,3
80/20	31,3 ± 1,4	31,5 ± 2,8	19,9 ± 5,3
100/0	11,6 ± 3,4	13,0 ± 4,4	---

Média ± DP de três experimentos (n=3) (p<0,01)

6.2.4. Estudos de permeação

6.2.4.1 Curvas analíticas

Para realizar estudos de permeação é necessário inicialmente que se tenha um método analítico confiável para o doseamento da quantidade de fármaco que atravessa as membranas de EMA. Desta forma, foram construídas curvas analíticas para os fármacos paracetamol e ibuprofeno em etanol 99,5%, e para o DZ em etanol 99,5% e em etanol/água 40/60 (%). Neste último caso a curva foi obtida com intuito de avaliar o efeito devido à mudança na composição do solvente. O interesse foi verificar possíveis mudanças de sensibilidade da técnica, pois este fármaco seria utilizado nos testes para verificar a influência da composição do solvente sobre a permeabilidade do filme de EMA 29,0% de MA. As curvas analíticas estão apresentadas nas Figuras 23, 24 e 25.

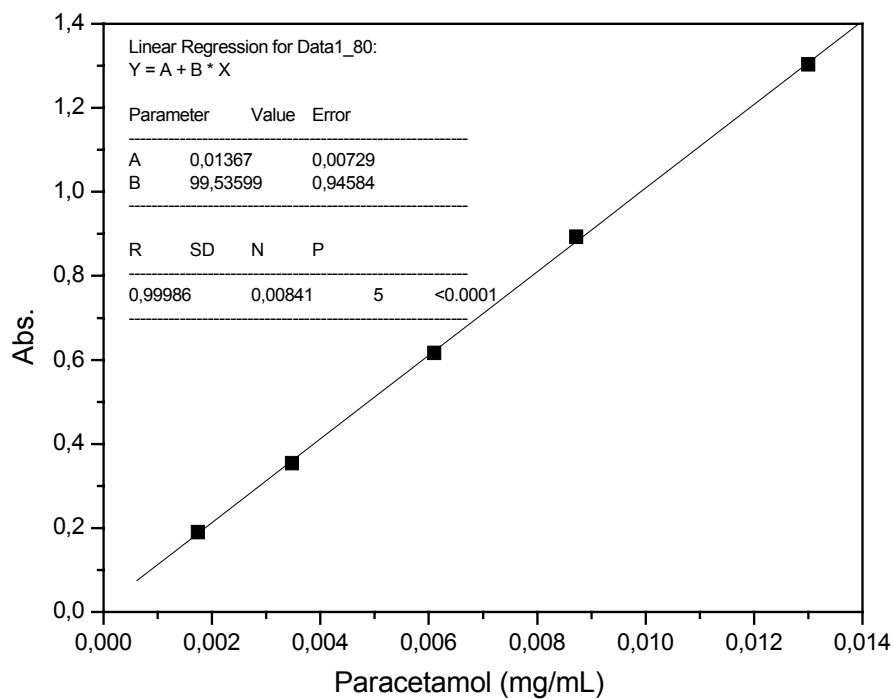


Figura 23 – Curva analítica para o paracetamol em absorvância versus mg/mL em 244 nm.

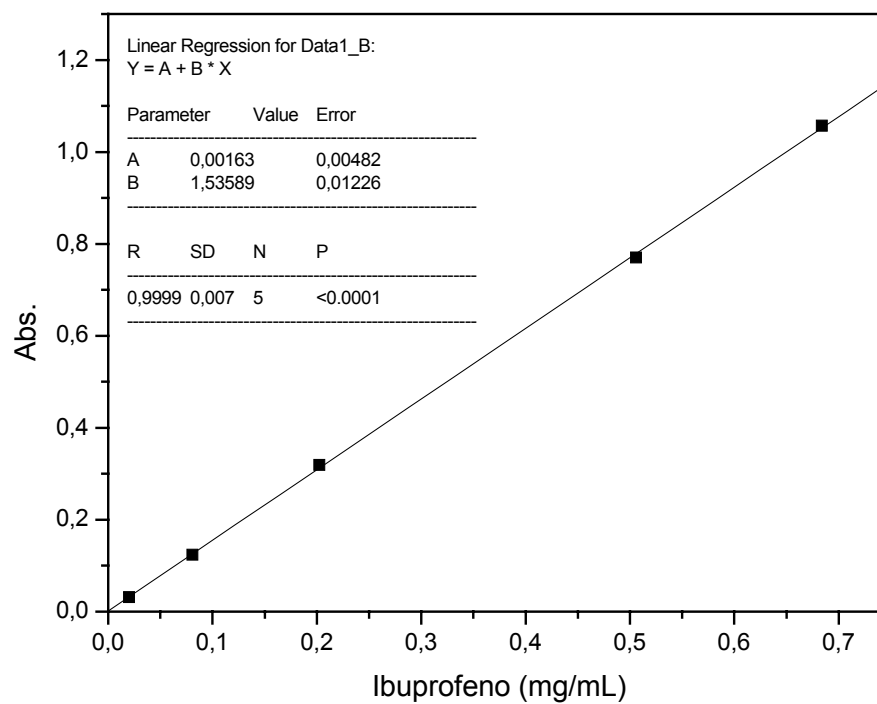


Figura 24 – Curva analítica para o ibuprofeno em mg/mL versus absorvância em 265 nm.

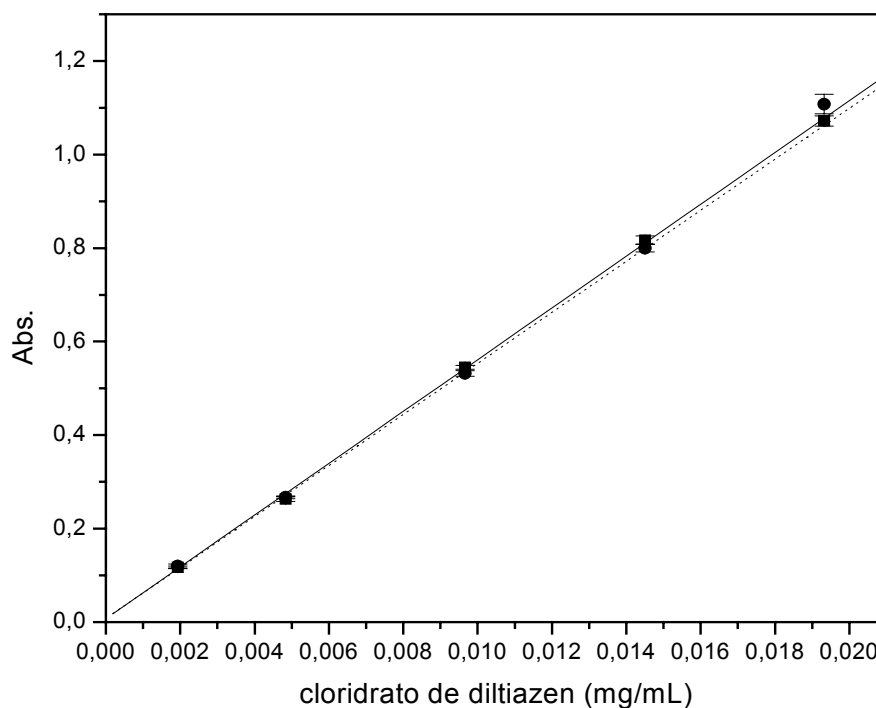


Figura 25 – Curvas analíticas para o DZ em etanol 99,5% (◆) e etanol 40 % (●) em absorvância versus mg/mL em 239 nm.

Na Tabela 4 estão apresentados os coeficientes lineares, angulares e de correlação (r) para todas as curvas analíticas.

Tabela 4 – Resultados obtidos das curvas analíticas para os fármacos paracetamol, ibuprofeno e DZ.

Fármaco	r	Coef. Linear (\pm dp)	Coef. Angular (\pm dp)
Paracetamol	0,99986	0,0137 (\pm 0,0073)	99,536 (\pm 0,945)
Ibuprofeno	0,99990	0,0016 (\pm 0,0048)	1,536 (\pm 0,012)
Clor. Diltiazem (Etanol 99,5%)	0,99975	0,0075 (\pm 0,0032)	55,388 (\pm 0,444)
Clor. Diltiazem (Etanol 40%)	0,99944	0,0077 (\pm 0,0038)	54,570 (\pm 0,575)

Os resultados dos valores de r demonstram que existe ótima linearidade entre a concentração dos fármacos e absorvância. Todos os valores de r foram acima de 0,99, valor mínimo definido pela Guia de Validação de Metodologia Analítica regulamentado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para doseamento de fármacos (BRASIL, 2003). Para as curvas analíticas obtidas para o DZ em etanol 99,5% e etanol 40% realizou-se um teste estatístico do tipo *t-student* com nível de significância (p) < 0,001 comparando os coeficientes angulares e lineares. O resultado demonstrou não haver diferenças significativas entre as respectivas curvas analíticas, caracterizando não existir interferência da adição de 60% de água sobre a sensibilidade do método. Desta forma, para o doseamento do DZ permeado na presença de diferentes porcentagens de etanol/água utilizamos a curva analítica obtida para etanol 99,5%.

6.2.4.2. Efeito do teor de metil acrilato e da fração de etanol na permeação do DZ.

Devido à baixa solubilidade do DZ em etanol, em comparação com o paracetamol e ibuprofeno, este foi considerado o mais apropriado para os estudos de partição e de permeação. Como observado na Figura 26, a permeação do DZ em etanol aumenta com a porcentagem de MA no copolímero.

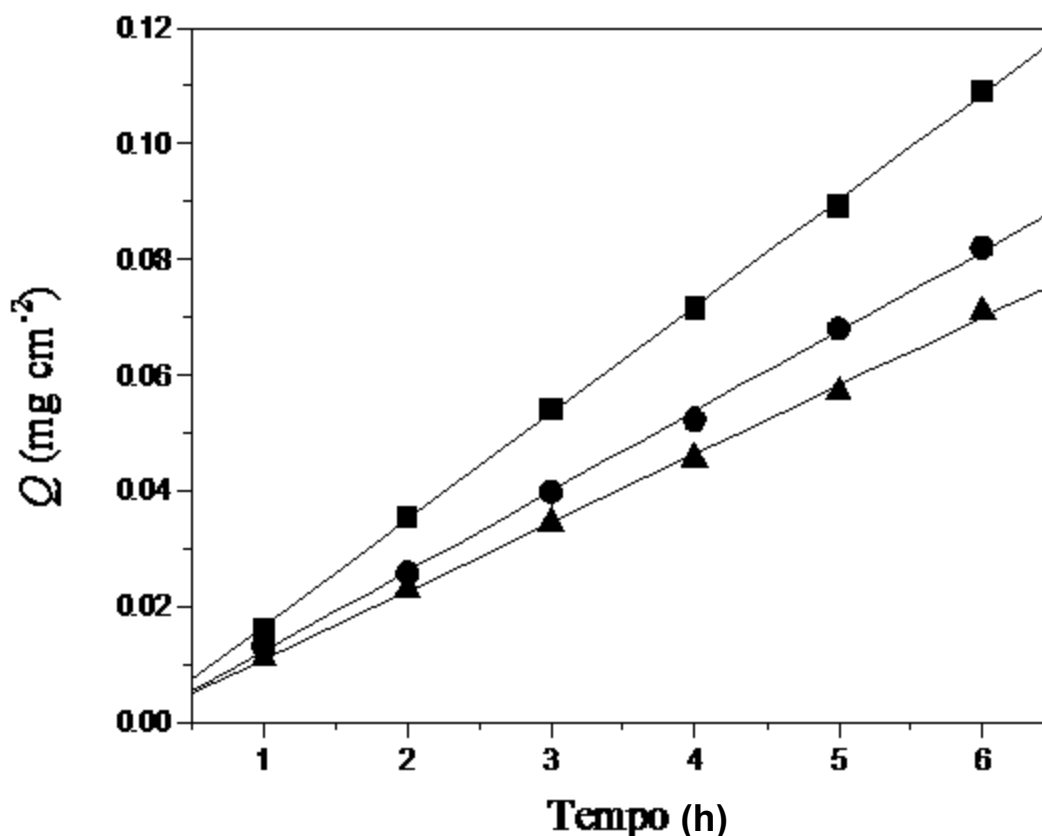


Figura 26 - Efeito do teor de MA sobre o fluxo (Q) de DZ através da superfície dos filmes de EMA em etanol: (▲) 16,5 % MA; (●) 21,5 % MA and (■) 29,0 % MA.

O fluxo do DZ aumenta de 0,012 para 0,018 $\text{mg cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ com o aumento do teor de MA de 16,5% para 29,0%. Este pequeno aumento na permeação está aparentemente relacionado com a diminuição da cristalinidade do copolímero, semelhante aos resultados de Shin and Byun (1996) para filmes de EVA. Como observado pelas análises de DSC, no sistema EMA, o aumento do comonômero MA diminui a cristalinidade do copolímero e, conseqüentemente, aumenta a difusividade do fármaco através do filme. A difusão de agentes ativos em polímeros ocorre principalmente através da região amorfa, o que está relacionado com a mobilidade das cadeias poliméricas e conseqüentemente do volume livre do sistema (FLORENCE e ATWOOD, 1998).

Outro importante fator que afeta o fluxo é a fração de etanol utilizada no sistema doador/receptor. Os perfis de permeação do DZ através dos filmes de EMA (29,0 % de MA) em soluções com diferentes frações de etanol/água, são mostrados na Figura 27.

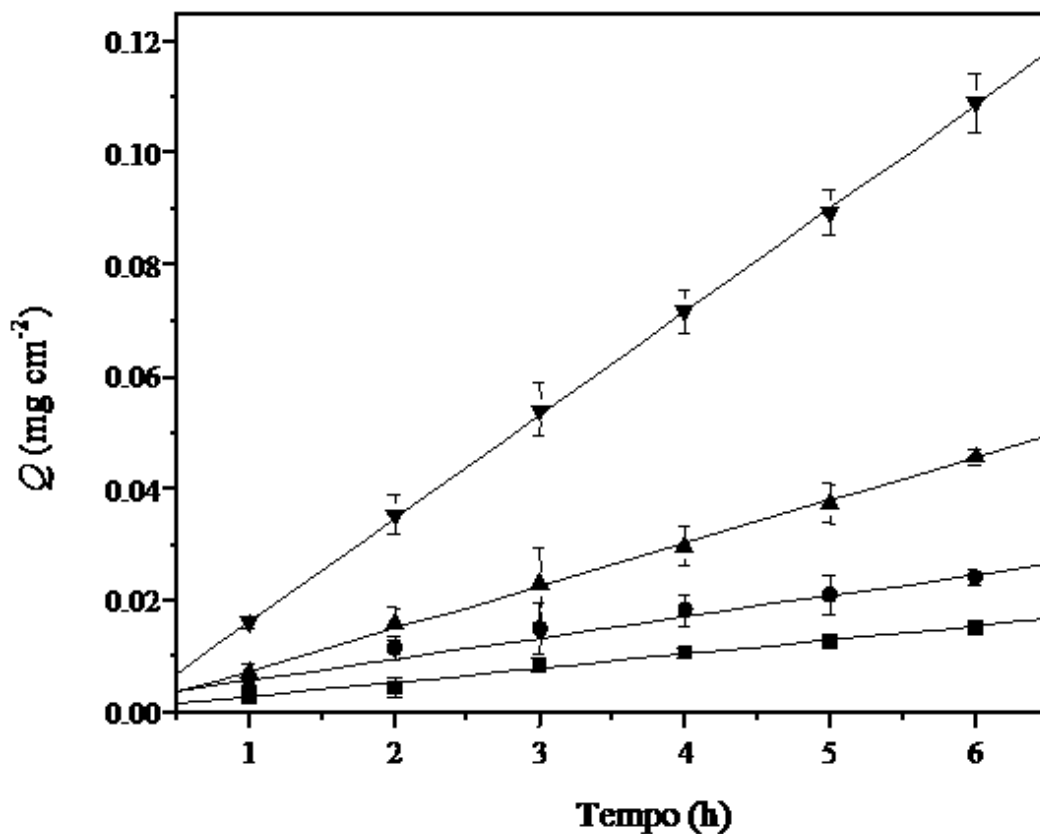


Figura 27 - Perfis de permeação do DZ através dos filmes de EMA (29,0 % de MA) em diferentes frações de etanol/água: (■) 40/60; (●) 60/40; (▲) 80/20 and (▼) 100/0.

Baseado nos dados de intumescimento e de ângulo de contato, o aumento na fração etanol/água aumenta significativamente com a quantidade de solvente no filme polimérico. Aparentemente, este comportamento promove a partição do fármaco com o filme polimérico, aumentando a permeação do soluto. O fluxo de permeação (Q/t), determinado a partir do coeficiente angular de Q em relação a t , e os coeficientes de permeabilidade calculados usando a equação 3 estão apresentados na Tabela 5

Tabela 5 - Fluxo e coeficientes de permeabilidade para o DZ através dos filmes de EMA (29,0 % de MA) em diferentes frações de etanol.

Fração etanol	Fluxo (mg cm ⁻² h ⁻¹) x 10 ³	Intumescimento (%)	P (cm h ⁻¹)
0.4	2.56 ± 0.09	1.12	5.85 x 10 ⁻⁶
0.6	3.79 ± 0.02	1.69	7.54 x 10 ⁻⁶
0.8	7.54 ± 0.10	3.25	1.44 x 10 ⁻⁵
1.0	18.38 ± 0.62	8.07	3.53 x 10 ⁻⁴

Média + DP de três experimento (n = 3) (p<0.01)

O aumento na fração de etanol de 0,4 para 1,0 aumentou o fluxo através dos filmes de EMA de $2,56 \times 10^{-3}$ para $18,38 \times 10^{-3}$ mg cm⁻² h⁻¹ e o coeficiente de permeabilidade de $5,85 \times 10^{-6}$ para $3,53 \times 10^{-4}$ cm h⁻¹. O comportamento observado pode ser diretamente correlacionado com o intumescimento do filme. Considerando que o filme polimérico intumescido apresenta espaços maiores entre as cadeias poliméricas, podemos esperar um aumento tanto no fluxo como no coeficiente de permeabilidade do fármaco através do filme. Resultados similares foram observados para o EVA, onde a partição do maleato de clorfeniramina nos filmes aumentou quando na presença de veículos (solventes) com alto teor de etanol (ANDRONIS, et al., 1995).

O favorecimento da permeabilidade do fármaco estudado com o acréscimo de etanol, torna-se um ponto muito importante para a aplicação dos filmes de EMA em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos, pois este solvente, conforme BERNER et al. (1989), associado à água favorece a permeação de fármacos através da pele, fator pelo qual já é utilizado no mínimo em três sistemas transdérmicos comerciais patenteados contendo os fármacos estradiol, nitroglicerina e fentanil.

6.2.4.3 Efeito da partição fármaco/EMA sobre fluxo e permeabilidade

O efeito de partição fármaco/EMA sobre o fluxo e coeficiente de permeabilidade foi analisado realizando o estudo de permeação de três fármacos que apresentam diferentes

solubilidades em etanol. Na Figura 28 estão apresentados os perfis de permeação para os fármacos paracetamol, ibuprofeno e DZ em etanol 99,5%.

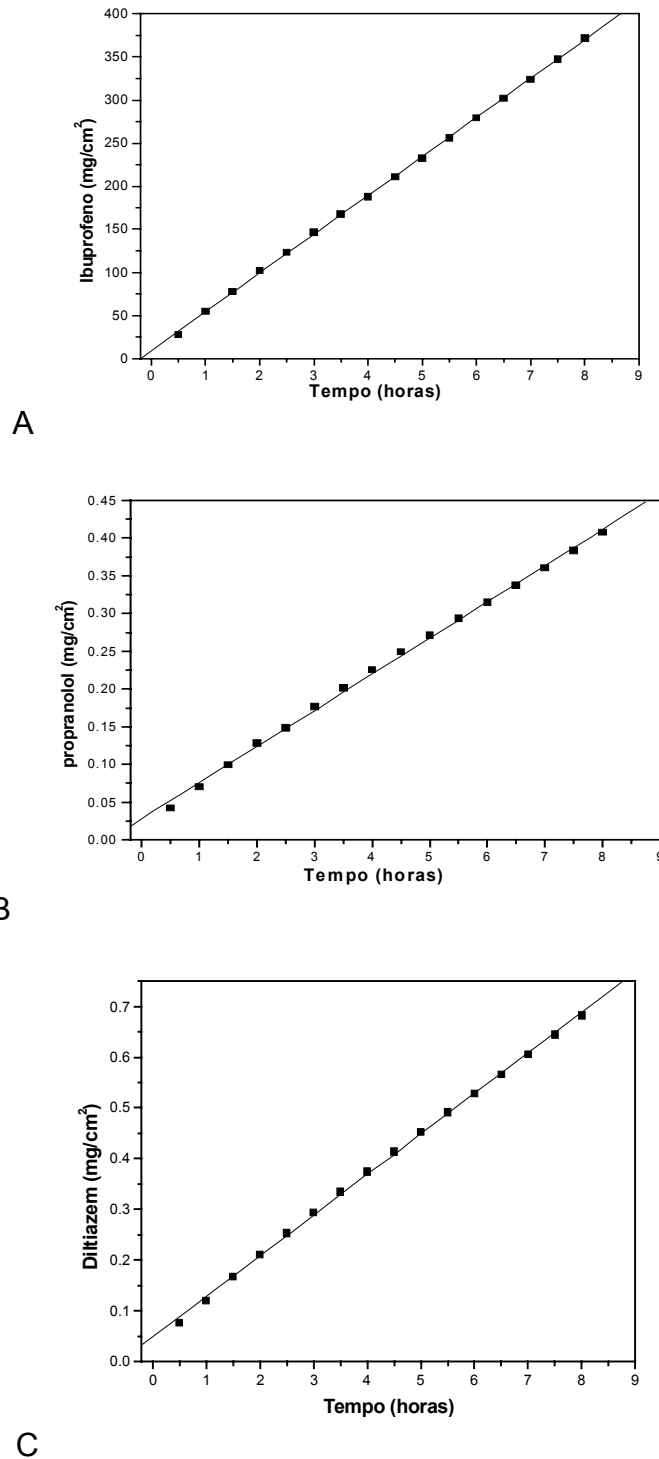


Figura 28 – Perfis de permeação do ibuprofeno (A), paracetamol (B) DZ (C), através de filmes de EMA – 29,0% em etanol 99,5%.

O fluxo e coeficiente de permeabilidade (Tabela 6) aumentam significativamente ($p < 0,01$) com a solubilidade do fármaco em etanol e no filme polimérico, sugerindo que o etanol atua como um co-solvente para os fármacos, aumentando a partição nos filmes de EMA. A permeabilidade do ibuprofeno nos filmes de EMA é aproximadamente cem vezes maior que do DZ e quarenta vezes maior que do paracetamol. Estes valores são totalmente consistentes com a solubilidade dos fármacos no copolímero e etanol e com a partição do fármaco nos filmes de EMA.

Tabela 6 - Solubilidade do fármaco no copolímero e etanol, fluxo e permeabilidade nos filmes de EMA (29,0% de EMA) a 37°C.

Fármacos	Solubilidade (mg cm^{-3})		Fluxo ($\text{mg cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$)	<i>P</i> (cm h^{-1})
	Copolímero	Etanol		
Cloridrato de diltiazem	0,64	231,42	$0,08 \pm 0,01$	$3,46 \times 10^{-4}$
Paracetamol	6,68	503,55	$0,53 \pm 0,01$	$1,05 \times 10^{-3}$
Ibuprofeno	504,48	1139,70	$45,11 \pm 2,00$	$3,96 \times 10^{-2}$

Média \pm DP de três experimentos ($n = 3$) ($p < 0,01$)

6.3 Conclusões

Os dados obtidos neste estudo demonstram que o aumento no teor de MA no copolímero reduz a tensão máxima de deformação e o módulo de elasticidade dos filmes, aumentando a alongação máxima na ruptura. Este comportamento indica que os filmes do copolímero contendo 29,0 % de MA são mais elásticos e flexíveis que os filmes com menor teor de MA.

Foi observado um aumento no intumescimento com etanol e um decréscimo nos ângulos de contato com o aumento na porcentagem de etanol e teor de MA. Este comportamento é consistente com a redução da cristalinidade observado por DSC para o EMA com 29,0 % de teor de MA.

Os estudos de permeação revelaram que o fluxo e coeficiente de permeabilidade do DZ aumentam com o teor de MA, sugerindo que o filme mostra baixa resistência à penetração das moléculas do fármaco. O aumento da fração de etanol resulta em

aumento no fluxo através dos filmes de EMA e também no coeficiente de permeabilidade. O fluxo e o coeficiente de permeabilidade podem ser diretamente correlacionados com o intumescimento e a solubilidade do fármaco no filme e em etanol.

A permeselividade ao etanol favorece o desenvolvimento de sistemas transdérmicos de liberação de fármaco, pois este solvente favorece a permeação através da pele, sugerindo uma potencial aplicação para os filmes de EMA.

CAPÍTULO 7 – Caracterização de Filmes de EMA/PCL-T e aplicação em sistemas de liberação de fármacos do tipo matricial.

7.1 Procedimento experimental

7.1.1. Materiais

Neste trabalho foram utilizados o copolímero de EMA contendo 29 % de metil acrilato, e poli(caprolactona triol) (PCL-T) os quais foram obtidos da Aldrich Chem. Co (St. Louis, USA). Clorofórmio foi adquirido da Vetec S.A. (Rio de Janeiro, Brasil) e poli(etileno glicol) 400 da Galena S.A (São Paulo, Brasil). Todos os polímeros e o clorofórmio foram utilizados sem prévia purificação. Os fármacos utilizados foram o cloridrato de diltiazem (DZ) obtido da Galena S.A. (São Paulo, Brasil) e progesterona (PG) da Sigma – Aldrich Chemie. Co (Steinheim, Alemanha) e também utilizados sem prévia purificação.

7.1.2. Preparação dos filmes

Foram preparadas blends de EMA com PCL-T para os estudos mecânicos e térmicos conforme composição da Tabela 7 e EMA/PC-T/Fármaco (DZ e PG) para os estudos de liberação dos fármacos, com massa total de 500 mg, nas porcentagens descritas na Tabela 8.

Tabela 7 – Composição das membranas de EMA/PC-T

Matriz	EMA 29,0 % (%)	PCL-T (%)
1	100	0
2	90	10
3	75	25
4	60	40

Tabela 8 – Composição das membranas de EMA/PCL-T/fármaco (m/m/m).

Matriz	EMA 29,0 % (%)	PCL-T (%)	Fármaco %	
			DZ	PG
6	80	0	20	0
7	70	10	20	0
8	60	20	20	0
9	50	30	20	0
10	80	0	0	20
11	70	10	0	20
12	60	20	0	20
13	50	30	0	20

As matrizes foram preparadas pela dissolução prévia dos polímeros em 10 mL de clorofórmio e após a dissolução total destes foi adicionado o fármaco. As soluções foram mantidas sob agitação durante 2 horas e em seguida aquecidas até 40 °C por 1 minuto. A solução quente foi colocada em placas de teflon e o solvente foi evaporado a temperatura ambiente em capela de exaustão por 24 horas. As matrizes foram retiradas e mantidas em dessecador até sua utilização.

A espessura média dos filmes foi determinada após medidas em diferentes pontos utilizando um micromêtro (Mytotoyo, Japan).

7.1.3 Propriedades mecânicas

Amostras com 10 cm de comprimento, 2 cm de largura e com espessura entre 0,04 – 0,06 mm foram cortadas a partir dos filmes. Os testes de tensão foram realizados a 25 °C utilizando um equipamento EMIC DL 2000 analyzer (EMIC, Brazil), de acordo com a ASTM D882-95 para filmes finos. Os filmes foram mantidos sob vácuo antes das análises. A partir da curva de tensão versus deformação de, no mínimo, seis amostras foram determinados o módulo de elasticidade, tensão na ruptura e alongação máxima.

7.1.4. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Os termogramas de DSC foram obtidos em um calorímetro diferencial de varredura (DSC 50, Shimadzu, Japão) através do aquecimento das amostras de -100 a 200 °C para amostras de EMA/PCL-T e 25 °C a 200 °C para os filmes de EMA/PCL-T/Fármacos numa razão de 10 °C min⁻¹. As amostras de EMA/PCL-T foram aquecidas até 120 °C e resfriadas lentamente (para eliminar a história térmica), em seguida uma segunda corrida foi realizada e utilizada para determinar os valores de transição. Para os filmes contendo os fármacos foi utilizado a primeira corrida. Foram utilizadas amostras com massa média de 8 mg e o fluxo de nitrogênio foi de 50 cm³ min⁻¹. Índio (156,6 °C) e zinco (419,5 °C) foram utilizados como padrões para calibração.

7.1.5 Espectroscopia de infravermelho

As análises de FTIR dos filmes poliméricos foram realizadas através da formação de um filme fino sobre um suporte de óxido de silício e analisadas em um espectrofotômetro *Bomen Series MB-100*, na faixa de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹. As amostras dos fármacos foram preparadas em pastilhas de KBr.

7.1.6. Curvas analíticas para doseamento dos fármacos

Foi preparada uma curva analítica para o DZ em tampão fosfato por espectrofotometria no UV (239 nm). Foram utilizadas soluções na faixa de concentração de 0,002 a 0,02 mg/mL preparadas a partir de uma solução estoque de 0,2 mg/mL.

Para a PG foi preparada uma curva analítica em 246 nm com soluções na faixa de concentração de 0,0017 a 0,017 mg/mL utilizando como solvente solução aquosa de PEG (Massa molar 400 g/mol) 20% e tween 80 0,04%. Esta solução foi selecionada com o objetivo de manter as condições *sink* pois a PG apresenta baixíssima solubilidade em água. A condição *sink* é aquela que evita que o sistema de difusão entre em equilíbrio, uma vez que as concentrações do fármaco tendem a se igualar no lado doador e receptor após um certo tempo de difusão (GIBALDI e FELDMAN, 1967)

7.1.7. Estudos de liberação

Os estudos de liberação foram realizados utilizando um equipamento de dissolução modelo Ética 310 e uma célula de liberação cujo esquema é mostrado na Figura 29. Os filmes (1) contendo os fármacos DZ ou PG foram colocados sobre uma placa de acrílico (2) em seguida fixados com uma segunda placa de acrílico (3) a qual possui um orifício central de 3 cm de diâmetro, deixando uma área fixa de 7,07 cm² de filme (4) exposto ao meio eluente. Este sistema foi mergulhado na cuba do aparelho de dissolução contendo 800 mL de tampão fosfato pH 6,6 para o DZ e solução de PEG 20% e tween 80 0,04% para a PG. O sistema foi mantido a $37,0 \pm 1,0$ °C, sob agitação de 60 rpm. Em intervalos de tempo pré determinados foram retiradas alíquotas de 2 mL e a quantidade de fármaco liberado determinado por UV utilizando as equações das curvas analíticas descritas no item 7.1.6. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

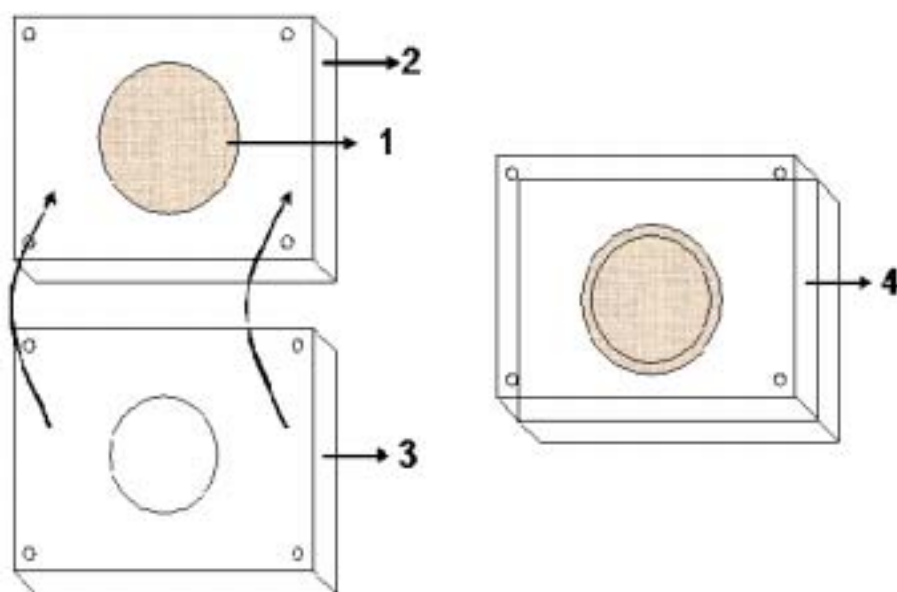


Figura 29 – Célula utilizada para os estudos de liberação dos fármacos das matrizes de EMA/PCL-T.

7.1.8 Análise estatística

As avaliações estatísticas foram realizadas utilizando o método de análise de variância (ANOVA) utilizando o software OriginPro 7.0. Em todos os casos o nível de significância foi de $P < 0.01$.

7.2 Resultados e Discussão

Em um estudo prévio foram testados vários solventes como tolueno, acetato de etila, acetona, xilol e, por último diclorometano e clorofórmio para solubilizar simultaneamente o EMA e a PCL-T. O único que apresentou capacidade de solubilização foi o clorofórmio e desta forma os filmes de EMA/PCL-T foram preparados utilizando este solvente. A utilização do clorofórmio é um fator que pode inviabilizar a aplicação destes filmes em sistemas de liberação controlada via oral ou intradérmicos devido a sua elevada toxicidade(WHO, 1994). Desta forma sua aplicação deve ser restrita a sistemas transdérmicos de liberação controlada de fármacos.

7.2.1 Caracterização térmica dos filmes de EMA/PCL-T

Os filmes de EMA/PCL-T foram preparados inicialmente da mesma forma que os utilizados para os estudos do capítulo anterior, ou seja simplesmente solubilizados em clorofórmio e colocados a temperatura ambiente em placas de teflon para evaporação. Nesta condição os filmes preparados não apresentaram homogeneidade. Desta forma, na tentativa de amenizar este efeito, os polímeros foram solubilizados em clorofórmio a 40 °C e nesta temperatura colocados nas placas de teflon, acelerando, portanto, o processo de evaporação do solvente e visualmente os filmes apresentaram-se homogêneos.

A velocidade de formação do filme é um fator que pode afetar a cristalinidade do EMA e conseqüentemente alterar suas propriedades. Esta característica levou a necessidade de compararmos as características térmicas dos filmes de EMA preparados a temperatura ambiente e a 40°C. A sobreposição dos termogramas de DSC para os filmes preparados a temperatura ambiente e a temperatura de 40 °C estão apresentados na Figura 30.

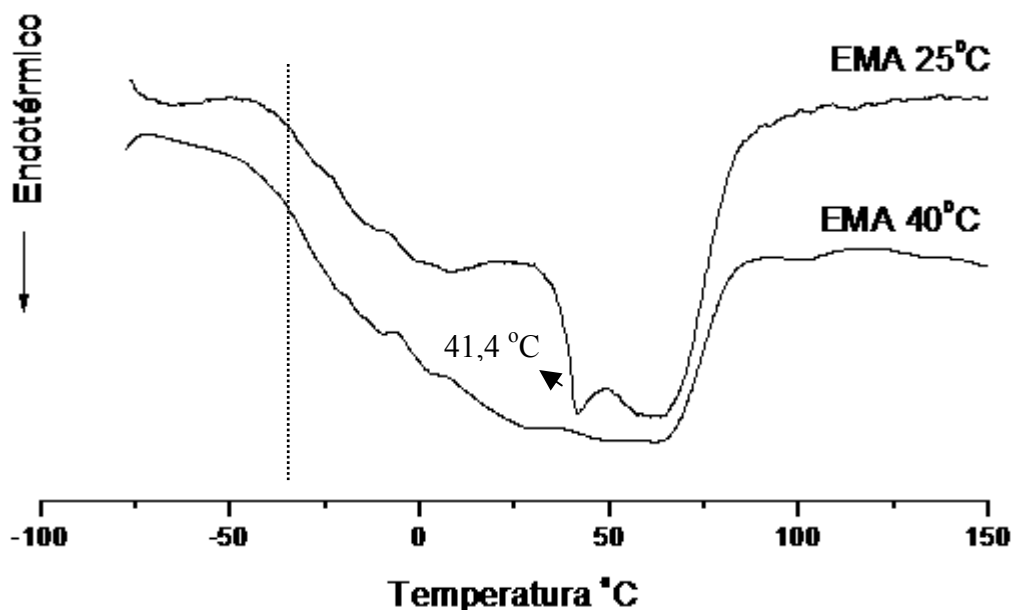


Figura 30 – Termogramas de DSC para 2ª corrida dos filmes de EMA preparados a 25 e 40°C.

Conforme Kundu et al., (1996) o EMA contendo 29% de MA apresenta uma longa faixa de fusão atribuída a diferentes tipos de cristais. Esta transição apresenta uma variação de entalpia mais intensa entre 41 e 65 °C, relacionadas as principais formas cristalinas presente no copolímero. Quando acelerou-se a evaporação e conseqüentemente o processo de cristalização, observa-se um alargamento da faixa de fusão em direção ao formação de cristais que fundem em menor temperatura, sendo o processo entálpico de fusão distribuído homogeneamente sobre toda a faixa de fusão. Esta alteração na cristalinidade do EMA é um fator que pode provocar mudanças nas propriedades mecânicas e no mecanismo de difusão de moléculas químicas a partir do filme (FLORENCE, 2003, p. 458).

A miscibilidade ou imiscibilidade de uma blenda polimérica é um fator que pode afetar todas as propriedades do material resultante (ELIAS, 1984). Em filmes para liberação diferenciada de fármacos torna-se indispensável avaliar a miscibilidade da blenda e, como consequência, correlacionar com o mecanismo de liberação. Uma das formas para avaliar a miscibilidade é a análise das transições térmicas como, as Tg's e das propriedades mecânicas. Um dos critérios amplamente utilizados para avaliar a

miscibilidade entre polímeros é a existência de uma única T_g , intermediária às aquelas observadas nos polímeros puros. Entre as várias equações que correlacionam a T_g de uma blenda polimérica com a miscibilidade, uma das mais utilizadas é a equação de Fox (Equação 21) (PAUL e NEWMAN, 1978, SOTELE, 1996).

$$\frac{1}{T_{gb}} = \frac{W_1}{T_{g1}} + \frac{W_2}{T_{g2}} \quad (\text{Eq. 21})$$

onde T_{gb} é temperatura de transição vítrea prevista pela equação em Kelvin, W_1 e W_2 são as frações de polímero na blenda e T_{g1} e T_{g2} são as temperaturas de transição vítrea dos polímeros 1 e 2.

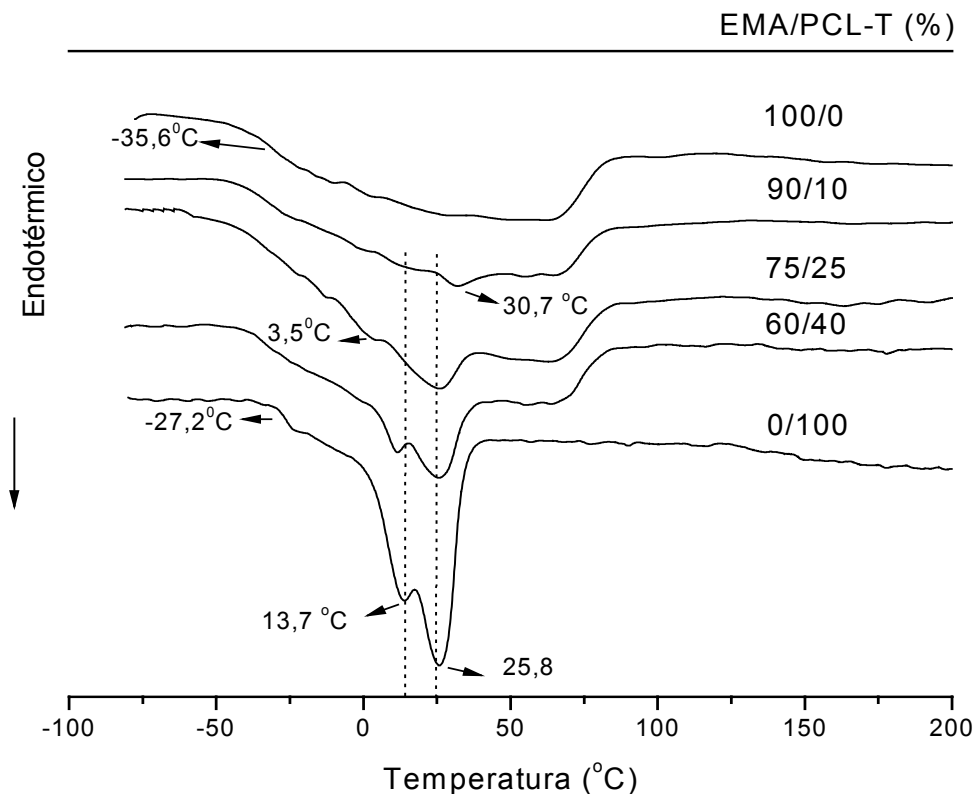


Figura 31 – Termogramas de DSC da 2ª corrida para as blendas de EMA/PCL-T.

Por meio da Figura 31 é possível visualizar que o EMA apresenta uma T_g em -35,6

°C e a PCL-T em -27,2 °C. A adição de até 25 % de PCL-T não promoveu alteração da T_g do EMA, sendo até esta composição impossível identificar a T_g da PCL-T. Na blenda contendo 40% de PCL-T observa-se apenas uma T_g com um valor intermediário de -29,8 °C. Determinando-se o valor através da equação de Fox obteve-se -32,39 °C, abaixo do observado. Apesar deste resultado, não se pode afirmar com absoluta certeza se existe ou não miscibilidade pois, como as duas T_g's são muito próximas à T_g observada por DSC para esta composição, pode ser apenas o efeito de sobreposição das transições dos polímeros. Outro fator que contribui para indicação de imiscibilidade em todas as composições é que a larga faixa de fusão do EMA permanece constante.

Caso estivessem ocorrendo interações entre os polímeros, fato que favoreceria a miscibilidade, seria observado uma alteração de cristalinidade devido à perturbação deste processo pelas novas ligações interpoliméricas formadas que levariam à formação de uma única fase no sistema (PROGELHOF e THRONE, 1993)

A PCL-T pura apresentou para a segunda corrida de DSC dois pontos de fusão, o principal é observado em 25,8°C e o secundário em 13,7 °C. Esta característica pode ser explicada pela presença de diferentes massas molares comumente observadas para a PCL-T (MEIER, et al., 2004).

Os filmes contendo 40 e 25% de PCL-T não sofrem alteração no ponto de fusão principal, porém a segunda fusão muda de 13,7 °C para 3,5 °C com a adição de 75% de EMA. Na blenda contendo 90% de EMA a PCL-T funde em 30,7°C, demonstrando que o EMA altera a cristalização da PCL-T, porém este efeito pode ser proveniente apenas de um efeito físico de dispersão da PCL-T em menor quantidade em uma matriz rica em EMA. Estes resultados sugerem imiscibilidade do sistema, comportamento inverso ao observado para blendas de acetato de celulose e poli(caprolactona triol) (MEIR, et al. (2004).

Para estudos de miscibilidades em blendas as transições térmicas, como por exemplo, a T_g são geralmente determinadas a partir da segunda corrida no DSC, procedimento que visa eliminar a história térmica do material. Considerando que os filmes de EMA/PCL-T serão avaliados em relação ao comportamento para a liberação dos fármacos DZ e PG, este tratamento térmico prévio pode modificar as transições reais destes filmes. Desta forma torna-se necessário a análise dos termogramas de DSC da 1ª corrida, para podermos determinar as transições térmicas nestas condições (Figura 32).

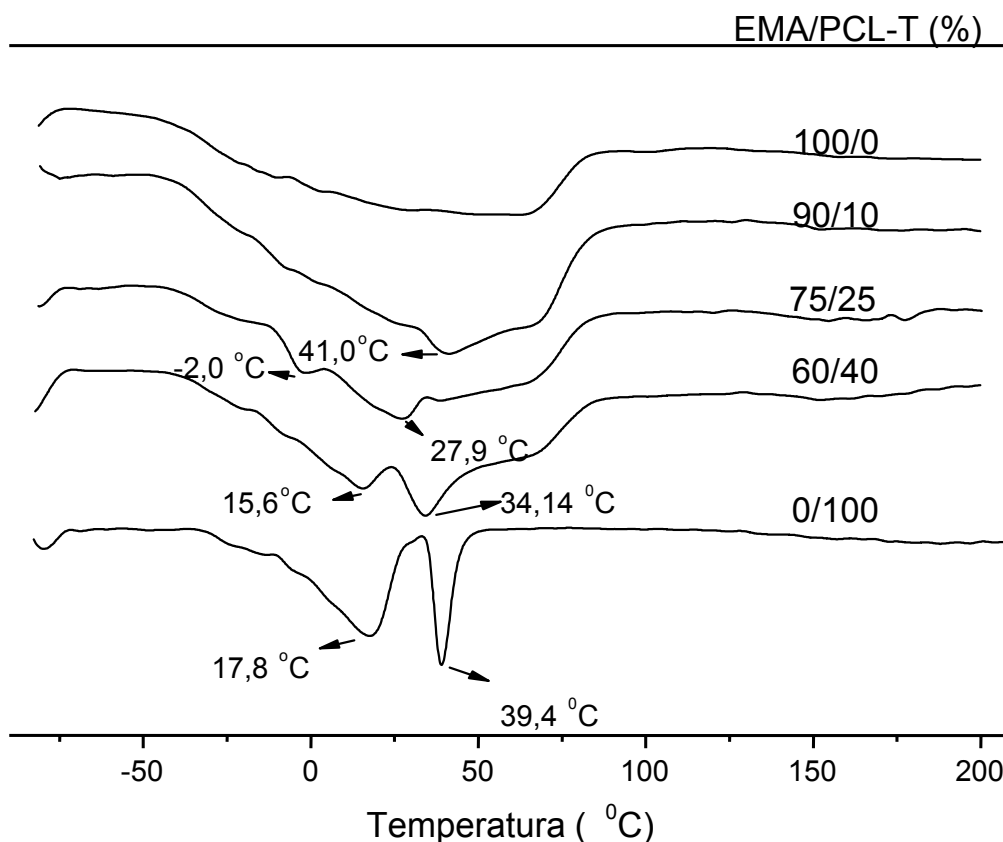


Figura 32 – Termogramas de DSC da 1ª corrida para as blendas de EMA/PCL-T.

O principal fator que pode afetar a liberação dos fármacos que serão incorporados aos filmes de EMA/PCL-T será a fusão da PCL-T, pois os experimentos serão conduzidos a temperatura de 37 °C (temperatura corporal), a qual poderá promover a fusão desta e conseqüentemente favorecer a liberação do fármaco do filme.

Nos termogramas de DSC de 1ª corrida a PCL-T apresenta um pico de fusão em 39,4 °C para o pico principal e 17,8 °C para o secundário. Com a adição de EMA estes valores sofrem reduções gradativas chegando a 27,9 e -2,0 °C na composição EMA/PCL-T 60/40. Como as temperaturas de fusão nestes filmes estão abaixo de 37°C, o processo de liberação do fármaco poderá ser facilitado. No filme EMA/PCL-T 90/10 o pico de fusão está em 41,0 °C, porém não se pode afirmar que este sinal seja da PCL-T pois avaliando o termograma para o EMA preparado a 25°C na Figura 30, este apresenta um pico de transição térmica relativa a fusão da região cristalina.

7.2.2. Espectroscopia de infravermelho dos filmes de EMA/PCL-T

Meier, et al.,(2004) estudaram a miscibilidade de blendas de acetato de celulose e PCL-T com massa molar de 600 g/mol e observaram que existe miscibilidade entre os polímeros até a adição de 40% de PCL-T, e que este comportamento, observado por FTIR, está relacionado a interações interpoliméricas envolvendo as hidroxilas da estrutura da PCL-T. No caso da mistura de EMA/PCL-T existe a possibilidade de ocorrer interações entre os hidrogênios das hidroxilas terminais da PCL-T com a carbonila do comonomêro acrilato. Interações entre estes grupos são frequentes principalmente nas misturas de polímero hidrofílicos (KANIS, et al., 2000). Na Figura 33 estão apresentados os espectros de FTIR na região entre 3900 e 2100 cm^{-1} para as blendas de EMA/PCL-T.

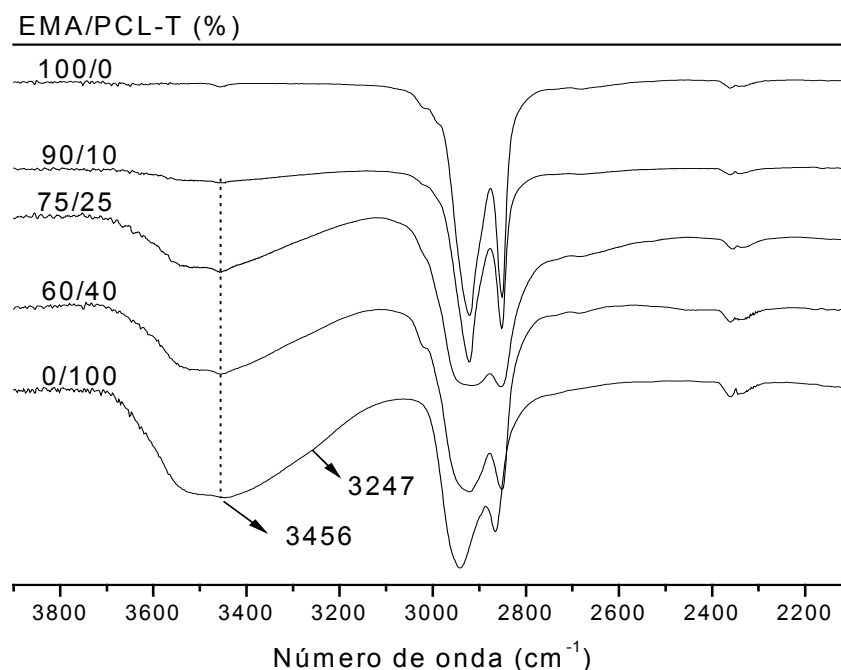


Figura 33 – Espectros de infravermelho para blendas de EMA/PCL-T na região entre 3900 e 2100 cm^{-1} .

Na região relacionada às hidroxilas para o espectro do EMA não se observa nenhuma banda, devido a ausência deste grupamento em sua estrutura química. Ao adicionarmos na composição da blenda a PCL-T é observado o aparecimento de uma banda larga entre 3700 e 3100 cm^{-1} relativo às hidroxilas terminais da PCL-T

A banda larga, observada para a PCL-T apresenta um pico máximo em 3456

cm^{-1} relacionado a hidroxilas livres, e um pequeno ombro em 3247 cm^{-1} que esta relacionado com hidroxilas formando ligações de hidrogênio intramoleculares. Nas blendas não ocorre alteração do sinal relativo as hidroxilas livres, indicativo de que estas não estão formando novas ligações de hidrogênio, porém é observada uma leve redução no ombro em 3247 cm^{-1} relativo as hidroxilas em ligação de hidrogênio intramoleculares, comportamento que pode ser atribuído a perturbação destas ligações devido a dispersão da PCL-T na matriz rica em EMA, com conseqüente redução da possibilidade de ligações intramoleculares.

Na Figura 34 estão apresentados os espectros de infravermelho das blendas de EMA/PCL-T na região entre 2000 e 1500 cm^{-1} .

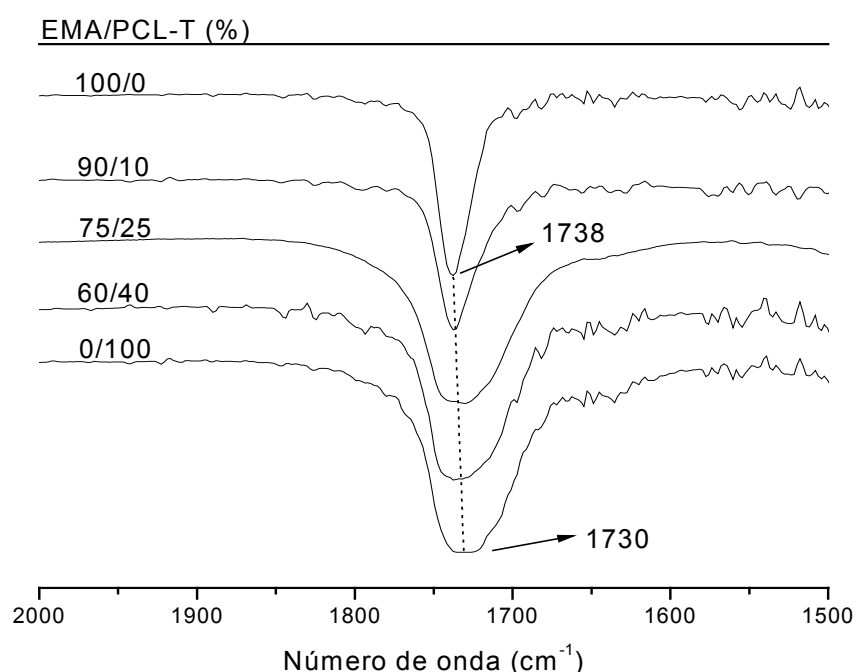


Figura 34 – Espectros de infravermelho para blendas de EMA/PCL-T na região entre 2000 e 1500 cm^{-1} .

A região apresentada na Figura 34 destaca as bandas relativas as carbonilas do EMA (1738 cm^{-1}) e PCL-T (1730 cm^{-1}). A banda relativa a PCL-T apresenta-se alargada devido a presença de carbonilas livre e carbonilas formando ligações de hidrogênio. Com o acréscimo de EMA na blenda não se observa alterações que possam indicar interações entre os polímeros. Os resultados obtidos a partir das Figuras 33 e 34 confirmam a não existência de interações por ligações de hidrogênio entre as hidroxilas da PCL-T e o EMA ou ligações dipolo-dipolo envolvendo as carbonilas, apresentando mais um indício de

imiscibilidade do sistema.

7.2.3. Microscopia eletrônica dos filmes de EMA/PCL-T

As análises de DSC e FTIR indicam imiscibilidade entre os polímeros, outra técnica utilizada para avaliar este comportamento é a MEV. Na figura 35 estão apresentadas as micrografias das superfícies e fraturas dos filmes de EMA/PCL-T.

As micrografias demonstram que o filme de EMA é homogêneo e denso (não poroso) tanto na superfície como no interior da matriz, características comum aos filmes obtidos de elastomêros. A adição de PCL-T ao EMA promove a formação de rugosidades sobre as superfícies dos filmes que podem ser atribuídas à formação de domínios da PCL-T. Este comportamento é mais evidente na micrografia de superfície da blenda contendo 25% de PCL-T em aumento de 1200 vezes, onde são observados pequenos domínios distribuídos sobre a matriz. Avaliando-se as fraturas, pode-se identificar domínios de PCL-T distribuídos no interior da matriz a partir do filme contendo 10% de PCL-T.

Nestas condições não são observados poros no interior das matrizes, apenas irregularidades que vão aumentando com a concentração de PCL-T, oriundas da separação de fases existente entre os polímeros e que ficam destacados pelo processo de fratura das matrizes a temperaturas inferiores a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os poros que aparecem na superfície da matriz podem ser oriundos do rápido processo de evaporação do solvente.

Associando os estudos de DSC, FTIR com as micrografias de MEV podemos afirmar que o sistema EMA/PCL-T é imiscível nas frações estudadas.

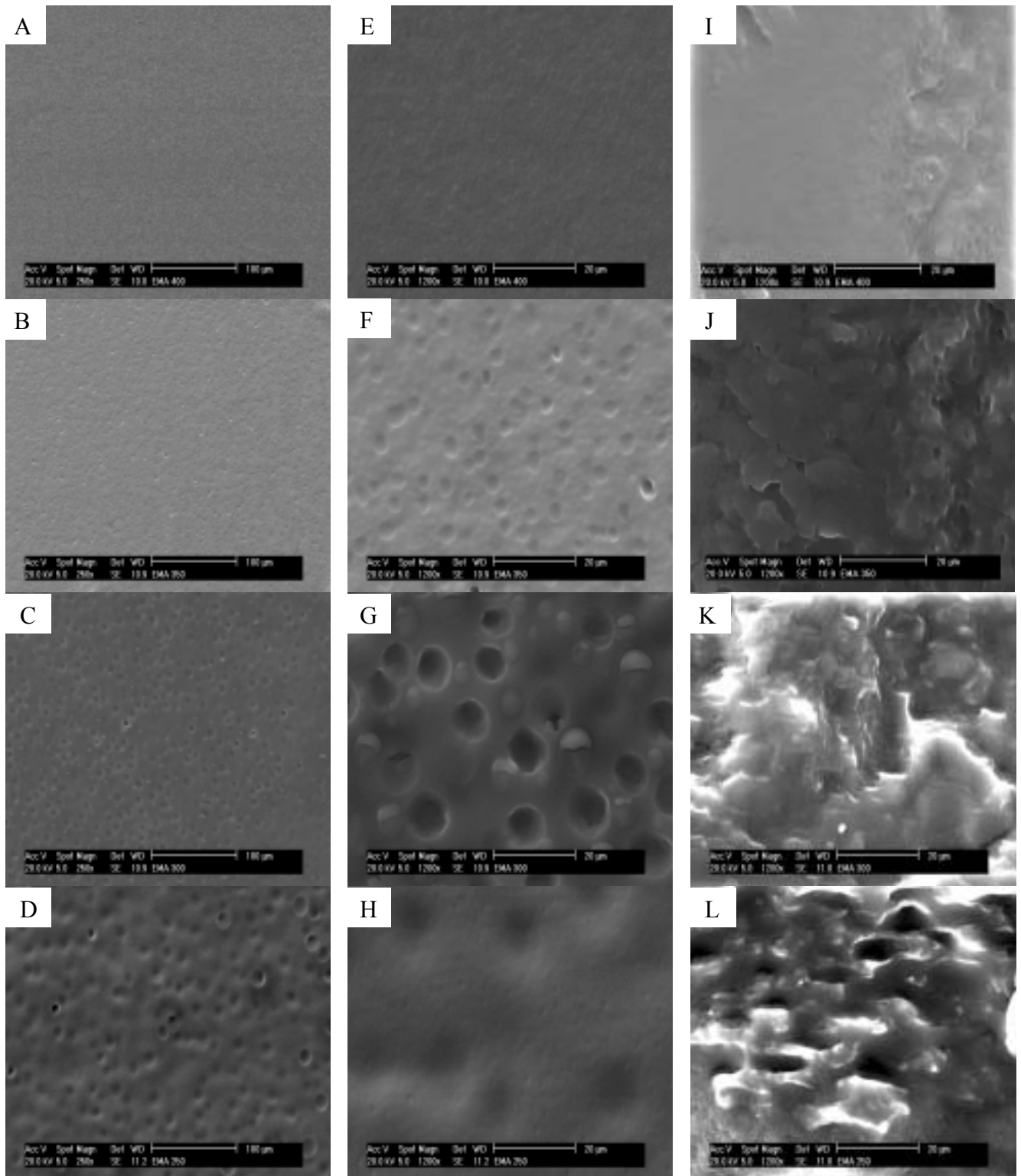


Figura 35 – Micrografias obtidas por MEV das superfícies dos filmes EMA/PCL-T em aumento de 250 x , 100/0 (A), 90/10 (B), 75/25 (C) e 60/40 (D), aumento de 1200 x, 100/0 (E), 90/10 (F), 75/25 (G) e 60/40 (H) e fraturas em 1200x, 100/0 (I), 90/10 (J), 75/25 (K) e 60/40 (L).

7.2.4 Caracterização mecânica

As propriedades mecânicas de um filme polimérico utilizado na área farmacêutica tornam-se determinantes para a definição de sua aplicação. Quando utilizados para revestimento é importante que estes apresentem valores elevados de alongação e tensão na ruptura para produzirem filmes resistentes. Entretanto, quando aplicados no recobrimento de comprimidos, filmes menos flexíveis, com elevado valor de módulo de elasticidade, são os mais adequados. A aplicação em sistemas transdérmicos exige filmes com valores baixos de módulo de elasticidade, pois é necessário que estes sejam flexíveis para apresentar boa aderência a pele (MARTIN 1993; MUNDEN et al., 1964).

Na Figura 36 estão apresentadas as curvas de tensão versus alongação dos filmes de EMA/PCL-T e na tabela 9 os valores de alongação máxima, tensão máxima na ruptura e módulo de elasticidade obtidos a partir das curvas citadas anteriormente.

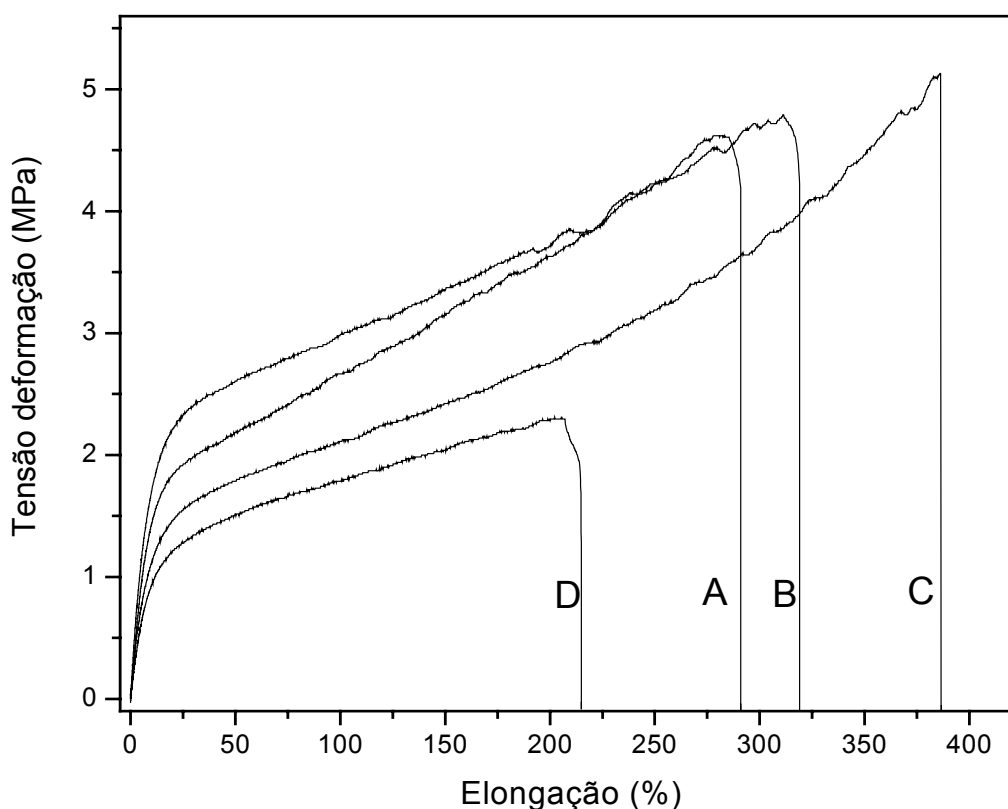


Figura 36 - Tensão de deformação versus alongação para filmes EMA/PCL-T contendo: (A)100/0 (B) 90/10, (C) 75/25 e (D) 60/40

Tabela 9 - Parâmetros mecânicos e densidade dos filmes de EMA/PCL-T.

Blenda EMA/PCL-T	Elongação (%)	Tensão na ruptura (MPa)	Módulo de elasticidade (MPa)	densidade
100/0	289,8 ± 54	4.57 ± 0,17	1,89 ± 0,21	0,98 ± 0,02
90/10	317,2 ± 28	4,50 ± 0,67	2,32 ± 0,22	1,02 ± 0,01
75/25	410,4 ± 31	5,14 ± 0,60	1,98 ± 0,25	1,04 ± 0,02
60/40	207,4 ± 25	2,34 ± 0,30	1,40 ± 0,28	1,07 ± 0,03

Média ± DP de seis experimentos (n=6) (p<0,01)

Comparando os resultados obtidos para os filmes de EMA contendo 29,0% de MA preparados a 25 °C para os estudos do Capítulo 6 e os filmes do mesmo EMA, porém preparado a 40°C, é observado uma redução significativa do módulo de elasticidade $6,47 \pm 0,71$ para $1,89 \pm 0,21$ MPa, comportamento que pode ser explicado pela alteração nas características cristalinas do copolímero observadas através das análises de DSC discutidas no item 7.2.1.

Recentemente MEIER et al., (2004) demonstraram que a PCL-T de massa molar 600 g/mol apresenta capacidade de reduzir o módulo de elasticidade de filmes de acetato de celulose, demonstrando um efeito plastificante sobre estes.

A Tabela 9 demonstra que para os filmes de EMA a adição de até 25% de PCL-T de peso molar 900 g/mol não apresentou diferença estatisticamente significativa sobre o módulo de elasticidade, tendo uma pequena redução apenas com a adição de 40% de PCL-T.

Se o efeito plastificante da PCL-T sobre o filme de EMA fosse significativo, observaríamos uma redução no módulo de elasticidade do filme, proveniente do efeito de intercalação desta entre as cadeias poliméricas de EMA. Além disto haveria diminuição da interação polímero-polímero e como consequência um aumento no volume livre levando a uma maior mobilidade da cadeia polimérica e menor densidade do filme (ELIAS, 1984).

Comportamento semelhante é observado para a tensão máxima de ruptura, onde somente o filme contendo 40% de PCL-T sofre uma redução significativa para 2,34 MPa,

enquanto os filmes com quantidades inferiores de PCL-T apresentaram em média valores em torno de 4,74 MPa. Esta redução na tensão máxima de ruptura é consequência do aumento de domínios de PCL-T nos filmes formados conforme observado na micrografias de MEV, reflexo da não miscibilidade entre estes, deixando o filme mais susceptível a ruptura.

A diferença observada nos resultados de plastificação da PCL-T obtidos por MEIER et al., (2004) sobre os filmes de acetato de celulose e o efeito da PCL-T sobre os filmes de EMA podem ser atribuídos a dois fatores: i) a não ocorrência de interações interpoliméricas EMA-PCL-T ao contrário do que ocorre entre acetato de celulose e PCL-T onde foram observadas interações entre as hidroxilas do acetato de celulose com a PCL-T. ii) a PCL-T utilizada neste trabalho apresenta massa molar maior, fator que pode ter dificultado a intercalação entre as cadeias poliméricas da matriz de EMA.

7.2.5 Efeito dos filmes de EMA/PCL-T sobre a cristalinidade do DZ e PG

Quando um fármaco é incorporado em uma matriz polimérica este pode interagir, e consequentemente, o grau de cristalinidade ser alterado. A alteração no grau de cristalinidade de um fármaco é um fator que pode modificar sua solubilidade e, desta forma, alterar sua difusão através de um filme polimérico (MARTIN, 1993; FLORENCE e ATTWOOD, 2003).

Quando do desenvolvimento de um sistema transdérmico de liberação controlada torna-se interessante determinar as condições de cristalinidade do fármaco incorporado, inclusive, em alguns casos são adicionados inibidores de cristalização na matriz, pois durante a estocagem pode ocorrer cristalização do fármaco e consequentemente alterar o perfil de liberação (LIPP, 1998). Desta forma caracterizou-se a influência da matriz de EMA/PCL-T sobre a cristalinidade de dois fármacos, um hidrofílico o DZ e outro hidrofóbico a PG. Nas Figuras 37 e 38 tem-se os termogramas de DSC para EMA/PCL-T/DZ e EMA/PCL-T/PG respectivamente, e na tabela 10 os respectivos valores de temperatura de fusão e grau de cristalinidade obtidos a partir destes.

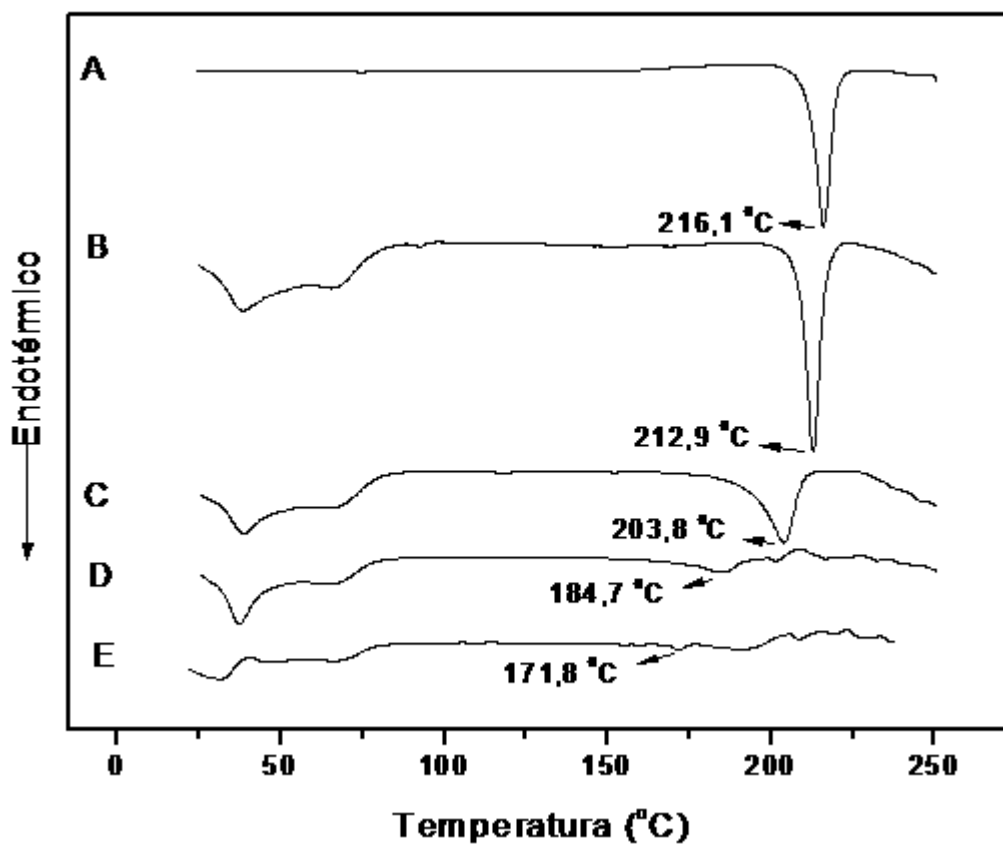


Figura 37 – Termogramas de DSC para filmes de EMA/PCL-T/DZ: (A) 0/0/100; (B) 80/0/20, (C) 70/10/20; (D) 60/20/20 e (E) 50/30/20.

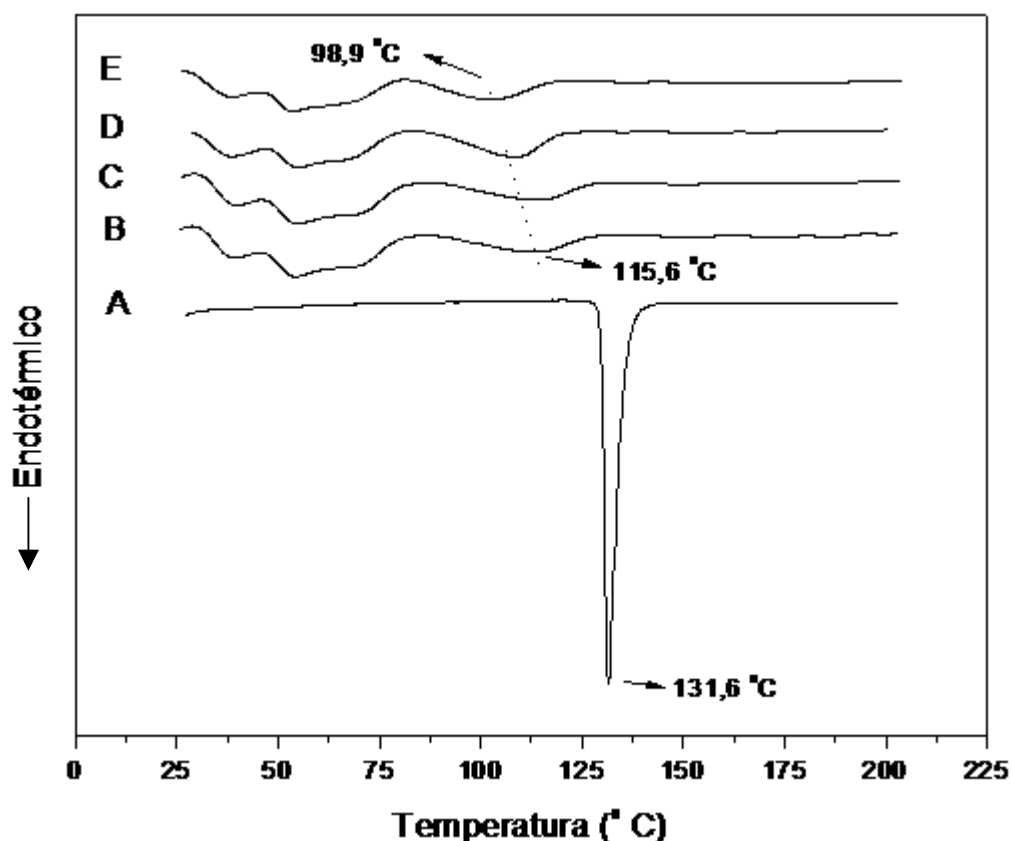


Figura 38 – Termogramas de DSC para filmes de EMA/PCL-T/PG: (A) 0/0/100; (B) 80/0/20, (C) 70/10/20; (D) 60/20/20 e (E) 50/30/20.

Tabela 10 – Entalpias de fusão, pontos de fusão (PF) e cristalinidade relativa (X_c) para o DZ e PG incorporados aos filmes de EMA/PCL-T.

Ema/PCL-T/Fármaco (%)	Diltiazem			PG		
	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)	PF (°C)	X_c (%)	$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)	PF (°C)	X_c (%)
0/0/100	- 67,33	216,1	100	-92,3	131,6	100
80/0/20	- 23,65	212,9	35,1	-5,0	115,6	5,4
70/10/20	-15,46	203,9	23,0	-6,9	108,3	7,5
60/20/20	-3,47	184,7	5,1	-5,5	102,0	5,9
50/30/20	-0,48	171,8	0,7	-5,1	98,9	5,5

Os termogramas deixam claro a forte influência das matrizes EMA/PCL-T sobre o

processo de fusão dos fármacos DZ e PG. Em todos os casos observou-se apenas um pico de fusão relativo ao fármaco para todas as misturas, demonstrando que os fármacos apresentam estabilidade de sua forma polimórfica (LVOVA et al., 1993).

Para o DZ observou-se uma redução gradativa do $\Delta H_{\text{fusão}}$ e do ponto de fusão do fármaco. Entretanto, para a PG o comportamento de $\Delta H_{\text{fusão}}$ é independente da concentração dos polímeros, porém o ponto de fusão sofre gradativa redução com o aumento do teor de PCL-T nas matrizes

A Tabela 10 mostra que o $\Delta H_{\text{fusão}}$ do DZ reduz de - 67,33 para -23,65 J/g e da PG de 92,3 para -5,0 J/g somente com a adição do EMA , uma redução na cristalinidade relativa de 65% e 95% respectivamente. Fica evidente o maior efeito do EMA sobre o grau de cristalinidade da PG, provavelmente devido à característica mais hidrofóbica da PG, favorecendo a interação com o EMA, já que este é um copolímero hidrofóbico . Entretanto, o DZ um sal com características hidrossolúveis e sofreu menor efeito deste polímero.

Este comportamento é traduzido também sobre a variação do pico de fusão, onde o DZ reduz de 216,1 para 212,9 °C na presença somente de EMA, uma redução de apenas 4 °C. Entretanto, a PG sofre uma redução no ponto de fusão de 16 °C, indo de 131,6 onde a PG apresenta-se na forma polimórfica α para 115,6 °C, provavelmente apresentando-se na forma polimórfica β (LVOVA et al. 1993).

Quando acrescentamos a PCL-T aos filmes observamos que o DZ sofre uma contínua redução no $\Delta H_{\text{fusão}}$ indo de -23,65 para -0,48 J/g e o ponto de fusão reduzindo de 203,5 para 171,8 °C na composição EMA/PCL-T/DZ 50/30/20, apresentando-se praticamente no estado amorfo com apenas 0,7 % de cristalinidade relativa, comportamento indicativo que a PCL-T pode estar interagindo com o DZ.

A PG não sofreu alteração adicional no seu grau de cristalinidade relativo com a adição de PCL-T. Esta se encontrava praticamente no estado amorfo somente com a adição de EMA.

Estas alterações no grau de cristalinidade dos fármacos quando incorporados à matriz são fatores que podem promover modificações no perfil de liberação destes à partir da matriz.

7.2.4. Espectroscopia de infravermelho

Para avaliar a existência de interações entre os componentes dos filmes com os fármacos foram realizadas análises espectrofotométricas da região do infravermelho para as misturas de EMA/DZ, PCL-T/DZ, EMA/PG e PCL-T/PG. A não obtenção dos espectros com os filmes contendo os fármacos e os dois polímeros deve-se a excessiva sobreposição de sinais, o que impede a análise precisa destes. As Figuras 39 e 40 apresentam os espectros de FTIR para as misturas DZ/PCL-T entre 4000 e 1900 cm^{-1} e entre 1900 e 1400 cm^{-1} , respectivamente.

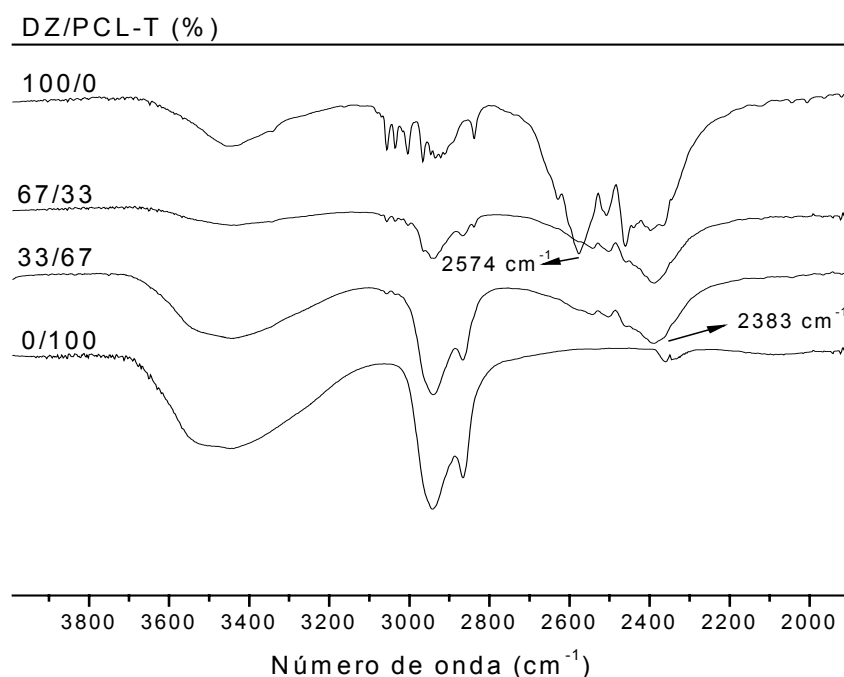


Figura 39 - Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de DZ/PCL-T na região entre 3900 e 1900 cm^{-1} .

Na região entre 2750 e 2200 cm^{-1} são observados bandas múltiplas de combinação de intensidade apreciável no espectro do DZ provenientes das vibrações de deformação axial da ligação N-H derivado da formação do sal de cloreto da amina terciária integrante da estrutura química do DZ, e entre 3100 e 2800 cm^{-1} observa-se vários sinais relativos as deformações axiais de C-H aromático e alifático (SILVERSTEIN, 1994). Na mistura de PCL-T com o fármaco, há o desaparecimento de uma das bandas múltiplas (2574 cm^{-1})

relativa à deformação axial de N-H e ocorreu o aumento de intensidade do sinal em 2383 cm^{-1} , podendo indicar uma possível interação com o sítio catiônico proveniente do sal da amina terciária. Na região entre 3500 e 3100 cm^{-1} é observado um pico largo derivado das hidroxilas da PCL-T, que aparentemente não apresenta alteração indicativa de interação deste grupamento químico com a adição de DZ.

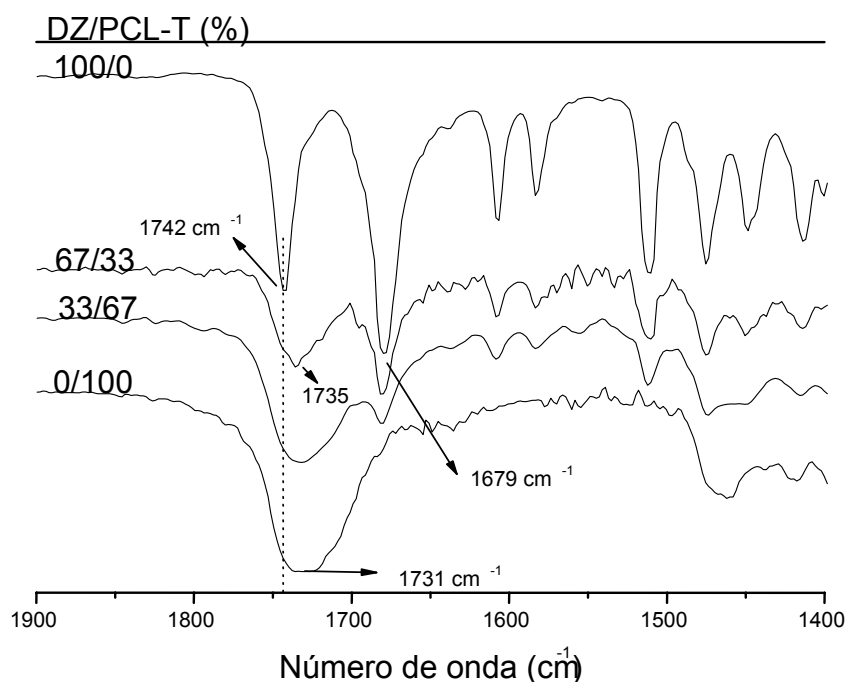


Figura 40 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de DZ/PCL-T na região entre 1900 e 1400 cm^{-1} .

O DZ apresenta um pico em 1679 cm^{-1} relativo a deformação axial da carbonila do anel principal, a qual somente diminui de intensidade com a adição de PCL-T, indicando não existir interações interpoliméricas com este grupamento. Ambas as substâncias apresentam, em suas estruturas, carbonilas relativas a grupamentos ésteres. O DZ apresenta um pico fino e bem definido em 1742 cm^{-1} e a PCL-T um pico largo devido a ligações de hidrogênio intramoleculares em 1731 cm^{-1} , sinais que apresentam sobreposição, fator que dificulta a análise. Entretanto, pode-se observar que na proporção de 67% de DZ existe um deslocamento do sinal para um valor intermediário em 1735 cm^{-1} , sugerindo uma possível interação entre este grupamento do DZ com a PCL-T.

Nas Figuras 41 e 42 estão apresentados os espectros de FTIR para a mistura DZ/EMA.

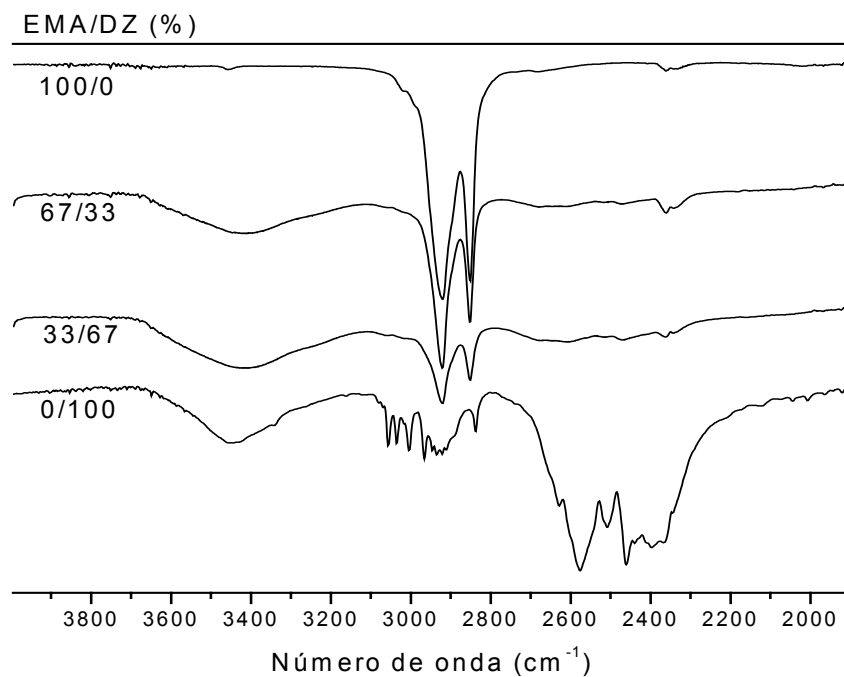


Figura 41 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de EMA/DZ na região entre 4000 e 1900 cm^{-1} .

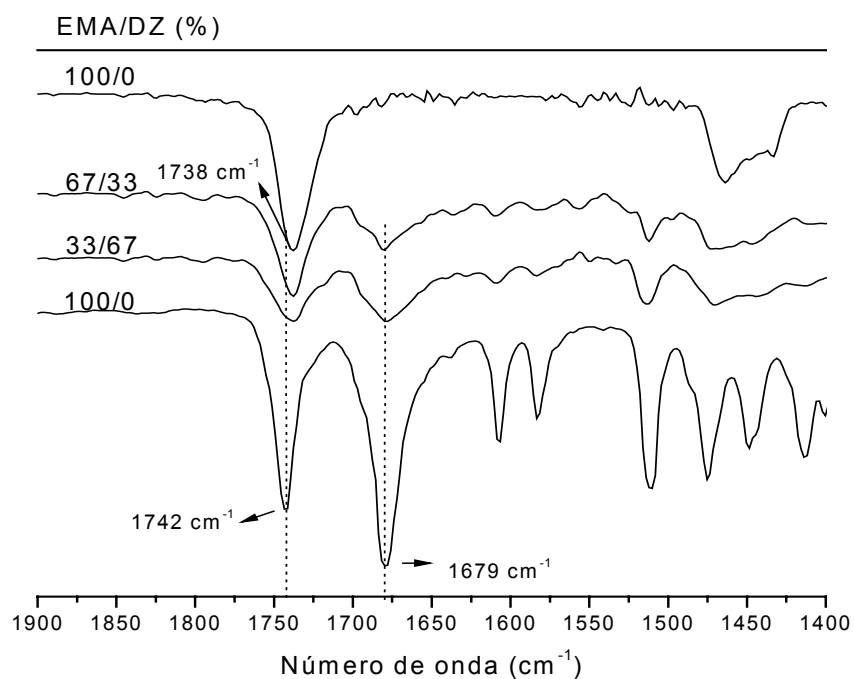


Figura 42 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de EMA/DZ na região entre 1900 e 1400 cm^{-1} .

A região entre 2750 e 2200 cm^{-1} , relativa a ligação N-H da amina terciária do sal DZ para as misturas contendo EMA não apresentaram boa resolução, dificultando desta forma qualquer consideração sobre uma possível interação deste grupamento com o EMA. Para a região entre 1900 e 1400 cm^{-1} , o pico em 1679 cm^{-1} do grupamento carbonila do anel principal do DZ não apresenta deslocamento com a adição de EMA. Similarmente, o pico relativo ao éster da cadeia lateral do DZ aparentemente não sofre alteração, pois mesmo com a presença de 67% de EMA o pico principal mantém-se em 1738 cm^{-1} , sugerindo ausência de interações.

Nas Figuras 43 e 44 estão apresentados os espectros de FTIR para as misturas de PCL-T e PG.

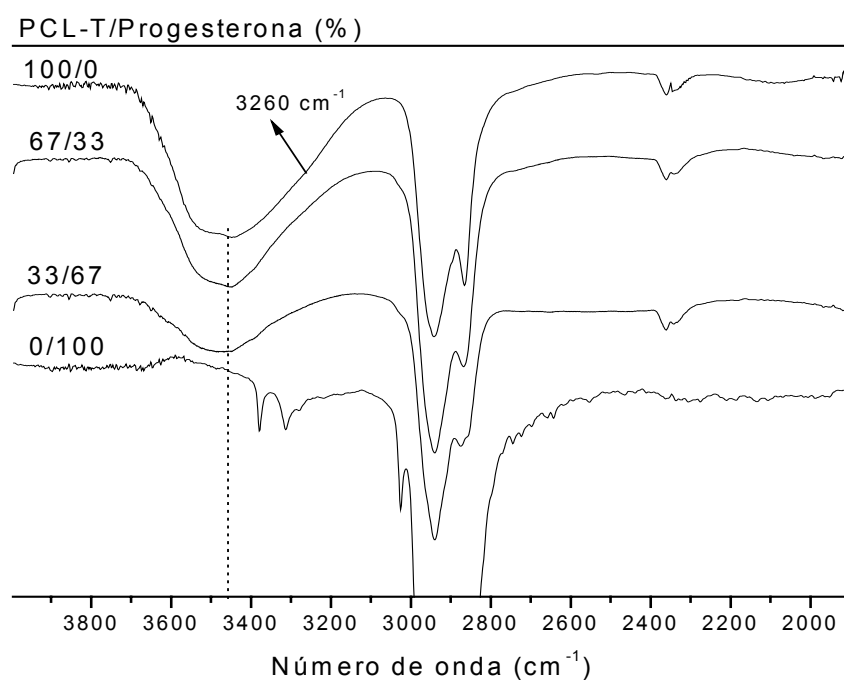


Figura 43 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de PCL-T/PG na região entre 4000 e 1900 cm^{-1} .

Na região entre 3700 e 3100 cm^{-1} relativa às hidroxilas da PCL-T, é observado o desaparecimento do ombro em 3260 cm^{-1} com a adição de PG. Este ombro está relacionado a ligações de hidrogênio intramoleculares, as quais estão sendo rompidas com a presença da PG. Alterações também são observadas na região das carbonilas conforme Figura 44.

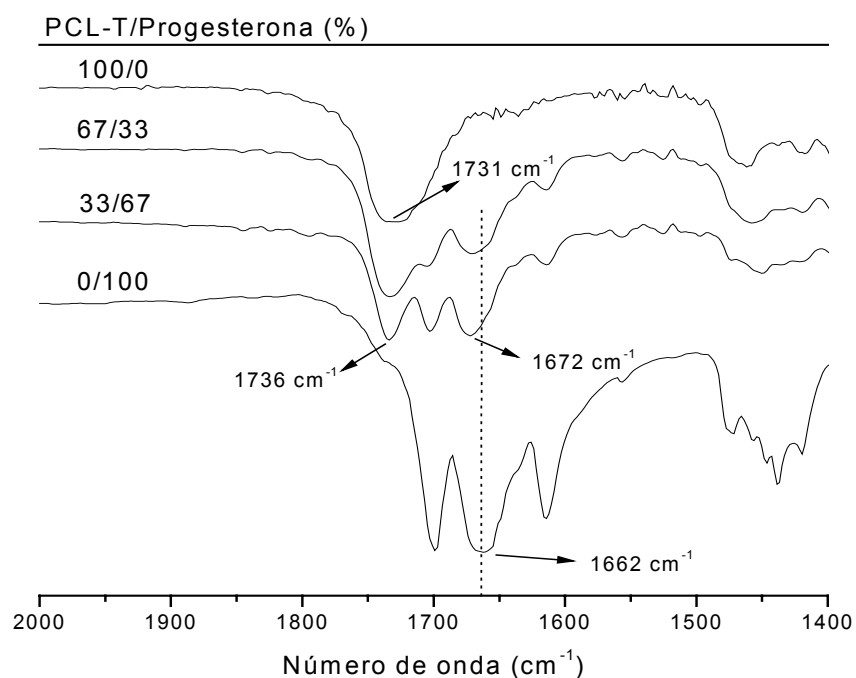


Figura 44 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de PCL-T/PG na região entre 2000 e 1400 cm^{-1} .

A banda larga em 1731 cm^{-1} relativo ao somatório de carbonilas formando ou não ligações de hidrogênio intramolecular da PCL-T apresenta um estreitamento e deslocamento para número de onda superior com a adição de PG, indicando quebra das ligações de hidrogênio. Comportamento semelhante foi descrito na literatura para blenda de poli(oxietileno)/ poli(ácido-acrílico) (KANIS, 200).

A banda em 1662 cm^{-1} referente à carbonila cetônica cíclica da PG apresenta um deslocamento de 10 cm^{-1} para número de onda superior (1672 cm^{-1}). Aparentemente este deslocamento pode estar associado a quebra de alguma ligação intermolecular que a PG faz para formação da sua rede cristalina. Entretanto não há como afirmar, pois os termogramas de DSC mostraram que somente a adição de EMA foi suficiente para alterar totalmente a cristalinidade da PG não observando efeito aditivo da PCL-T.

Este mesmo comportamento em relação às carbonilas da PG pode ser observado com a presença do EMA conforme Figura 45.

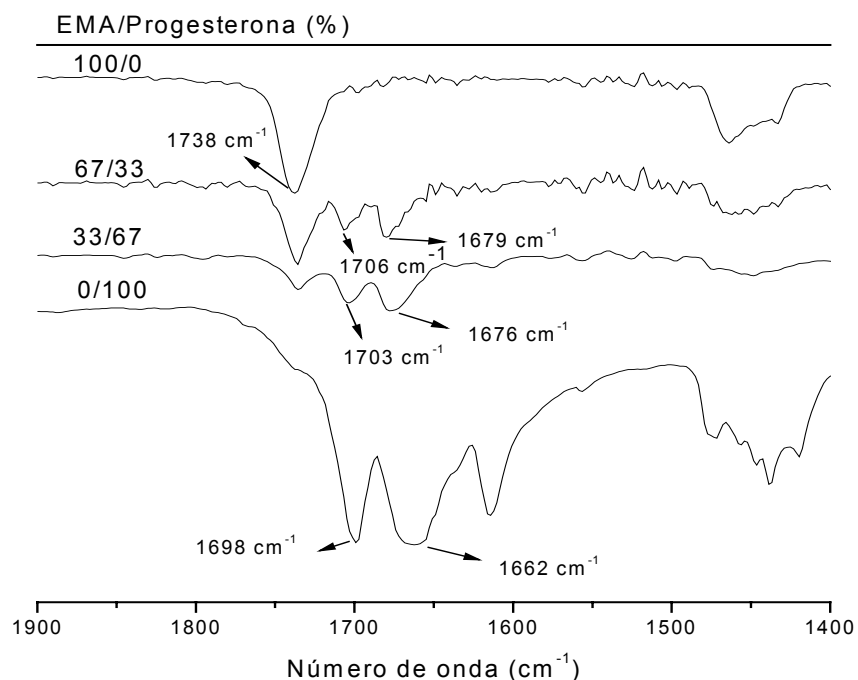


Figura 45 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier das misturas de EMA/PG na região entre 1900 e 1400 cm^{-1} .

O pico em 1662 cm^{-1} da PG apresenta um aumento gradativo para 1679 cm^{-1} com a adição de 67% de EMA, enquanto o pico em 1698 cm^{-1} do grupamento cetônico desloca-se para 1706 cm^{-1} . Estes comportamentos são indicativos de alterações nas ligações intermoleculares da PG com a adição de EMA, os quais refletem mudanças no ponto de fusão e na cristalinidade da PG concordando com as análises de DSC.

Em resumo pode-se afirmar que pode estar ocorrendo interações entre a PCL-T e grupamento catiônico da amina terciária e da carbonila. Aparentemente, não ocorrem interações entre EMA e PG. A progesterona promoveu uma redução das ligações de hidrogênio intramoleculares da PCL-T entretanto nenhuma nova ligação foi observada. O EMA promoveu um deslocamento da carbonila da PG fator que pode estar associado às alterações na cristalinidade.

7.2.5. Microscopia eletrônica dos filmes de EMA/PCL-T/DZ e EMA/PCL-T/PG.

As micrografias obtidas a partir da morfologia da superfície e da fratura dos filmes de EMA/PCL-T/DZ estão apresentadas na Figura 46.

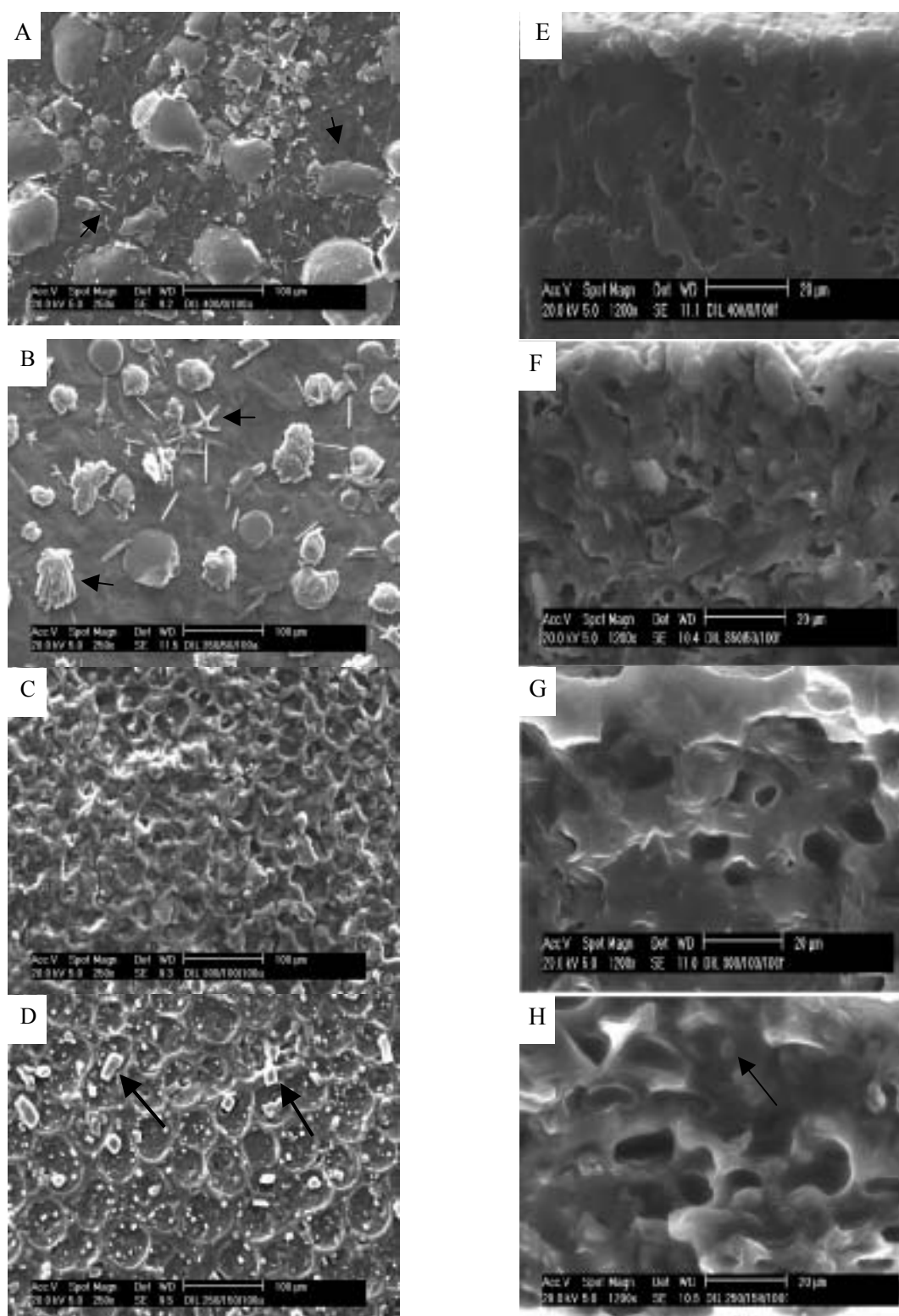


Figura 46 – Micrografias obtidas por MEV a partir dos filmes EMA/PCL-T/DZ: superfícies – 80/0/20 (A), 70/10/20 (B), 60/20/20 (C) e 50/30/20 (D); fraturas - 80/0/20 (E), 70/10/20 (F), 60/20/20 (G) e 50/30/20 (H).

O filme de composição 80/0/20 EMA/PCL-T/DZ (Fig. 46 A) apresenta cristais de DZ espalhados pela superfície enquanto a fratura (Fig 46 E) mostra a formação de porosidade que deve estar relacionada com a presença do DZ no filme. Na composição 70/10/20 (Fig. 46 b) a superfície continua a apresentar cristais de DZ mesmo com a adição de 10% de PCL-T. A fratura (Fig. 46 F) começa a sofrer o efeito da PCL-T, a qual promove o aumento da porosidade do filme devido a imiscibilidade entre os dois polímeros.

A presença dos cristais na superfície pode ser correlacionada com o grau de cristalinidade do DZ determinado através dos termogramas de DSC, onde os filmes EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 e 70/10/20 apresentaram 35,1 e 23,0 % de cristalinidade relativa, respectivamente.

A característica morfológica do filme 60/20/20 (Fig. 46 C) é extremamente afetada pela presença da PCL-T. Observa-se uma superfície totalmente irregular, provavelmente devido aos domínios de PCL-T e DZ. Não são observados cristais definidos como os das composições anteriores. A justificativa está na redução do grau de cristalinidade relativa para apenas 5,1 %. A fratura (Fig. 46 G) mostra uma morfologia muito irregular devido aos domínios de PCL-T.

Na micrografia do filme 50/30/20 (Fig. 46 D) é observada na superfície separação de fases bem definidas pela fase rica em PCL-T. São observados pequenos cristais de DZ dispersos tanto na superfície como no interior do filmes (indicados com setas nas Fig. 46 D e H), entretanto nesta composição o fármaco encontra-se praticamente no estado amorfo.

A Figura 47 apresenta as micrografias das superfícies e fraturas dos filme de EMA/PCL-T/PG. A superfície do filme 80/0/20 EMA/PCL-T/PG (Fig. 47 A) apresenta uma superfície irregular e com pequenos cristais de fármaco espalhados por toda superfície e interior do filme (Fig. 47. B). Ao contrário do comportamento de cristalinidade observado para o DZ a PG apresentou-se em todas as composições com um grau de cristalinidade relativa em torno de 5%, bem inferior aos 35% do DZ para esta composição. O estado amorfo do fármaco favoreceu a dispersão deste na matriz. O filme apresenta-se mais compacto quando comparado com filmes de mesma composição contendo DZ.

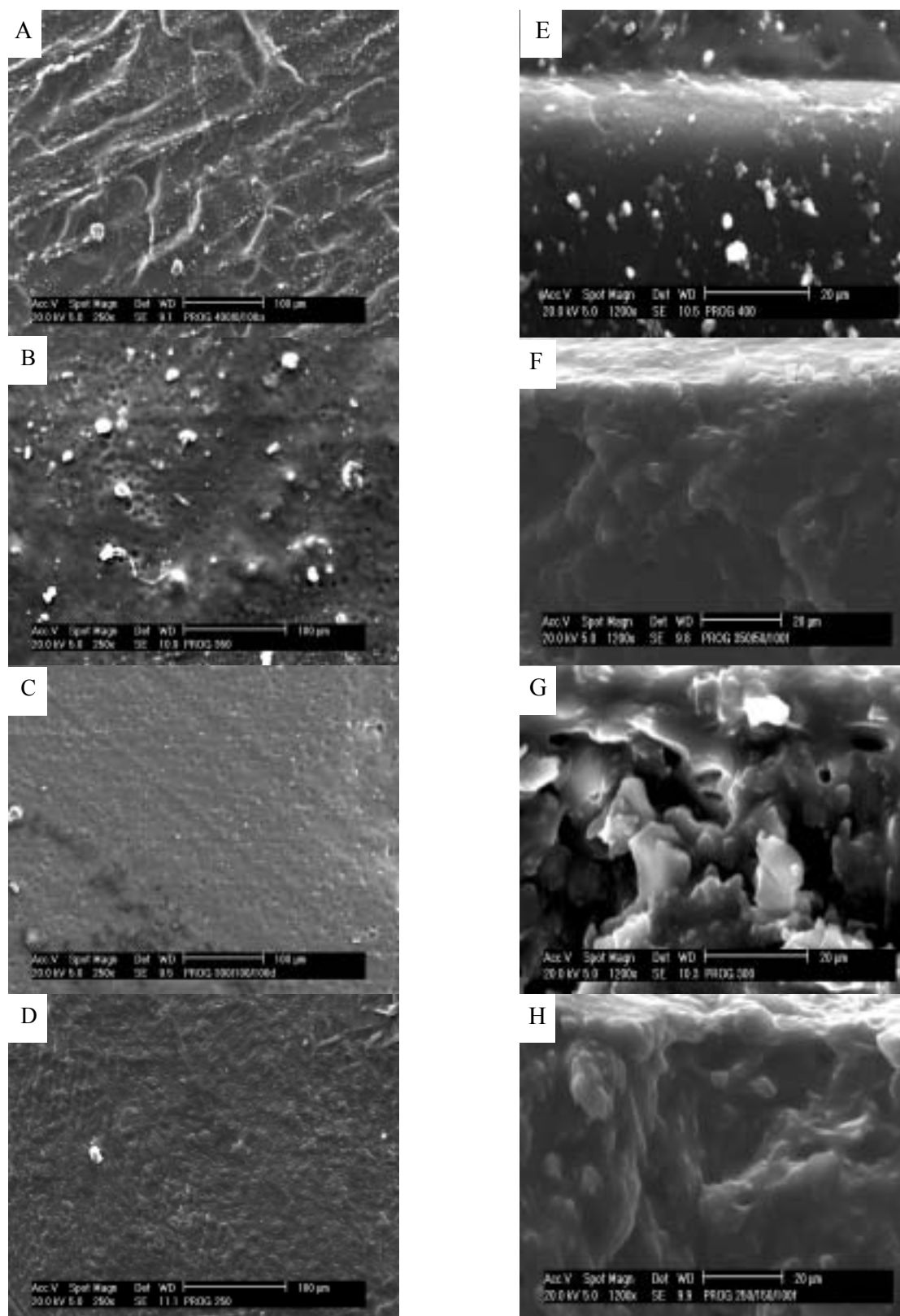


Figura 47 – Micrografias de MEV dos filmes EMA/PCL-T/PG: superfícies – 80/0/20 (A), 70/10/20 (B), 60/20/20 (C) e 50/30/30 (D); fraturas - 80/0/20 (E), 70/10/20 (F), 60/20/20 (G) e 50/30/30 (H).

Nas formulações onde foi adicionado a PCL-T ocorre um aumento na irregularidade das fraturas e pequena formação de poros na composição 60/20/20 (Figs. 47 G). Na composição 50/30/20 (Fig. 47 H) a fratura mostra um filme denso com domínios ricos em PCL-T e PG.

7.2.5. Liberação dos fármacos das matrizes EMA/PCL-T

7.2.5.1 Curvas analíticas

Para realizarmos os estudos de liberação dos fármacos foi necessário que definíssemos a metodologia analítica, avaliando faixa de concentração para trabalho e linearidade de resposta. Nas Figuras 48 e 49 estão apresentadas as curvas de concentração em relação a absorvância para o DZ em tampão fosfato pH 6,6 e PG em solução de PEG 20% e tween 80 0,04%, respectivamente.

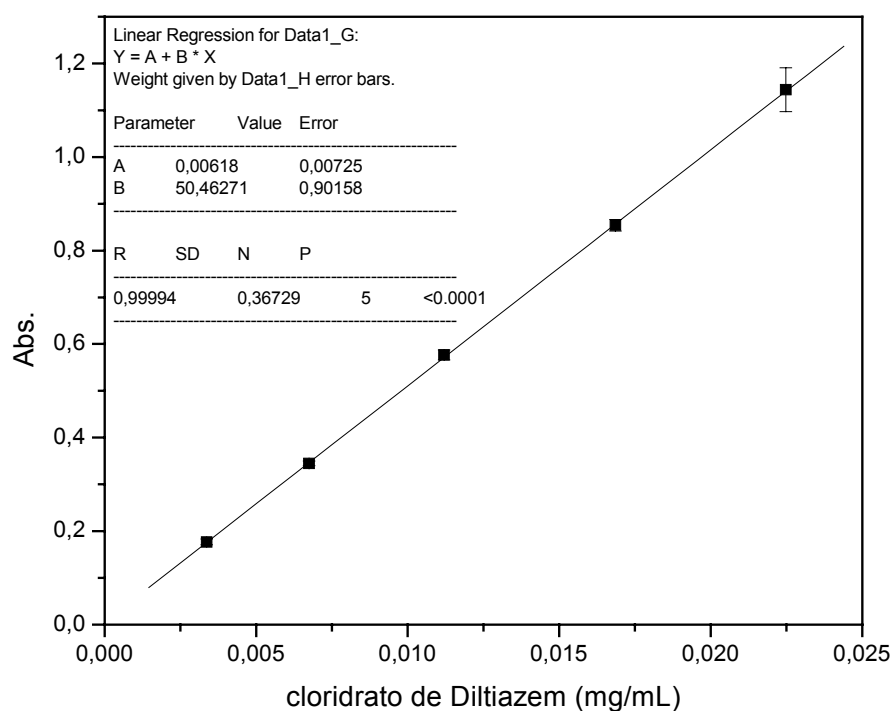


Figura 48 – Curva analítica para o DZ em tampão fosfato.

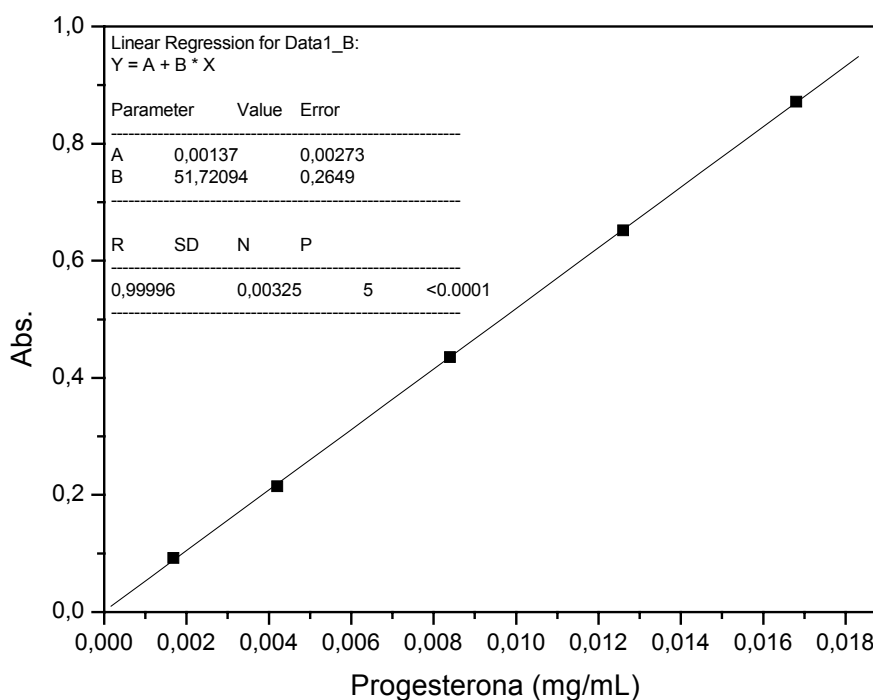


Figura 49 – Curva analítica para doseamento da PG em 246 nm.

As curvas analíticas para o DZ e PG demonstraram linearidade nas faixas de concentração em estudo tendo como valores de coeficientes de correlação (r) 0,99994 e 0,99996, sendo que a ANVISA define que para o doseamento de fármacos são necessários valores de r superiores a 0,99 (BRASIL, 2003).

7.2.5.2 Perfis de liberação do DZ dos filmes EMA/PCL-T

Nesse item serão apresentados os resultados de liberação do DZ a partir dos filmes de EMA/PCL-T. Na Figura 50 são apresentados os perfis de liberação do DZ a partir dos filmes de EMA com diferentes quantidades de PCL-T e a razão entre o logaritmo de t em relação ao log de M_t/M_{inf} (Eq. 16) para determinação do mecanismo de difusão baseado na Lei das Potências .

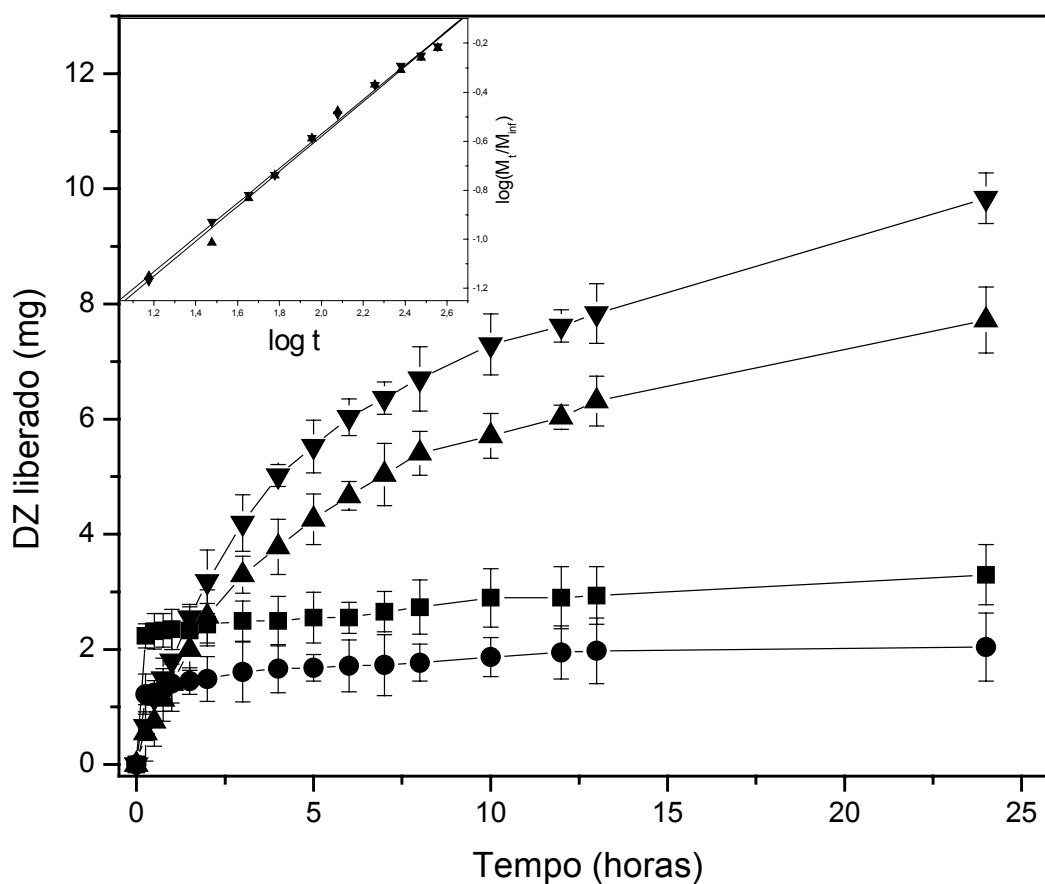


Figura 50 - Perfis de liberação do cloridrato de diltiazem (DZ) a partir dos filmes de EMA/PCL-T/DZ: (■) 80/0/20; (●) 70/10/20; (▲) 60/20/20 e (▼) 50/30/20. (n=3, p<0,001)

A quantidade média de fármaco determinada na área que ficou em contato com o líquido receptor para os filmes foi de 16 mg. Os filmes EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 e 70/10/20 liberaram no tempo total de 24 horas $20,4 \pm 3,2$ e $12,8 \pm 3,7$ % respectivamente, (Tab. 11), da quantidade total de fármaco incorporada.

Tabela 11 – Mecanismo de liberação do fármaco da matriz e quantidade total liberada em 24 horas.

EMA/PCL-T/DZ	DZ _{24h} (%)	Mecanismo n	R
80/0/20	20,4 ± 3,2	Indefinido	
70/10/20	12,8 ± 3,7	Indefinido	
60/20/20	48,22 ± 3,6	0,71	0,9952
50/30/20	61,40 ± 2,76	0,70	0,9982

As curvas demonstram uma liberação rápida de 73% e 69% do total de fármaco liberado na primeira hora, para os filmes de EMA/PCL-T/DZ de 80/0/20 e 70/10/20, respectivamente. A liberação do restante de fármaco ocorreu em 23 horas. Este comportamento inicial está associado à quantidade de fármaco exposto ao líquido receptor (tampão fosfato). Como observado nas micrografias da superfície destes filmes (Fig. 46 A e B) existe uma quantidade de DZ no estado cristalino distribuído sobre esta região e, sendo o fármaco um sal com alta solubilidade em água, este foi rapidamente solubilizado e liberado ao meio receptor.

Comparando estatisticamente os perfis de liberação para estas duas composições não foram encontradas diferenças significativas para um $p < 0,001$. Diferença significativa somente ocorreu em relação à quantidade total de fármaco liberado, onde o filme que apresenta 10% de PCL-T apresentou uma liberação total de $12,8 \pm 3,7$ % inferior àquela observada para o filme que não possui PCL-T que foi de $20,4 \pm 3,2$ %. A diferença deve estar associada a quantidade de fármaco no estado cristalino distribuído na superfície da matriz.

Conforme Tabela 10, o grau de cristalinidade para os filmes EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 e 70/10/20 foram 35,1 e 23,0% respectivamente. Determinando a razão entre os graus de cristalinidade e entre as porcentagens totais de fármaco liberado para os dois filmes obtém-se os valores de 1,53 e 1,59 respectivamente, valores semelhantes que confirmam a influência da cristalinidade sobre a liberação do fármaco e podem indicar que a quantidade de fármaco na forma cristalina está situada na superfície dos filmes.

Após as duas primeiras horas o comportamento de liberação é muito lento, e a quantidade total liberada é pequena, quando comparada as outras composições,

comportamento que pode estar associado à dificuldade de permeação do líquido receptor no interior do filme. O EMA, como mostrado anteriormente, é hidrofóbico e não intumescce na presença de água, dificultando a partição do fármaco do filme para o tampão fosfato. A permeação poderia ocorrer através de poros existentes na superfície dos filmes, entretanto as micrografias (Fig. 46 A e B) não demonstram a presença de poros superficiais.

Devido ao pequeno número de medidas na primeira hora de liberação não foi possível definir o mecanismo de difusão envolvido no processo de liberação do fármaco associados à estas composições.

Para os filmes de EMA/PCL-T/DZ 60/20/20 e 50/30/20 o efeito de cristalinidade não justifica a maior liberação de fármaco, primeiro, porque as microscopias demonstram pequena quantidade de fármaco cristalizado na superfície dos filmes, segundo o fármaco encontra-se praticamente no estado amorfo apresentando 5,1 e 0,7 % de cristalinidade relativa, respectivamente. Baseado nesta característica pode-se afirmar que a alteração no perfil de liberação está associado à maior quantidade de PCL-T nos filmes. Nas figuras 51 e 52 estão apresentados os perfis de liberação a 25 ± 2 e 37 ± 2 °C dos filmes de EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 e 60/20/20, respectivamente.

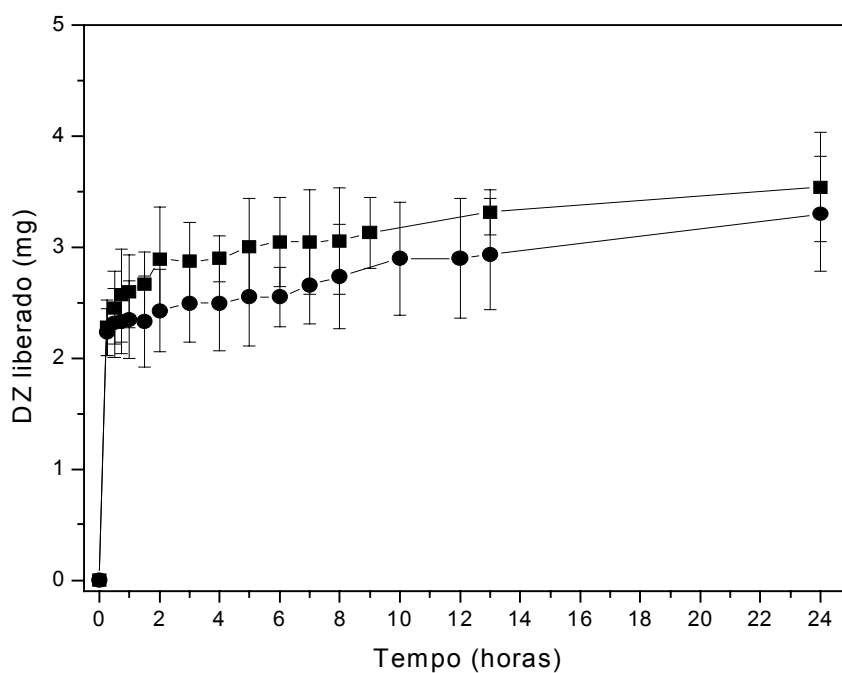


Figura 51 – Perfil de liberação do DZ do filme de EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 a 25 °C (●) e a

37 °C (●). (n=3, p<0,001)

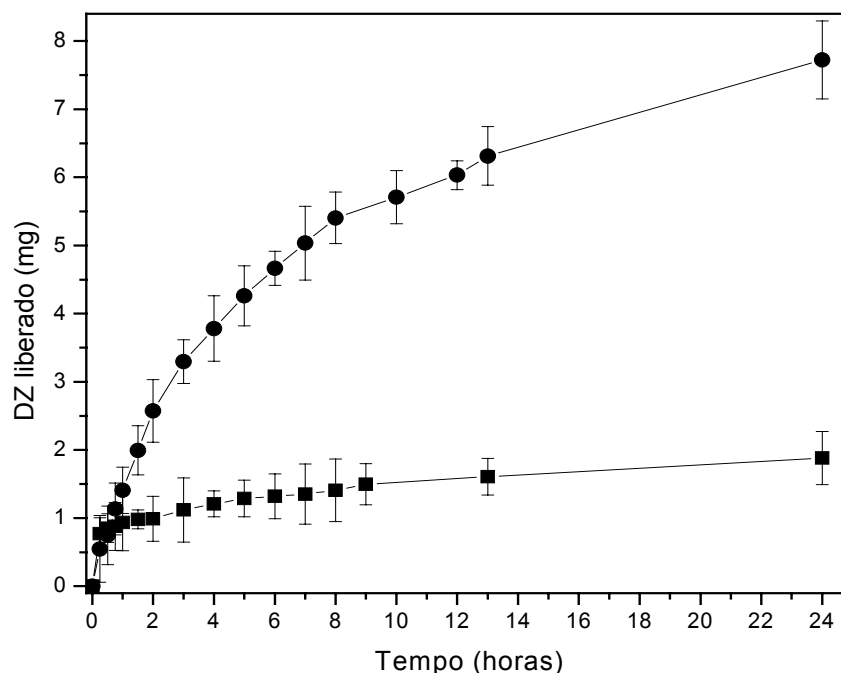


Figura 52 – Perfil de liberação do DZ do filme de EMA/PCL-T/DZ 60/20/20 a 25 °C (■) e a 37 °C (●). (n=3, p<0,001).

Os filmes contendo somente EMA e DZ não apresentaram diferenças significativas nos perfis de liberação a 25 e 37 °C, entretanto o filme EMA/PCL-T/DZ 60/20/20 demonstrou que a adição de PCL-T ao filme favoreceu o processo de difusão do fármaco na temperatura onde ocorre a transição do estado sólido para o líquido promovendo a difusão da PCL-T e favorecendo a partição do fármaco para o meio receptor.

O mecanismo de difusão que rege a liberação do DZ até a fração de 0,60 do total liberado dos filmes EMA/PCL-T/DZ 60/20/20 e 50/30/20 (Tab.11) é do tipo anômalo, proveniente da associação de um processo de difusão do fármaco e da PCL-T associado a um relaxamento das cadeias poliméricas oriundo da fusão da PCL-T (COSTA e LOBO, 1999).

Estes resultados demonstram a influência da cristalinidade do fármaco e da presença da PCL-T na liberação do DZ dos filmes de EMA/PCL-T.

7.5.2.3 Perfis de liberação da PG a partir dos filmes de EMA/PCL-T

Os perfis de liberação da PG a partir dos filmes de EMA/PCL-T/PG e a aplicação

dos resultados na equação da “Lei de potências” e na equação de Higuchi estão apresentados na Figura 53.

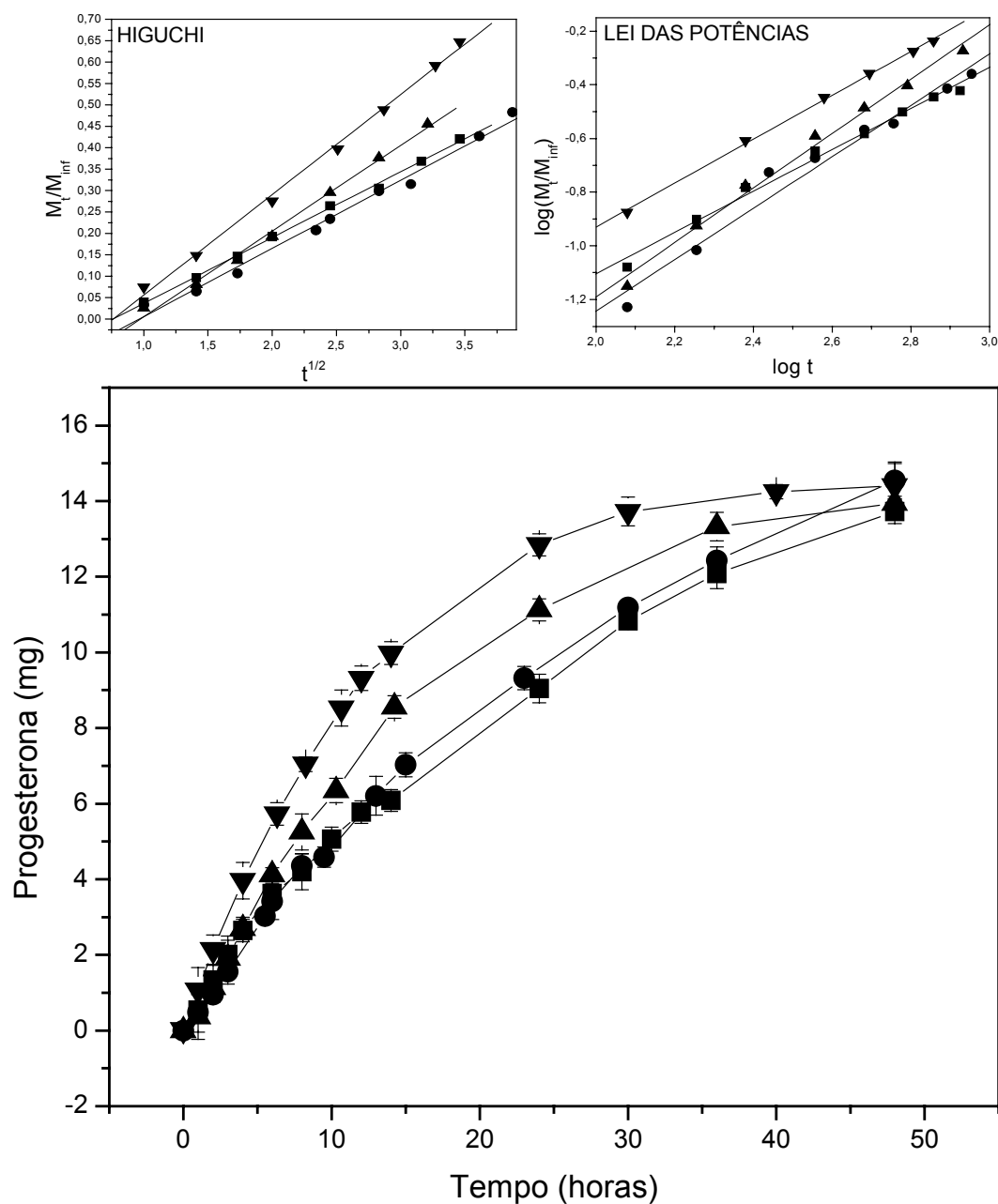


Figura 53 - Perfis de liberação da PG e curvas resultantes da aplicação na equação da Lei das Potências e Higuchi dos filmes de EMA/PCL-T/PG: (■) 80/0/20; (●) 70/10/20; (▲) 60/20/20 e (▼) 50/30/20 (n=3; p<0,001)

Os perfis de liberação da PG a partir dos filmes de EMA/PCL-T demonstram um comportamento distinto ao observado para o DZ, principalmente em relação aos filmes EMA/PCL-T/PG 80/0/20 e 70/10/20. Neste caso observamos uma liberação contínua de praticamente a totalidade de fármaco incorporado no filme para as duas composições citadas, sem diferenças estatísticas significativas num período de 48 horas..

Analisando as micrografias da superfície e fratura destes filmes (Fig.47 A e E; B e F), observa-se filmes densos, sem porosidade e com distribuição do fármaco por toda matriz, sem quantidades significativas de cristais na superfície como ocorreu com os filmes contendo DZ nestas composições. Nestes filmes a PG apresenta-se praticamente na sua totalidade na forma amorfa, proporcionando uma maior solubilidade do fármaco na matriz, fator que favorece a difusividade das moléculas promovendo maior liberação (EVANGELISTA, 1998)

Outro fator que explica a maior liberação do fármaco destes filmes é a utilização de uma solução receptora para o estudo contendo 0,04% de tween 80 e 20% de PEG que foram adicionados para manter as condições *Sink* do sistema. O PEG tem a capacidade de diminuir a hidrofiliabilidade do solvente, fator que pode favorecer a sua permeação ao interior do EMA o qual é hidrofóbico, e conseqüentemente, promover a difusão da PG para fora do filme.

Ao aplicar a Lei das Potências para determinar o mecanismo que rege o processo de liberação da PG a partir dos filmes de EMA/PCL-T/PG 80/0/20 e 70/10/20, obteve-se os respectivos valores de n , 0,88 e 0,96 (Tab. 12) indicando um mecanismo do tipo Anômalo, porém com baixos valores de correlação. Desta forma aplicou-se a equação de Higuchi (HIGUCHI, 1961) para qual foram obtidos valores de correlação superiores aos obtidos pela Lei das Potências.

A equação de Higuchi define que a quantidade de fármaco liberada é diretamente proporcional à raiz quadrada do tempo, e que o principal mecanismo envolvido na liberação é a difusão. Este mecanismo assume que o fármaco é dissolvido na matriz e difundido para a superfície da mesma. Tal processo ocorre inicialmente com o fármaco existente próximo à superfície, o qual é imediatamente liberado para o meio. A tendência é que a distância para difusão aumente progressivamente e, conseqüentemente, a taxa de liberação seja diminuída (MARTIN, 1993; VEIGA, 1988).

Os valores da constante de liberação (K) obtidos através da equação descrita por HIGUCHI aumentam de $2,11 \pm 0,04$ para $3,37 \pm 0,09$ $\text{mg/h}^{1/2}$ para os filmes de EMA/PCL-

T/PG 80/0/20 e 50/30/20 respectivamente, demonstrando que a PCL-T favorece a difusão da PG do interior da matriz para a superfície.

Tabela 12 – Mecanismo de liberação da PG dos filmes de EMA/PCL-T/PG e quantidade total liberada em 24 e 48 horas.

EMA/PCL-T/PG	PG _{24h} (%)	PG _{48h} (%)	Mecanismo			
			Lei das potências		Higuchi	
			n	r	r	K (mg/h ^{1/2})
80/0/20	56,3 ± 2,4	85,4 ± 2,1	0,88	0,9831	0,9991	2,11 ± 0,04
70/10/20	58,0 ± 1,9	90,5 ± 3,1	0,96	0,9852	0,9972	2,44 ± 0,07
60/20/20	69,2 ± 1,8	86,8 ± 1,8	1,01	0,9956	0,9970	2,80 ± 0,08
50/30/20	79,9 ± 1,7	89,7 ± 2,5	0,82	0,9993	0,9983	3,37 ± 0,09

Para os filmes de EMA/PCL-T/PG 60/20/20 ambas equações apresentaram boa correlação. Levando em consideração que a PG é liberada mais rapidamente do filme quando comparada as composições isentas ou com menor teor de PCL-T, a qual apresentaram um comportamento regido pela equação de Higuchi, optou-se também em analisar o comportamento destes filmes como se a liberação fosse baseada na Lei de Potências.

O valor de $n = 1,01$ obtido para este filme indica um mecanismo Caso II, ou seja a quantidade de fármaco liberada é diretamente proporcional ao tempo para uma fração de fármaco liberada igual a 0,6. Neste sistema o parâmetro limitante é a velocidade de migração da fronteira entre a camada superficial do filme e o núcleo. O valor de n igual a 1 somente é obtido quando a difusão da camada superficial para o meio receptor for menor que a do núcleo do filme para a camada superficial (COSTA e LOBO, 1999).

A presença da PCL-T no interior do filme favoreceu a difusão da PG do núcleo interno para a camada superficial, (conforme observado para os valores de K obtidos pela equação de HIGUCHI) e a baixa solubilidade da PG reduziu a difusão da camada superficial para o meio receptor, caracterizando uma liberação Caso II.

No filme EMA/PCL-T/PG 50/30/20 o mecanismo de liberação que apresentou melhor correlação foi o obtido pela Lei das Potências, com $n=, 0,82$ caracterizando uma difusão não Fickiana ou anômala.

O comportamento de liberação anômalo ocorre quando as taxas de difusão e relaxamento são da mesma ordem de grandeza ou seja, a liberação está associada não somente à difusão do fármaco mas também a mudanças conformacionais do polímero. Estas mudanças podem ser provenientes da alteração da cristalinidade do filme associado a redução da quantidade de fármaco no interior da matriz levando a modificações no relaxamento da cadeia polimérica (COSTA e LOBO, 1999).

Neste caso, a presença de 30% de PCL-T acelerou a difusão da PG do filme devido a fusão deste componente na matriz e, ao mesmo tempo, promovendo mudanças na rede cristalina do filme, fatores que levariam a um comportamento de liberação Anômalo.

7.3 Conclusões

As análises de DSC e infravermelho, demonstraram não existir interações entre os filmes de EMA/PCL-T, e conseqüentemente a PCL-T não apresentou efeito plastificante sobre os filmes de EMA, comportamento confirmado pelos estudos das propriedades mecânicas onde não foi observada variação significativa do módulo de elasticidade com o aumento de PCL-T nos filmes.

O filme de composição EMA/PCL-T 60/40 demonstrou menor tensão na ruptura, fator este associado à presença de domínios de PCL-T que favorecem à ruptura dos filmes, comportamento característico de filmes imiscíveis.

Os fármacos PG e DZ apresentaram redução de sua cristalinidade relativa quando incorporados nos filmes de EMA/PCL-T . A PG apresenta uma ação mais efetiva do EMA, fator associado à hidrofobicidade de ambas substâncias, sendo que não houve diferenças de cristalinidade entre os filmes que continham ou não PCL-T. O DZ, mais hidrofílico que a PG, apresenta um efeito cooperativo da PCL-T e do EMA , ocorrendo uma redução gradativa da cristalinidade com o acréscimo de PCL-T.

As modificações de cristalinidade podem estar associadas a interações fármaco-polímero, podendo estas interações envolver ligações de hidrogênio e ligações íon-dipolo, conforme espectroscopia de FTIR.

Para os filmes de EMA/PCL-T/DZ 80/0/20 e 70/10/20 foi demonstrada uma pequena liberação de DZ da matriz, e que esta liberação está associada à presença de cristais de fármaco na superfície do filme. Para os filmes com formulações 60/20/20 e 50/30/20 a liberação do fármaco é controlada pela fusão da PCL-T no filme, fator que favorece a difusão. O mecanismo de liberação definido pela Lei da Potências é do tipo Anômalo ou não Fickiano.

Nos filmes EMA/PCL-T/PG o fármaco incorporado foi liberado quase na totalidade incorporada para todas as composições. A maior liberação da PG nos filmes EMA/PCL-T/PG 80/0/20 e 70/10/20 quando comparados a mesma composição contendo diltiazem está relacionado a dois fatores. A baixa cristalinidade da PG (que encontra-se praticamente no estado amorfo) favorecendo a difusão e a utilização de um eluente mais hidrofóbico devido a adição de PEG.

Os filmes contendo 20 e 30% de PCL-T apresentaram um aumento progressivo na velocidade de liberação da PG, demonstrando que a PCL-T favorece a difusão do fármaco. O mecanismo de liberação para o filme 60/20/20 segue um comportamento de difusão do tipo Casoll, favorecendo uma liberação constante de fármaco até fração de 0,6 em relação ao total de fármaco incorporado na matriz.

Diante dos resultados obtidos, pode-se afirmar que existe a possibilidade de modular o perfil de liberação do DZ e da PG com adição de quantidades superiores a 10% de PCL-T nos filmes de EMA, e que esta modulação é dependente da temperatura do sistema. Entretanto, vale ressaltar que a preparação dos filmes utilizando clorofórmio como solvente é um fator negativo para aplicação industrial destes sistemas

Referências bibliográficas

1. AMIRFAZLI, A., CHATAIN. D. e NEUMANN, A.W., Drop size dependence of contact angle for liquid tin on silica surface: line tension and its correlation with solid-liquid interfacial tension. *Colloids Surface A: Physicochemical Engennering Aspects*, n.142, p. 183-188, 1998.
2. ANDRONIS, V., MESIHA, M.S. e PLAKOGIANNIS, F.M. Design and evaluation of transdermal chlorpheniramine maleate drug delivery system. *Pharmaceutical . Acta Helvetiae*. n.70, p. 301-306, 1995.
3. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; JR, L. A. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.
4. ARMANI, K.D. and LIU, C., Microfabrication technology for polycaprolactone, a biodegradable polymer, *J. Micromech. Microeng.* , n.10, p. 80-84, 2000.
5. ATKINS, P.W., **FÍSICO-QUÍMICA**. 6 ed., Rio de Janeiro: LTC-Editora S.A., v. 3, 1997.
6. BERNER, B., OTTE, J.H., MAZZENGA, G.C., STEFFENS, R.J., Ethanol:Water mutually enhanced transdermal therapeutic system I: Nitroglycerin solution properties and membrane transport, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 78, n.4,p. 1-9, 1989.
7. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Res. N. 89929, de maio de 2003; Determina a publicação do **Guia de Validação de Metodologias Analíticas e bioanalíticas**, disponível em:><http://e-legis.dvs.br/leisref/public/showACT.php?id=5745&word/methods/%20analiticals20%bioanaliticals>.
8. CALLISTER, W.D. **Materials Science and Engineering: an introduction**. 4 ed., USA: John Wiley & Sons, Inc, 1997.

9. CARELLI, V. et al., A study of controlled-release systems for progesterone based on crosslinked poly(ethylene oxides), *International Journal of Pharmaceutics*, n.94, p.103-113, 1993.
10. COSTA, P e LOBO, J.M.S, Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada, *Revista Portuguesa de Farmácia*, v. XLIX, n. 4, p.181-190, 1999,
11. DOMENECH, S.C, et al., Electroless plating of nickel-phosphorous on surface-modified poly(ethylene terephthalate) films. *Applied Surface Science*, n. 220, p 238-250, 2003.
12. ELIAS, H.G, **Macromolecules: synthesis, materials, and technology**. USA: Plenu Publisching Corporation, v. 2, p.1147-1171, 1984
13. EVANGELISTA, R.C. **Tecnologia Farmacêutica para produção de medicamentos de liberação controlada**. In: Encontro Técnico Científico para as Indústrias Farmacêuticas e Cosméticas, 1998, São Paulo. Curso 05. São Paulo: Racine Qulaificação e Acessoria, p. 01-80.
14. FLORENCE, A.T. ATTWOOD, D., **Physicochemical Principles of Pharmacy**. 3 ed. Londres: Creative Print & Design, p.309-369, 2003.
15. GANGRADE, N. and PRICE, J.C., Properties of implantables pellets prepared from a biodegradable polyester. Marcel Dekker Inc., *Drug Developmet and Industrial Pharmacy*, v.18, n.15, p. 1633-1648, 1992.
16. GENNARO, A. R., (Ed), **Remington's Pharmaceutical Science**, 19 ed. v. 2, Easton: Mack, 1990.
17. GIBALDI M., FELDMAN S., Establischment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and applications to nondisintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 56, p. 1238-1242, 1967.

18. HAYES, R.A. e RALSTON, J., Contact-angle relaxation on low-energy surfaces. *Colloids Surface. A: Physicochemical Engennering Aspects*, n. 80, p. 137-146, 1993
19. HIGUCHI, T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspensions, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, p. 874-875, 1961.
20. HULL, W., Heat-Enhanced transdermal drug delivery: a survey paper, *Journal of Applied Research*, v. 2 p. 1-9, em:
<http://www.jrnlappliedresearch.com/articles/vol2Iss1/Hull.htm>.
21. JAIN, S.K, et al.. Development and characterization of transdermal drug delivery systems for diltiazem hydrochloride, Taylor & Francis Inc., *Drug Delivery*, v.3, n.10, p. 169-177, 2003
22. JENQUIN, M. R., Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions; Elsevier Science; *International Journal of Pharmaceutics*, n. 101, p. 23-24, 1994.
23. KALIA, Y.N., GUY, R.H., Modeling transdermal drug release, *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, p. 159-172, 2001.
24. KANIS, L. A., et all, Study of poly(ethylene oxide)/Carbopol blends trough thermal analysis and infrared spectroscopy, Elsevier Science; *Polymer*, n. 41, p.3303-3309, 2000.
25. KANKE, M., KATAYAMA, H., TSUZUKI, S. KURAMOTO, H., Application of Chitin and chitosan to pharmaceutical Preparations I. Film preparation and in vitro evaluation; *Chem. Pharm. Bull*, 37, v. 2, p. 523-525, 1989.
26. LLABOT, J.M, MANZO, R.H., e ALLEMANDI, D.A, Drug release from carbomer: carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery

- system, Elsevier, *International Journal of Pharmaceutics*, n. 276, p. 59-66, 2004.
27. KUNDU, P.P, Miscibility studies of CR/PEMA blends, Elsevier; *Polymer*, v. 37, n. 12, p.2423-2431, 1996.
28. LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A. e KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, vol. II, 2001.
29. LEITE, F. **Validação em análise química** 3 ed., Campinas, SP: Editora Átomo, 1998.
30. LIN, S. et al, In vitro and in vivo evaluations of biodegradable implants for hormone replacement therapy: Effect of system design and PK-PD relationship, *AAPS Pharmsci Techn.*, v. 2, n.3, p. 1-16, 2001.
31. LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**. 2 ed., v. 2, New York: Marcel Dekker, 1990.
32. LIPP, R., Selection and use of crystallization inhibitors for matrix-type transdermal drug-delivery systems containing sex steroids, *Journal Pharmaceutical and Pharmacology*, n. 50, p. 1343-1349, 1998
33. LUAN, B., YEUNG, M., WELLS, W. e LIU, X. Chemical surface preparation for metallization of stereolithography polymers. *Applied Surface Science*. n.156,p. 26-38,2000
34. LUCAS, E.F., SOARES, B.G. e MONTEIRO, E., **Caracterização de polímeros – Determinação de peso molecular e análise térmica**. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais, 2001.
35. LUCINDA, R. M.; EVANGELISTA, R. C. Sistemas transdérmicos para veiculação de fármacos. *Pharmacia Brasileira*, v. 10, n. 15, p. 54-57, 1999.

36. LUND, W. (ed). **The Pharmaceutical Codex: Principles and practice of pharmaceuticals**. 12. ed. Londres: The Pharmaceutical press, 1994.
37. LVOVA, M. SH., KOZLOV, E.I., e WISHNEVEZKAYA, A., Thermal Analysis in the quality control and standization of some drugs, John Wiley & Sons, *Journal of Thermal Analysis*, V. 40, p. 405-411, 1993.
38. MARTIN, A., SWARBRICK, J. E CAMMARATA, A. **Physycal Pharmacy**. 4 ed. Pensilvania: Lippincott Williams & Willians,., 1993
39. MEIER, M.A., KANIS, L.A.,LIMA, J.C, PIRES, A.T.N., SOLDI, V., Poly(caprolactone triol) as plasticizer agent for cellulose acetate films: influence of the preparation procedure and plasticizer content on the physico-chemical properties, John Wiley & Sons, *Polymers for Advanced Technologies*, n. 15, p. 593-600, 2004.
40. MEIER, M.A, KANIS, L.A., SOLDI, V., Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: influence of plasticizer and pore forming agent, Elsevier Science, *International Journal of Pharmaceutics*, n. 278, p. 99-110, 2004.
41. McDAID, D.M, DEASY, P.B. Formulation development of a transdermal drug delivery system for amlodipine base, Elsevier Science: *International Journal of Pharmaceutics*, v.133, p.71-83, 1996.
42. MOFFAT, A. C. **Clarke's: Isolation and identification of drugs**. 2. ed. Londres: Editorial Staff, 1986.
43. PANCHANGNULA, R., Transdermal Delivery of Drugs. *Indian Journal of Pharmacology*, n. 29, p. 140-156, 1997.
44. PAUL, D.R., NEWMAN, S., **Polymer Blends**. USA: Academic Press, INC, 1978.
45. PEPPAS, N.A, SIEPMANN, J. Modeling of drug release from delivery systems

- based on hydroxypropyl methylcellulose. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, p 1-157, 2001.
46. PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helvetic*, v.60, p. 110-111, 1985.
47. PITT, C.G., **Biodegradable polymers as drug delivery systems:**
Polycaprolactone and its copolymers: New York, Dekker; p. 71-119, 1990.
48. PRISTA, L. N.; ALVES, C. A. ; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4 ed. Lisboa Fundação Calouste Guebenkian, v. 2, 1995.
49. PROGELHOF, R.C., **Polymer engineering principles;** Passaria Drucknei Gnbh, Munich, 1993.
50. PHUAPRADIT, W., SHAN, N.H., WILLIAMS, L. INFELD, M.H. In vitro characterization of polymeric membrane used for controled release application, *Drug development and Industrial Pharmacy*, v. 21, p. 955-963, 1995.
51. RAO, RK.V. DEVI, P., BURI,P., Cellulose matrices for zero order release of soluble drugs, Marcel Dekker ,*Drug Development and Industry Pharmacy*,n.14, p.2299-2320, 1988.
52. RAO, P. R. AND DIWAN, V. P.; Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: Influence of plasticizers. Elsevier Science, *Pharmaceuical Acta Helvetiae*, n. 72, p. 47-51, 1997.
53. RAO, P. R. AND DIWAN, V. P.;Formulation and In Vitro Evaluation of Polymeric Films of Diltiazem Hydrchloride and Indomethacin for Transdermal Administration. Marcel Dekker, *Drug Development and Industry Pharmacy*, n. 24, v.4, p. 327-336, 1998.
54. REYNOLDS, J. E. F.; **Martindale. The Extra Pharmacopeia**. 31 ed. Londres:

Royal Pharmaceutica Society, 1996

55. ROSEN, S. L., **Fundamental Principles of Polymeric Materials**, New York: John Wiley & Sons, 1982.
56. SAMANI, S.M., MONTASERIM H. and KAZEMI, A., The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. Elsevier, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, n. 55, p. 351-355, 2003.
57. SHIN, S. C. AND BYUN S. Y., Controlled release of ethinylestradiol from ethylene-vinyl acetate membrane. *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier Science; n. 137, p.95-102, 1996.
58. SINHA, V. R. E KHOSLA, L.; Bioabsorbable polymers for implantable therapeutic systems; Marcel Dekker, New York, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, n.24, v.12, p.1129-1138, 1998.
59. SOTELE, J.J., SOLDI, V., PIRES, A.T.N., Characterization and morphology of Novolak or poly(vinyl phenol)/poly(ethylene oxide) blends, Elsevier, *Polymer*, V. 38, n.5, p. 1179-1185, 1997.
60. SUN, Y.M., HUANG., J.J., LIN, F.C., LAY, J.Y. Composite poly(2-hydroxyethyl methacrylate) membranes as rate-controlling barriers for transdermal applications. *Biomaterials*, n.18, p. 527-533, 1997.
61. TAKKA, S., Propranolol hydrochloride-anionic polymer binding interaction, Elsevier, *Il Farmaco*, n. 58, p. 1051-1056, 2003.
62. WANG, F.J., et al., Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base. Elsevier, *Materials Science and Engineering C*, n. 20, p. 93-100, 2002.
63. WESOLOWSKI, M., Thermoanalytical methods in Pharmaceutical Technology;

John Wiley e Sons, *Journal of Thermal Analysis*. V. 32, p. 2239-2245, 1992.

64. VALENTA, C. AND AUNER B.G., The use of polymers for dermal and transdermal delivery. Elsevier; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, in press., 2004.
65. VEIGA, F.J.B. Medicamentos orais de liberação controlada. Coimbra: *Bol. Farm. Coimbra*; v. 12, n.2, p.17-87, 1988.
66. WHO, World Health Organization, **Chloroform**. The International Programe Chemical Safety – IPCS, Genebra, n. 163, , 1994.
67. VILA JATO, J. L. **Tecnologia Farmacêutica**. v. 2, Madrid: Editorial Sínteses, 1995.
68. YANG, Y.Y., CHUNG, T.S., NG, N.P., Morphology, drug distribution, e in vitro release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion solvent extraction/evaporation method, Elsevier, *Biomaterials*, n.22, p. 231-241, 2001.
69. YUK, S.H, et al. One Way membrane for transdermal drug delivery systems. I. Membrane preparation and characterization. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 77, p. 221-229, (1991).

