

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

***PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE  
POLIURETANO COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA  
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS***

Dissertação de Mestrado

**Eloise Berwig**

**Florianópolis – SC**

**Junho 2006**

Eloise Berwig

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE  
POLIURETANO COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA  
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Química da Universidade Federal  
de Santa Catarina para obtenção do título de  
Mestre.

Área de concentração: Físico-Química

Departamento de Química

Orientador: Prof. Dr. Valdir Soldi

**Junho de 2006**

**Eloise Berwig**

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE  
POLIURETANOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA  
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

---

Prof. Dr. Ademir Neves

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química

---

Prof. Dr. Valdir Soldi/UFSC

Orientador

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Pedro L. M. Barreto – CCA-UFSC

---

Prof. Dr. Ricardo J. Nunes – QMC-UFSC

---

Profa. Dra. Maria M. S. Sierra – QMC-UFSC

### *Dedicatórias*

*Aos meus pais Ari e Nelha, que além da vida, me deram apoio e orientação. Renunciaram, muitas vezes dos seus sonhos em favor dos meus e permitiram que cada etapa da minha vida se transformasse em realidade.*

*Ao meu irmão Gustavo e a minha tia Valéria, que além de amigos sempre foram grandes incentivadores deste sonho.*

*Em especial, ao meu querido Marco, pelo companheirismo, dedicação e incentivo. Esteve presente nos momentos de angústia e não me deixou desistir. Teve toda paciência e sempre se mostrou compreensivo pelas vezes que não estive presente, ocupada com meus afazeres.*

### ***Agradecimentos***

*Ao professor Valdir, pela confiança, orientação e incentivo na realização deste trabalho. Agradeço por acreditar na conclusão deste projeto mesmo sabendo que eu tinha outros afazeres que poderiam comprometer meu desempenho. Obrigada pela paciência, pelos conhecimentos profissionais transmitidos e pela grande amizade.*

*À Marly, pelos conselhos e pelas palavras amigas na hora do desespero e, principalmente, pelo auxílio nas medidas de análises térmica e mecânica.*

*A minha grande amiga e companheira de trabalho Gabriela que, além de me ajudar no desenvolvimento da parte experimental, sempre me dava ânimo para continuar o projeto.*

*A todos os colegas do Laboratório de Polímeros, em especial, às minhas amigas Carol, Rosane, Cláudia, Aline e Cris que sempre estiveram presentes tentando me ajudar nos momentos de dúvidas.*

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1 Justificativa do Trabalho .....	3
<b>1.2. Objetivo geral .....</b>	<b>4</b>
1.3. Objetivo específicos .....	4
<b>2. Fundamentação Teórica.....</b>	<b>5</b>
2.1 Polímeros.....	5
2.1.1. Classificação dos polímeros .....	5
2.2. Poliuretanos.....	9
2.3. Sistemas de liberação controlada .....	13
2.3.1. Sistemas monolíticos ou matriciais .....	14
2.3.2. Sistemas reservatório .....	16
2.4. Mecanismos de liberação de agentes ativos .....	17
2.5. Cinética de liberação de fármacos .....	21
<b>3. Materiais e Métodos.....</b>	<b>24</b>
3.1. Materiais .....	24
3.1.1. Tecoflex <sup>®</sup> EG – 80A.....	24
3.1.2. Dibutil ftalato.....	25
3.1.3. Paracetamol .....	25
3.1.4. Cloridrato de Diltiazem .....	25
3.2. Metodologia .....	26
3.2.1. Preparação dos filmes.....	26
3.2.2. Análise Morfológica dos filmes.....	28

3.2.3. Determinação do intumescimento dos filmes de PU .....	28
3.2.4. Espectroscopia no infravermelho (FTIR) .....	28
3.2.5. Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	29
3.2.6. Análise mecânica .....	30
3.2.7. Permeação de paracetamol e cloridrato de diltiazem através dos filmes de PU .....	31
<b>4. Resultados e Discussão.....</b>	<b>34</b>
4.1. Propriedades térmicas dos filmes.....	34
4.2. Propriedades mecânicas dos filmes.....	36
4.3. Espectroscopia de infravermelho .....	39
4.4. Estudos de intumescimento .....	44
4.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	47
4.6. Estudos de permeação .....	48
4.6.1. Permeação do paracetamol .....	49
4.6.2. Permeação do cloridrato de diltiazem .....	52
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>65</b>
<b>6. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>67</b>

## *Lista de Figuras*

<b>Figura 1</b> - Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármaco administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistemas de liberação controlada (b) A = Administração do Fármaco.....	2
<b>Figura 2</b> - Curvas de tensão x deformação típicas de plásticos rígidos, fibras, plásticos flexíveis e elastômeros .....	7
<b>Figura 3</b> - Figura esquemática representando as estruturas cristalina, semi-cristalina e amorfa.....	8
<b>Figura 4</b> - <i>Stents</i> esofágicos recobertos com poliuretano.....	10
<b>Figura 5</b> - Representação esquemática de domínios de segmentos rígidos dispersos em uma matriz de segmentos flexíveis.....	11
<b>Figura 6</b> - Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico.....	15
<b>Figura 7</b> - Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório....	16
<b>Figura 8</b> - Mecanismos de liberação de AA: (a) difusão a partir de um sistema reservatório; (b) difusão a partir de uma matriz polimérica onde o AA está disperso; (c) erosão da superfície da matriz polimérica; (d) intumescimento da matriz polimérica.....	20
<b>Figura 9</b> - Estrutura química do Tecoflex <sup>®</sup> EG-80A.....	24
<b>Figura 10</b> – Estrutura química do Paracetamol.....	25
<b>Figura 11</b> – Estrutura química do Cloridrato de Diltiazem.....	26
<b>Figura 12</b> - Esquema ilustrativo do método de preparação dos filmes.....	27
<b>Figura 13</b> - 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 ( $T_m$ ).....	29
<b>Figura 14</b> - Representação esquemática das curvas de tensão-deformação de polímeros.....	30
<b>Figura 15</b> - Representação esquemática da célula de difusão horizontal utilizada nos ensaios de permeação de paracetamol e diltiazem .....	32
<b>Figura 16</b> - Curvas de DSC para os filmes de PU/DBF: (A) 100/0, (B) 80/20 e (C) 60/40.....	34

<b>Figura 17</b> - Curvas de tensão/deformação de filmes de PU/DBF: (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 70/30 e (d) 60/40.....	36
<b>Figura 18</b> - Curvas de tensão/deformação da região elástica dos filmes de PU/DBF: (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 70/30 e (d) 60/40.....	37
<b>Figura 19</b> - Módulos de elasticidade dos filmes de PU com diferentes proporções de DBF.....	38
<b>Figura 20</b> - Espectro de FTIR do poliuretano puro.....	40
<b>Figura 21</b> - Espectros de FTIR para o sistema PU/DBF na região de 4000-700 $\text{cm}^{-1}$ .....	42
<b>Figura 22</b> - Espectros de FTIR para o sistema PU/DBF na região de 2000-700 $\text{cm}^{-1}$ .....	43
<b>Figura 23</b> - Relações de intensidades entre as bandas de infravermelho 1250/1282 e 1530/1700.....	44
<b>Figura 24</b> - Curva de intumescimento em água dos filmes de poliuretano puro e mistura PU/DBF 60/40.....	45
<b>Figura 25</b> - Curva de intumescimento em etanol dos filmes de poliuretano puro e mistura PU/DBF 60/40.....	46
<b>Figura 26</b> - Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície dos filmes de PU/DBF (aumento de 2000x).....	48
<b>Figura 27</b> - Correlação entre a concentração de paracetamol e a absorbância m 244 nm.....	49
<b>Figura 28</b> - Perfil de permeação de paracetamol através de filmes de PU preparados com diferentes quantidades de PU/DBF: (●) 100/0; (■) 80/20 e (▲) 60/40.....	50
<b>Figura 29</b> - Correlação entre a concentração de cloridrato de diltiazem e a absorbância em 236 nm.....	53
<b>Figura 30</b> - Perfil de permeação de cloridrato de diltiazem através de filmes de PU preparados com diferentes quantidades de PU/DBF: (●) 100/0; (■) 80/20 e (▲) 60/40.....	54
<b>Figura 31</b> - Perfil de liberação de cloridrato de diltiazem incorporado em filmes de PU preparados com diferentes quantidades de PU/DBF: (●) 100/0; (■) 80/20 e (▲) 60/40.....	56

<b>Figura 32</b> – Gráfico da quantidade de DZ permeada através dos filmes PU/DBF em função do tempo considerando o modelo matemático de Higuchi.....	57
<b>Figura 33</b> – Gráfico da quantidade de DZ liberada após incorporação nos filmes de PU/DBF em função do tempo considerando o modelo matemático de Higuchi.....	58
<b>Figura 34</b> – Gráfico da quantidade de DZ permeada através dos filmes de PU/DBF em função do tempo considerando o modelo matemático de lei de potências.....	60
<b>Figura 35</b> - Gráfico da quantidade de DZ liberada após incorporação nos filmes de PU/DBF em função do tempo considerando o modelo matemático de lei de potências.....	61

***Lista de Tabelas***

<b>Tabela 1</b> - Correlação entre os valores de n e o mecanismo de transporte.....	23
<b>Tabela 2</b> - Parâmetros térmicos para os filmes de PU puro e misturas PU/DBF.....	35
<b>Tabela 3</b> – Grupos funcionais correspondentes as bandas de poliuretano puro Representadas na figura 20.....	41
<b>Tabela 4</b> - Coeficientes de permeabilidade do paracetamol através dos filmes de PU/DBF em tampão fosfato.....	51
<b>Tabela 5</b> - Coeficientes de permeabilidade estimados para a permeação do diltiazem através de filmes de PU/DBF em tampão fosfato.....	55
<b>Tabela 6</b> - Coeficientes de permeabilidade estimados para a permeação do diltiazem incorporado no filme de PU/DBF em tampão fosfato.....	56
<b>Tabela 7</b> – Coeficientes de correlação ( $R^2$ ) considerando o modelo matemático de Higuchi para os sistemas A e B.....	59
<b>Tabela 8</b> - Aplicação da lei de potencias para a permeação do DZ através dos filmes de PU/DBF em tampão fosfato (região I da Fig. 34) .....	62
<b>Tabela 9</b> - Aplicação da lei de potencias para a permeação do DZ através dos filmes de PU/DBF em tampão fosfato (região II da Fig. 34) .....	62
<b>Tabela 10</b> - Aplicação da lei de potencias para a permeação do DZ incorporado nos filmes de PU/DBF em tampão fosfato (região I da Fig. 35) .....	63
<b>Tabela 11</b> - Aplicação da lei de potencias para a permeação do DZ incorporado nos filmes de PU/DBF em tampão fosfato (região II da Fig. 35) .....	63

## Resumo

Filmes formados pela mistura de poliuretano (PU) e dibutil ftalato (DBF) como plastificante, foram estudados quanto às propriedades térmicas, mecânicas, morfológicas e avaliados quanto à potencial aplicação na permeação de paracetamol e cloridrato de diltiazem. Os deslocamentos nas bandas de infravermelho correspondentes a carbonila (região de 1730-1700  $\text{cm}^{-1}$ ) e C–O (região de 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) observadas com o aumento de DBF nos filmes PU/DBF sugerem a formação de ligações de hidrogênio entre os componentes. A característica amorfa dos filmes de PU/DBF foi confirmada pelas temperaturas de transição vítrea na faixa de 25-40 °C e os baixos valores de entalpia dos picos endotérmicos. As propriedades mecânicas dos filmes foram influenciadas pela quantidade de plastificante presente. Em relação ao PU puro, o módulo de elasticidade do sistema com 40% DBF foi aproximadamente três vezes menor, enquanto que a deformação do filme aumentou de 130% para 192%. A superfície dos filmes de PU puro ou com 10% DBF mostrou uma característica densa e sem poros. No sistema com 40% DBF foram observadas regiões com relevo aparente e com pouca porosidade, consistente com o baixo intumescimento (< 1%) em água e etanol. O coeficiente de permeabilidade do paracetamol aumentou de  $0,7 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  (PU puro) para  $9,5 \times 10^{-4} \text{ cm s}^{-1}$  (filme com 40% DBF) e o mecanismo dominante na permeação foi a difusão do fármaco através das cadeias poliméricas. Para os mesmos sistemas, os coeficientes de permeabilidade do diltiazem foram  $8,4 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  e  $28,4 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ , respectivamente. Por outro lado, o mecanismo foi complexo, e dependendo da fração de DBF no filme, os modelos matemáticos de Higuchi e da lei de potências foram compatíveis com um mecanismo de liberação por difusão Fickiana (difusão) para PU puro e anômalo (sobreposição dos processos de difusão e erosão) para os filmes PU/DBF 80/20 e 60/40. As características mecânicas e os resultados de permeação obtidos no presente trabalho sugerem que os filmes PU/DBF apresentam viabilidade para utilização como sistemas de liberação controlada de fármacos, por exemplo, sistemas transdérmicos.

*Palavras-chave:* poliuretano, dibutil ftalato, coeficiente de permeabilidade, paracetamol, diltiazem.

### Abstract

Films formed by the mixture of polyurethane (PU) and dibutyl phthalate (DBP) as plasticizer, were studied considering the thermal, mechanical and morphologic properties, and evaluated in terms of the potential application in the permeation of paracetamol and diltiazem chloridrate. The shifting of the infrared bands associated with the carbonyl group (region 1730-1700  $\text{cm}^{-1}$ ) and C–O (region 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) observed with the increase of DBP in the PU/DBP films, suggested the formation of hydrogen bonds between the components. The amorphous characteristic of the PU/DBP films was confirmed by the glass transition temperatures in the range 25-40 °C and the low values of enthalpy of the endothermic peaks. The mechanical properties of the films were influenced by the amount of plasticizer. In comparison to pure PU, the modulus of elasticity for the system with 40% DBP was c.a. three times lower, and the elongation increased from 130% to 192%. The surface of the films of pure PU or with 10% DBP was dense and without porous. In the system with 40% DBP, regions with apparent relief and absence of porosity, consistent with the low swelling (< 1%) in water and ethanol, were observed. The coefficient of permeability of paracetamol increased from  $0.7 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  (pure PU) to  $9.5 \times 10^{-4} \text{ cm s}^{-1}$  (film with 40% DBP) and the main mechanism of permeation was a diffusion through the polymeric chains. For the same systems, the permeability coefficient of diltiazem were  $8.4 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  and  $28.4 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ , respectively. On the other hand, the permeation mechanism was complex, and depending of the fraction of DBP in the film, the Higuchi and power law models were compatible with a mechanism by Fickian diffusion for pure PU and anomalous (diffusion and erosion) for PU/DBF films with 20% and 40% DBP. The mechanical properties and the permeation results obtained in this study suggest a viability to use PU/DBP films as systems for drug control release, such as, transdermal systems.

*Keywords:* polyurethane, dibutyl phthalate, permeability coefficient, paracetamol, diltiazem chloridrate.

## CAPÍTULO 1

### **1. INTRODUÇÃO**

Estudos de processos de liberação controlada de substâncias biologicamente ativas foram especialmente desenvolvidos a partir da década de cinquenta, sendo que mais recentemente, com a contribuição de profissionais das mais diversas áreas, um grande avanço tem sido observado (VULCANI, 2004).

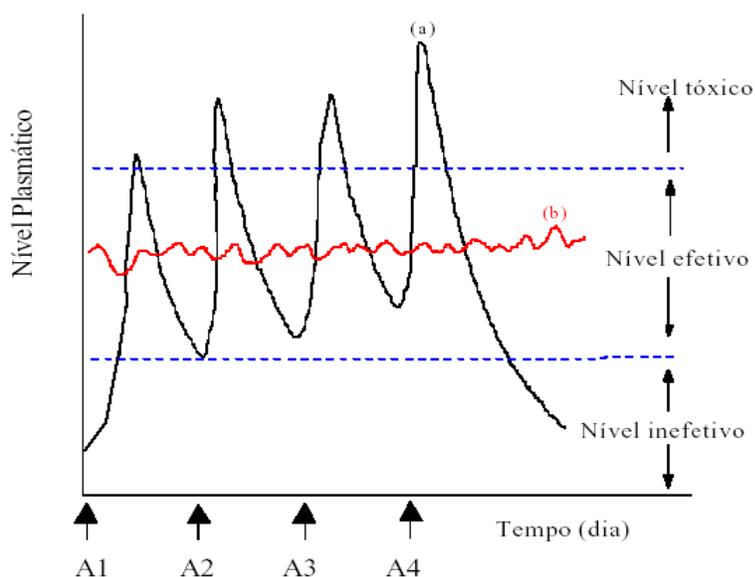
A indústria farmacêutica tem sido a maior interessada no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, visto que estes superam inúmeras limitações da administração convencional que, geralmente, estão associadas à liberação imediata e rápida neutralização do princípio ativo, além da degradação do fármaco (MEIER, 2003).

Dentre as principais vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos pode-se destacar (VULCANI, 2004):

- Manutenção de níveis constantes da substância ativa no organismo, implicando em uma eficiência maior na utilização do agente, ou seja, é necessário menor quantidade do fármaco para produzir o mesmo efeito dos sistemas convencionais;
- Possibilidade da aplicação do agente diretamente no sítio de ação, produzindo altas concentrações localizadas e evitando efeitos colaterais sistêmicos;
- Menor frequência de administração do agente ativo, aumentando o conforto do paciente e a eficácia do tratamento;
- Proteção do fármaco contra eventual degradação nos fluidos biológicos;
- Diminuição de custos devido à redução da quantidade de fármaco empregado.

Na **Figura 1** é comparado o comportamento de um método convencional de multidosagem e de um típico sistema de liberação controlada.

O primeiro método (a) caracteriza-se por variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo, podendo não ocorrer o efeito farmacológico ou ocasionar intoxicação, considerando que deve haver uma faixa de concentração efetiva para a ação no organismo. Já o método de liberação controlada (b), aplicado neste trabalho, proporciona uma pequena variação da concentração do fármaco com o tempo, impossibilitando a inefetividade ou toxicidade (VULCANI, 2004).



**Figura 1** – Comparação entre as variações de concentração de fármaco administrados por: (a) métodos convencionais de multidosagem e, (b) sistemas de liberação controlada. (A: Administração do Fármaco) (VULCANI, 2004).

Os sistemas de liberação controlada (SLC) de agentes ativos podem ser preparados em diversas formas com destaque para filmes ou membranas, micro e nanopartículas, géis,

soluções e comprimidos, sendo que a forma utilizada depende da sua aplicação. Por exemplo, filmes ou membranas são empregados geralmente para sistemas transdérmicos. Micro e nanopartículas são amplamente empregados para ingestão oral e parenteral. Na agroindústria as microesferas são utilizadas para liberar e proteger os agrotóxicos e nutrientes (UHRICH, 1999).

Além do controle relativamente ao material utilizado, a modulação do perfil de permeação de agentes ativos tem sido obtida pela adição de plastificantes que, em sistemas poliméricos, têm sido comumente utilizados para melhorar as propriedades térmicas e mecânicas. Esta função de modular o perfil de permeação deve-se à capacidade dos plastificantes em diminuir as interações entre as cadeias poliméricas, aumentando o volume livre e facilitando a difusão de agentes ativos (SIEPMANN, 1999).

### **1.1. Justificativa do trabalho**

Poliuretanos do tipo Tecoflex EG-80A têm sido utilizados na preparação de dispositivos biomédicos (revestimento de *stents* metálicos) em função principalmente da alta pureza e biocompatibilidade. Embora este tipo de material tenha sido pouco utilizado em sistemas de liberação controlada de princípios ativos na forma de filmes, provavelmente devido à sua característica densa, ou seja, ausência de porosidade, entendemos como viável a sua utilização em misturas com plastificante. Considerando as propriedades importantes do poliuretano, o uso de diferentes quantidades de plastificante nos filmes representa uma estratégia de modular o coeficiente de permeação de agentes ativos. Além disso, este trabalho tem ainda o objetivo de possibilitar a preparação de novos dispositivos de liberação controlada, por exemplo, para liberação transdérmica de princípios ativos.

## 1.2. Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral a preparação, caracterização e estudos de liberação de fármacos a partir de filmes de poliuretano puro e de misturas de poliuretano/dibutilftalato.

## 1.3. Objetivos específicos

- Preparar filmes de Tecoflex<sup>®</sup> (PU) em clorofórmio contendo 0, 10, 20, 40% de dibutilftalato (DBF) através do processo de evaporação do solvente.
- Analisar as propriedades térmicas dos filmes utilizando a técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).
- Caracterizar propriedades mecânicas (módulo de Young, tensão na ruptura, deformação específica e tensão máxima) dos filmes e relacionar com o quantidade de plastificante adicionado.
- Determinar o grau de intumescimento dos filmes em água.
- Identificar possíveis interações químicas entre os componentes dos filmes por meio de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).
- Caracterizar a morfologia dos filmes formados utilizando Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).
- Avaliar o perfil de permeação do paracetamol e cloridrato de diltiazem através dos filmes de PU/DBF.
- Avaliar a influência da quantidade de DBF utilizados no perfil de permeação dos fármacos utilizados.
-

## **CAPÍTULO 2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1. Polímeros**

Segundo a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), um polímero é definido como “uma substância composta de moléculas caracterizadas por uma repetição múltipla de uma ou mais espécie de átomos ou grupos de átomos (unidade constitucional), ligadas umas às outras em quantidades suficientes, fornecendo um conjunto de propriedades que não variam com a adição ou remoção de uma ou alguma das unidades constitucionais” (LUCAS, 2001).

#### **2.1.1. Classificação dos polímeros**

Os polímeros podem ser classificados de várias formas com destaque para as descritas abaixo:

**-Naturais ou sintéticos:** em geral, os polímeros naturais apresentam maior complexidade em sua estrutura que os sintéticos. São exemplos as proteínas e os polissacarídeos. Os polímeros sintéticos são obtidos industrialmente, e geralmente, a partir de moléculas de baixa massa molar. São exemplos o polietileno, polipropileno, náilon, entre outros (LUCAS, 2001).

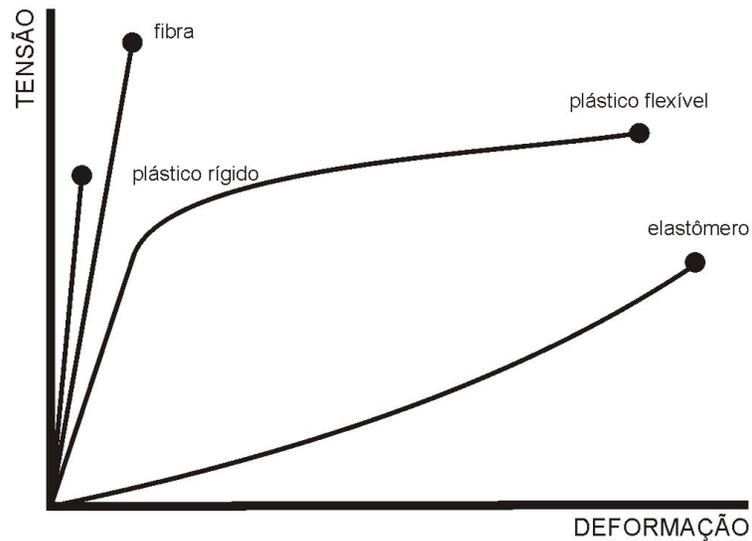
**-Quanto à forma molecular:** são classificados como, lineares, ramificados e reticulados. Os polímeros lineares são formados pelas ligações dos monômeros um ao lado do outro em posição fixa; os ramificados são aqueles que contém pelo menos uma unidade monomérica completa ligada lateralmente à cadeia principal; polímeros reticulados são estruturas nas quais as cadeias poliméricas estão ligadas entre si via ligações covalentes, formando uma rede ou retículo (PROGELHOF, 1993).

**-Quanto ao comportamento mecânico:** são classificados em três classes principais: plásticos, fibras e elastômeros. Plásticos são materiais que contêm como componente principal um polímero orgânico ou 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 elastômeros são materiais macromoleculares que exibem grande elasticidade à temperatura ambiente. O comportamento mecânico pode melhor ser comparado em um gráfico de tensão versus deformação como mostrado na **Figura 2** (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 se tornarem fluidos sob ação da temperatura. Os polímeros termorrígidos são aqueles que não se tornam fluidos porque as cadeias macromoleculares estão unidas entre si por ligações químicas (p. ex. reticulação) (ROSEN, 1982).

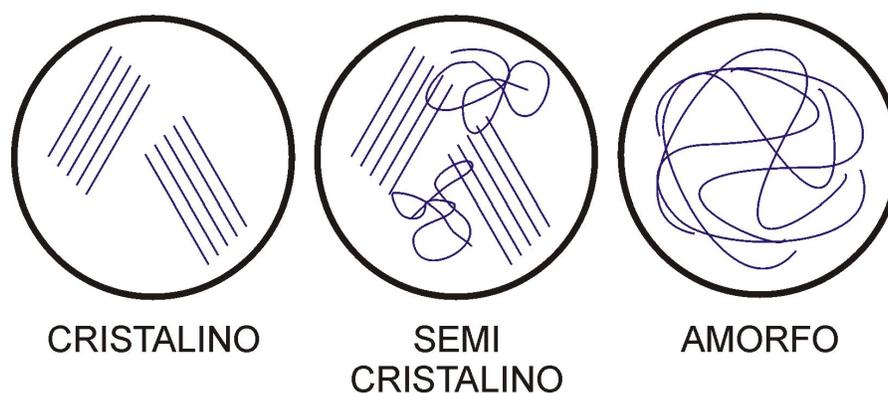
**-Quanto à característica monomérica:** uma cadeia polimérica pode ser formada por mais de um tipo de monômero caracterizando a formação de um copolímero. Dependendo da disposição das unidades monoméricas ao longo da estrutura da macromolécula, os



**Figura 2** – Curvas típicas de tensão versus deformação de plásticos rígidos, fibras, plásticos flexíveis e elastômeros (LUCAS, 2001).

copolímeros podem ser classificados como: copolímero estático ou randômico, cuja distribuição das unidades monoméricas na cadeia é essencialmente aleatória; copolímero alternado, que apresenta unidades diferentes dispostas de modo alternado perfeitamente regular; copolímero em bloco, que apresenta uma seqüência de um tipo de unidade seguido por uma seqüência de uma unidade diferente, formando blocos; copolímero enxertado, que 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 3**).



**Figura 3** – Figura esquemática 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 à cadeia principal, ou que apresentam ligações de hidrogênio ou 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, 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 as propriedades físico-químicas e mecânicas, e desta forma, o controle sobre esta característica, favorece a obtenção de um polímero com propriedades diferentes de um mesmo polímero. Por exemplo, o polietileno com 60% de cristalinidade apresenta densidade igual a  $0,915 \text{ g/cm}^3$ , enquanto que, quando a cristalinidade é 95% a densidade aumenta para  $0,970 \text{ g/cm}^3$ , tornando o polímero mais

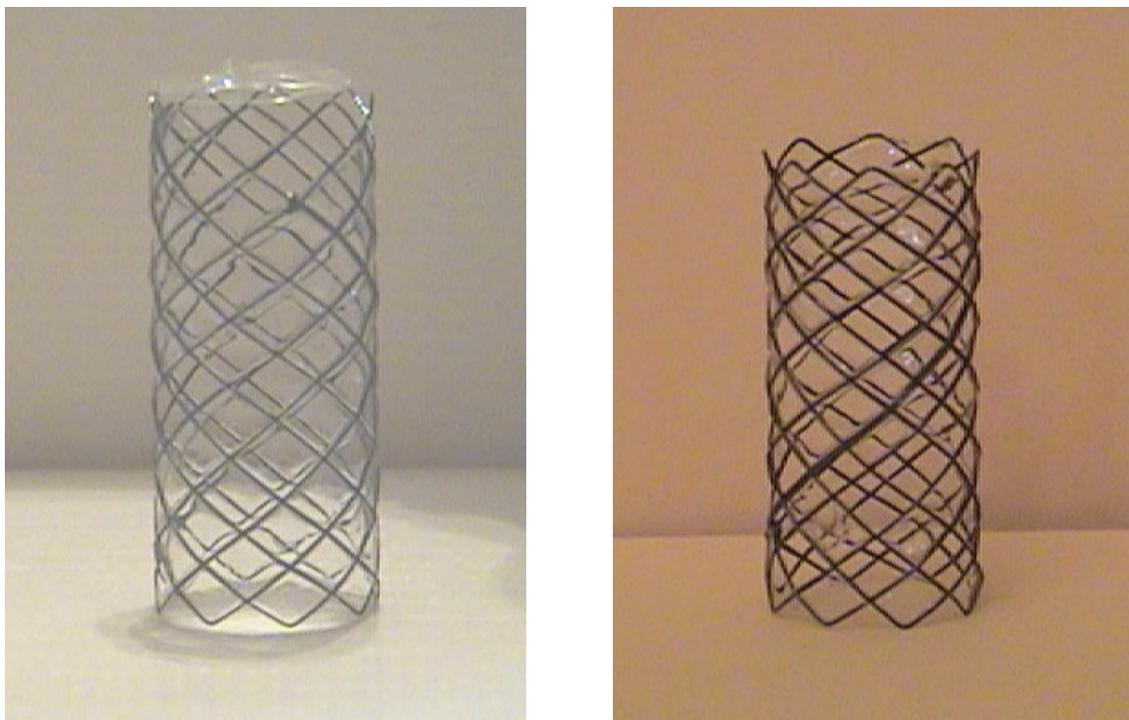
resistente ao impacto, diminuindo a permeabilidade a gases e a difusão de solventes (ROSEN, 1982).

A cristalinidade de um polímero depende de diferentes fatores tais como: a composição das unidades monoméricas, a massa molar e o processo de resfriamento/aquecimento. Alterando-se o processo de cristalização, podem ser obtidos materiais poliméricos com diferentes graus de cristalinidade, influenciando significativamente as propriedades térmicas e mecânicas de polímeros (BILLMEYER, 1984).

## 2.2. Poliuretanos

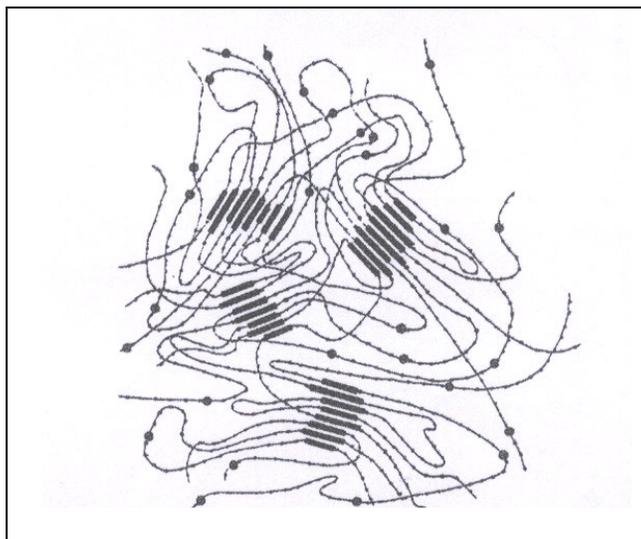
O poliuretano (PU), possui uma estrutura química, complexa, cuja síntese envolve a participação de três componentes reativos: um diisocianato, um macroglicol e um extensor de cadeia. As múltiplas combinações entre os componentes do poliuretano permitem a preparação de estruturas com diferentes características térmicas, mecânicas e químicas (CALLISTER, 1997; SCHOLLENBERGER, 1971)

Os poliuretanos são largamente utilizados em aplicações biomédicas, tais como catéteres, válvulas cardíacas, próteses vasculares, recobrimento de *stents* esofágicos, etc. Especificamente com relação ao recobrimento de *stents* esofágicos, recentemente foi desenvolvido um trabalho aplicando-se poliuretanos alifáticos a base de poliéter e policarbonato com este objetivo (GUIGNOT, 2001; COSTA BRAGA, 2004). Exemplos do recobrimento de *stents* esofágicos por filmes de PU são mostrados na **Figura 4**, sendo que os resultados mostraram a viabilidade neste tipo de aplicação.



**Figura 4** – *Stents* esofágicos recobertos com o poliuretano Tecoflex® EG-80A (COSTA BRAGA, 2004).

Em função da composição, a estrutura dos poliuretanos tem características diferentes dos outros polímeros comuns. O poliuretano elastomérico, utilizado em dispositivos médicos, imediatamente após resfriamento do material fundido ou evaporação do solvente, apresenta-se numa forma relativamente amorfa. Com o tempo, os segmentos rígidos e flexíveis separam-se em duas fases. Os segmentos flexíveis usualmente permanecem amorfos, mas os segmentos rígidos tendem a cristalizar, formando uma estrutura composta de duas fases na qual os domínios de segmentos rígidos estão dispersos em uma matriz de segmentos flexíveis, como representado na **Figura 5** (SCHOLLENBERGER, 1971; COSTA BRAGA, 2004).



**Figura 5** – Representação esquemática de domínios de segmentos rígidos dispersos em uma matriz de segmentos flexíveis (CALLISTER, 1997)

Os domínios de segmentos rígidos são compostos principalmente por: diisocianato e um extensor de cadeia, enquanto a matriz de segmentos flexíveis é composta de uma seqüência de macroglicol (poliol). As características específicas desses materiais quando comparadas a outros polímeros estão associadas às propriedades intrínsecas de cada monômero utilizado na síntese (CASTONGUAY, 2001). A característica estrutural, a composição química e a morfologia do poliuretano dependem em parte do balanço entre as interações no interior e na superfície do material. Por outro lado, a composição da superfície depende tanto do caráter ambivalente do poliuretano (segmentos rígidos polares e segmentos flexíveis apolares) como da mobilidade gerada na temperatura do corpo humano (37 °C), considerando que a temperatura de transição vítrea é negativa (abaixo de 0 °C). Em função da mobilidade dos segmentos flexíveis, a composição da superfície pode

ser modificada até que a proporção de segmentos rígidos e flexíveis alcance um estado de mínima energia (equilíbrio) e que provavelmente dependerá do meio ao qual é exposto.

Considerando que as propriedades finais do poliuretano são dependentes da natureza química e física dos três constituintes, as principais características são descritas a seguir:

**Poliol** - O poliol, ou segmento flexível como é denominado, é um oligômero que apresenta como grupo terminal da cadeia a hidroxila (OH). Apresenta estrutura de poliéter (unidade de repetição:  $-R-O-R'-$ ) ou poliéster (unidade de repetição:  $-R-COO-R'-$ ). Dependendo da massa molar, os poliois podem ser líquidos ou sólidos (cera) a temperatura ambiente. A característica flexível do poliol é devida à sua estrutura alifática e à inexistência de interações moleculares significativas (principalmente as ligações éter).

A capacidade em resistir à degradação química e à degradação por hidrólise são características importantes de um poliol, principalmente quando são utilizados para aplicações biomédicas. Por exemplo, os poliésteres por apresentarem boas propriedades mecânicas devido à habilidade do grupo éster em formar ligações de hidrogênio, foram os primeiros a ser utilizados em aplicações biomédicas. Materiais a base de poliéter são mais estáveis quimicamente, no entanto, podem ser oxidados pela presença de oxigênio formando peróxidos. Recentemente, pesquisas com macroglicóis a base de carbonato mostraram que estes são mais bioestáveis do que os poliésteres e os poliéters (CASTONGUAY, 2001).

**Isocianato** – O diisocianato que contém dois grupos isocianato por molécula é o mais importante em função da capacidade em ligar duas outras moléculas (poliol ou extensor de cadeia) para formar uma cadeia linear. A estrutura aromática dos diisocianatos e a presença de ligações de hidrogênio entre grupos uretano formados a partir da reação do

isocianato com o extensor de cadeia, possibilitam a formação de uma estrutura organizada com fases semicristalinas, gerando os segmentos rígidos do poliuretano. O 4,4'-difenilmetano diisocianato (MDI) tem sido o diisocianato mais utilizado para a síntese de poliuretanos para aplicações médicas. Recentemente, em função da possibilidade do MDI degradar e produzir componentes cancerígenos (ainda não comprovado) tem sido utilizado um derivado hidrogenado, o HMDI na síntese de poliuretanos para aplicações médicas (CASTONGUAY, 2001).

**Extensores de cadeia** – A reação direta do polioliol com o diisocianato produz um elastômero flexível, porém, com baixa resistência mecânica. Os extensores de cadeia (segmentos rígidos) têm sido uma alternativa para prolongar o copolímero, alternando o diisocianato com o extensor de cadeia, e, em consequência, melhorar as propriedades mecânicas do poliuretano. Geralmente são utilizados como extensores de cadeia, os dióis, que favorecem a formação de ligações cruzadas entre os constituintes do material. Esta característica, associada ao aumento dos segmentos rígidos pela presença do extensor de cadeia, influencia de forma significativa as propriedades mecânicas dos poliuretanos sintetizados (CASTONGUAY, 2001).

### **2.3. Sistemas de Liberação Controlada**

Sistemas de Liberação Controlada (SLC) podem ser definidos como aqueles sistemas nos quais o agente ativo (AA) é liberado independentemente de fatores externos e apresentam uma cinética de liberação bem estabelecida (VULCANI, 2004).

Em geral, uma formulação básica de um SLC inclui um AA (fármaco) unido a um transportador, geralmente de natureza polimérica, onde a taxa de liberação está relacionada com as características físico-químicas do polímero (EVANGELISTA, 1998). São

exemplos, as membranas para dispositivos de liberação transdérmica (GUY, 1996; KALIA, 2001), os filmes para recobrimento de comprimidos (NARISAWA, 1994), as matrizes poliméricas contendo o fármaco disperso para uso em implantes (SIEGEL, 1990) e as micro- e nanoesferas para liberação controlada de fármacos na via gastro-intestinal ou para liberação de pesticidas ou nutrientes na agricultura. Geralmente são divididos em sistemas *monolíticos* ou *matriciais* e os sistemas *reservatórios*.

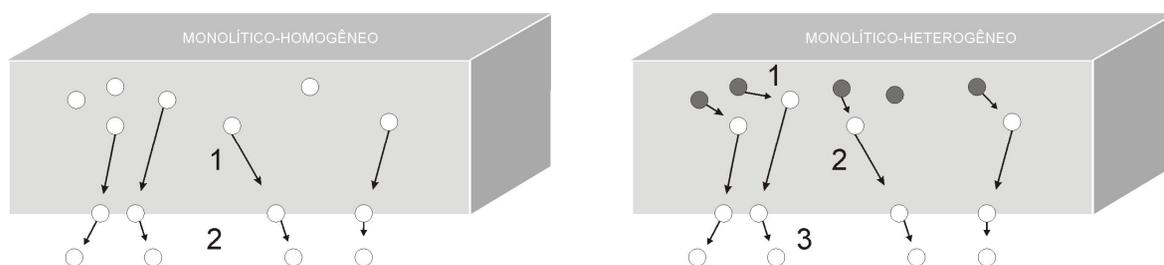
### 2.3.1. Sistemas monolíticos ou matriciais

Sistemas monolíticos ou matriciais são aqueles em que o fármaco está uniformemente distribuído em uma matriz polimérica, em forma de uma solução, suspensão ou sólido disperso. Considerando a estrutura da matriz polimérica, estes sistemas podem ser classificados como homogêneos e heterogêneos.

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 dissolução prévia do fármaco para que ocorra a difusão e o transporte a partir da superfície (EVANGELISTA, 1998). A **Figura 6** apresenta o mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico ou matricial como descrito acima.

As principais aplicações dos sistemas monolíticos formados por matrizes poliméricas estão associadas a produção de comprimidos, pellets, implantes e sistemas transdérmicos (EVANGELISTA, 1998; VEIGA, 1988, McDAID, 1996). Têm sido utilizados em implantes subcutâneos utilizando polímeros não degradáveis como silicone e elastômeros de silicone, para administração contínua de fármacos, como por exemplo, o

anticoncepcional Norplant<sup>®</sup>. Mais recentemente 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).



**1:** Difusão através da matriz

**2:** Transporte a partir da superfície

**1:** Dissolução na matriz

**2:** Difusão através da matriz

**3:** Transporte a partir da superfície

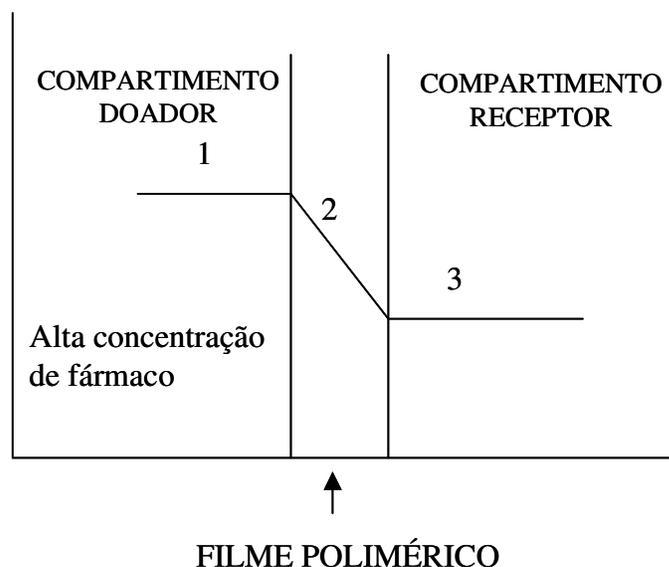
**Figura 6**– Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema monolítico.

Entre os polímeros mais estudados como matrizes para sistemas monolíticos ou matriciais estão os poli(hidroxialquil metacrilato, poli(óxido de etileno), ácidos poli(acrílicos), poli vinilpirrolidona, derivados de celulose, poli(caprolactonas) e copolímeros de ácido poli lático com ácido glicólico (SINHA, 1998; ARMANI, 2000, PITT, 1990; LACHMAN, 2001)

### 2.3.2. 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).



**Figura 7**– Mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema reservatório: (1) Gradiente de concentração, (2) Difusão através do filme, e (3) Partição e eluição para o meio receptor

Em relação ao filme polimérico, a porosidade, a cristalinidade do polímero, a afinidade entre o polímero e o fármaco podem influenciar sensivelmente o perfil de permeação (CHIEN, 1991).

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

A influência de plastificantes como o polietileno glicol (PEG), propileno glicol (PG) e dibutil ftalato (DBF) sobre a permeabilidade da indometacina e cloridrato de diltiazem através de filmes de acetato de celulose, foi estudada por RAO (1997). A permeabilidade de ambos os fármacos foi diretamente proporcional a espessura do filme e que o aumento na permeabilidade em relação à presença dos plastificantes apresentou a seguinte ordem: PEG > PG > DBF.

Membranas de etileno vinil acetato (EVA) foram utilizadas no controle de liberação do etinilestradiol em função do teor de vinil acetato na membrana, temperatura e teor de poli(etileno glicol) no reservatório. (SHIN, 1996) O resultados mostraram que o aumento da quantidade do comonômero de vinil acetato elevou o coeficiente de permeabilidade e a liberação do fármaco.

#### **2.4. Mecanismos de liberação de agentes ativos**

Entre os vários mecanismos que permitem o controle da liberação de um fármaco, os principais são a *difusão* e a *erosão*. Em muitos sistemas podem ocorrer os dois mecanismos simultaneamente (EVANGELISTA, 1998).

A liberação de um agente ativo (AA) ocorre devido a difusão através da matriz polimérica, que por definição corresponde a um processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico e associado a um gradiente de concentração como mostrado na **Figura 7** (MARTIN 1993). A difusão de um AA ocorre preferencialmente através das regiões amorfas do polímero, ou seja, nas regiões onde as cadeias encontram-se mais desordenadas. Outro fator que favorece a difusão é o aumento do volume livre entre as cadeias, o qual depende principalmente temperatura do sistema relativamente à temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ). Em

temperaturas próximas a Tg o volume livre disponível para a difusão diminui, diminuindo em consequência, a difusividade (EVANGELISTA, 1998; FLORENCE, 1998).

Entre as maneiras de controlar a difusão um AA através de uma matriz polimérica é a formação de ligações cruzadas (reticulação) e a adição de plastificantes (WANG, 2002). O aumento do grau de reticulação do polímero diminui o movimento das cadeias poliméricas e o volume livre, diminuindo, portanto, a difusividade do fármaco. Por outro lado, os plastificantes têm a capacidade de interpor-se entre as cadeias poliméricas, diminuindo as interações intramoleculares e reduzindo a Tg e, conseqüentemente, aumentar o volume livre e a difusão do AA (MARTIN, 1993; RAO, 1996).

Outros fatores importantes a ser considerados no processo de difusão são a solubilidade do AA na matriz polimérica e a capacidade de intumescimento da matriz. No primeiro caso, a difusão ocorre à medida que o AA solubiliza no polímero. Por outro lado, num sistema onde o AA já está solubilizado na matriz polimérica esta etapa será suprimida, permitindo uma difusão mais rápida (EVANGELISTA, 1998). Fatores como a natureza química do polímero e do AA (polaridade) e a temperatura do sistema influenciam significativamente a difusão. Com relação ao intumescimento, quando o SLC entra em contato com a água, por exemplo, pode ocorrer a hidratação do material e a progressiva gelificação das cadeias poliméricas, formando uma camada de alta viscosidade na interface água-polímero, cuja espessura aumenta a medida que a hidratação ou intumescimento progride. Dessa forma, a velocidade de intumescimento do polímero é o processo determinante para a difusão do AA. (EVANGELISTA, 1998).

A liberação por erosão depende da fragmentação (degradação) do polímero devido a reações químicas, liberando o agente ativo para o meio externo. Os sistemas de liberação por erosão incluem processos de imobilização física ou química do AA e tem sido

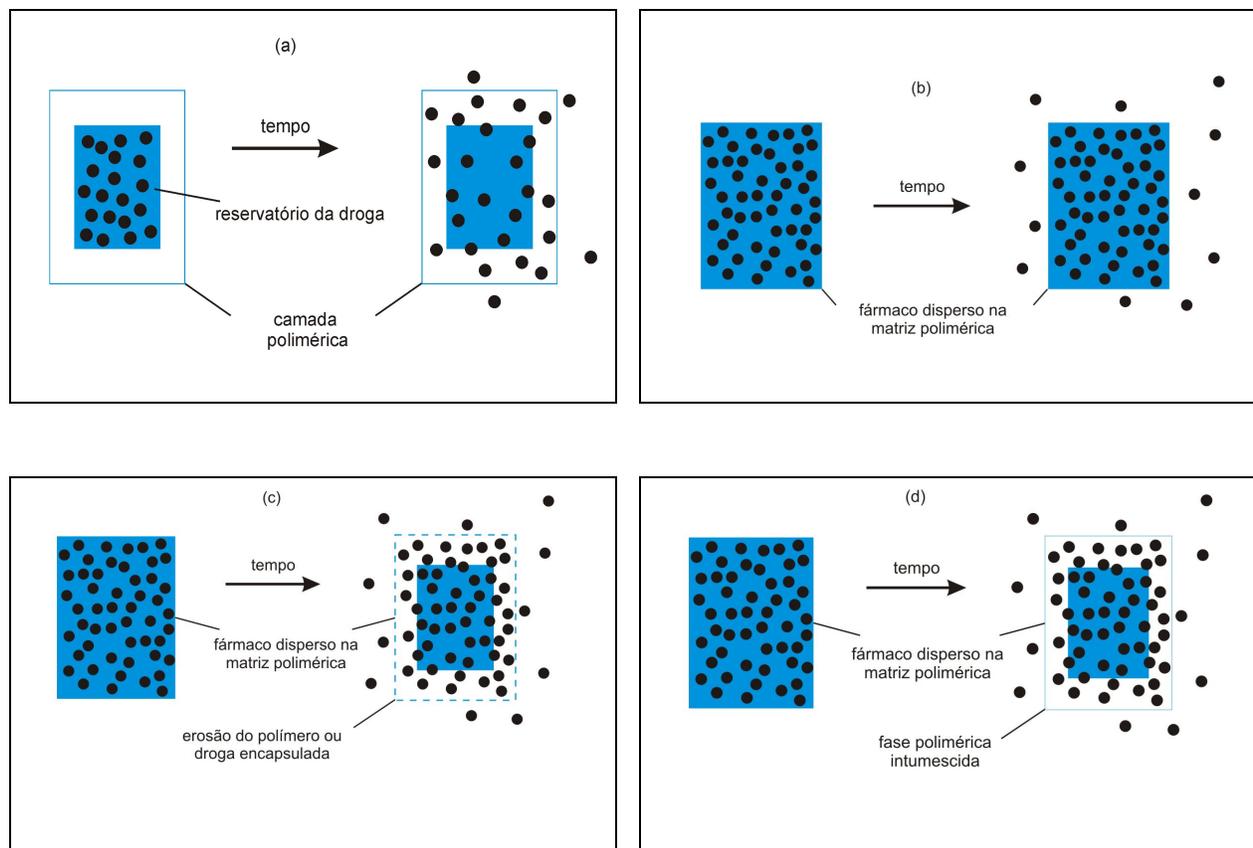
aplicados com vantagens em implantes ou administração oral, visto que o dispositivo (matriz polimérica) sofrerá degradação, dispensando intervenções cirúrgicas para remoção (EVANGELISTA, 1998). Este tipo de sistema apresenta ainda grande aplicação na liberação controlada de pesticidas e nutrientes no solo, tendo em vista a possibilidade de degradação (hidrólise) pela umidade.

Um resumo das diferentes maneiras de liberação de um AA de forma controlada é mostrado na **Figura 8**. No modo reservatório, uma suspensão do AA é armazenada entre paredes formadas por polímeros. A liberação ocorre pela dissolução e posterior difusão do AA através da parede polimérica (**Figura 8a**). Esta forma é utilizada, por exemplo, para liberação controlada de contraceptivos, como o Norplant<sup>®</sup> que atua durante cinco anos (FUNG, 1997).

Formas sólidas, como a apresentada na **Figura 8b**, podem também ser usadas para liberação controlada de AA por difusão. Estes sistemas apresentam como vantagem a simplicidade na produção, maior segurança em relação ao modo reservatório que eventualmente pode romper por defeitos e elevar a dosagem do AA.

Na liberação de AA por erosão (**Figura 8c**), o polímero pode sofrer degradação, como por exemplo, na hidrólise do copolímero poli (ácido láctido-co-glicólico) promovida por enzimas, que possibilita entrada do solvente e posterior liberação do AA. (PEPPAS, 2001)

O modo de liberação por intumescimento (**Figura 8d**) ocorre à medida que o solvente, como a água ou fluido biológico, entra em contato com o sistema polimérico,



**Figura 8–** Mecanismos de liberação de AA: (a) difusão a partir de um sistema reservatório; (b) difusão a partir de uma matriz polimérica onde o AA está disperso; (c) erosão da superfície da matriz polimérica; (d) intumescimento da matriz polimérica (FUNG, 1997).

resultando na relaxação das cadeias poliméricas com expansão do volume, permitindo a difusão do AA inicialmente incorporado. A hidroxipropilmetil celulose (HPMC) e poli (ácido acrílico) são exemplos de polímeros que liberam fármacos devido ao intumescimento (PEPPAS, 2001).

## 2.5 Cinética de liberação de fármacos

Em função do desenvolvimento de inúmeras formas farmacêuticas de liberação controlada a partir de polímeros, foram também desenvolvidas expressões matemáticas

para descrever o perfil de liberação de um fármaco (mecanismo de liberação) em função da forma física (cilindro, esferas, filmes, gel, etc.) do sistema de liberação, o modo de difusão do fármaco (estático ou dinâmico) e as características da matriz polimérica (porosa ou densa) (EVANGELISTA, 1998; VEIGA, 1988).

O modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1961), um dos mais conhecidos, tem como base a equação 1, onde  $M_t$  é a quantidade absoluta de fármaco liberado por área, no tempo  $t$ ,  $M_{inf}$  a quantidade de fármaco liberada em tempo infinito,  $D$  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.

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

Assumindo que  $C_o \gg C_s$ , a equação pode ser simplificada para:

$$M_t/M_{inf} = (2C_o D C_o t)^{1/2} \quad (2)$$

Considerando que  $C_o$ ,  $C_s$  e  $D$  são constantes, obtém-se a equação 3, que é a forma mais conhecida da equação de Higuchi (KALIA, 2001).

$$M_t/M_{inf} = K t^{1/2} \quad (3)$$

Embora a equação 3 seja simples, as seguintes condições devem ser consideradas para obtenção de resultados satisfatórios (KALIA, 2001): (i)  $C_o \gg C_s$ ; (ii) a liberação do fármaco deve ocorrer em uma única direção; (iii) o intumescimento e dissolução do polímero devem ser negligenciáveis; (iv) a difusividade do fármaco é considerada constante; (v) as condições *sink* devem ser mantidas durante o experimento.

Um segundo modelo, a lei de difusão de Fick (Equação 4), relaciona a quantidade de fármaco liberado com a raiz quadrada do tempo. Esta equação é válida para filmes (espessura  $\delta$ ) mantidos sob perfeitas condições *sink* (adição de volume de solvente

suficiente para dissolver o fármaco sem ocorrer saturação),  $C_o < C_s$  e assumindo difusividade constante. A equação 4 é válida quando: (i)  $C_o < C_s$ ; (ii)  $M_t/M_{inf} < 0,60$ ; (iii) a difusividade é constante durante o experimento; (iv) a condição sink é mantida.

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

É importante ressaltar que embora as equações de Higuchi e de Fick sejam semelhantes, as condições de aplicabilidade são diferentes.

Uma terceira equação semi-empírica que também descreve a liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos é chamada de lei de potência (equação 5).

$$M_t/M_{inf} = Kt^n \quad (5)$$

As equações de Higuchi e a da segunda lei de Fick são casos especiais da lei de potências onde  $n=0,5$  (PEPPAS, 2001; COSTA, 1999). Na equação 5,  $n$  é um expoente que define o mecanismo de liberação do fármaco e tem valores entre 0,5 e 1, indicando uma sobreposição do fenômeno de difusão e erosão conhecido como transporte anômalo ou não fickiano. A lei de potências é geralmente aplicada nos casos de liberação a partir de polímeros que sofreram intumescimento e erosão, produzindo um desvio em relação as equações de Higuchi ou de Fick.

A Tabela 1 resume as informações obtidas através da equação da lei das potências. Quando  $n=1$  a razão de liberação do fármaco a partir da matriz é independente do tempo e corresponde a uma cinética de liberação de ordem zero também conhecido como caso II (PEPPAS, 1985). Geralmente valores de  $n$  menores que 0,5 sugerem que o principal mecanismo que rege a liberação do fármaco está associado a uma difusão parcial através de

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

<b>Valor de <math>n</math></b>	<b>Mecanismo de transporte do fármaco</b>
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

uma matriz intumescida e através de poros hidrofílicos (PEPPAS, 1985). Valores de  $n > 1$  indicam uma cinética super caso II atribuída à associação dos mecanismos de difusão, erosão, relaxação das cadeias e intumescimento (RAO, 1998; LLABOT, 2004).

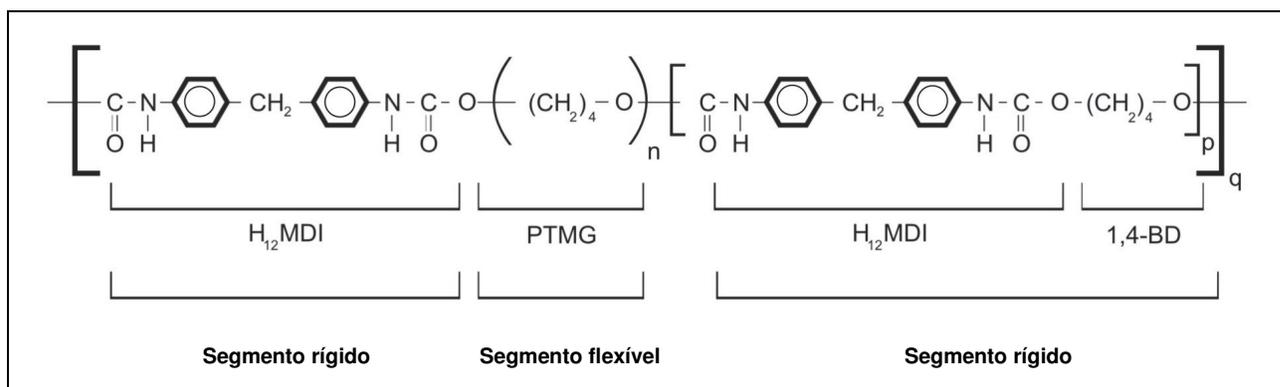
## CAPÍTULO 3 - MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1. Materiais

O polímero utilizado neste trabalho foi um poli-éter-uretano cicloalifático de nome comercial Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A gentilmente fornecido pela Thermedics Inc. Polymer Products (USA). O dibutil ftalato (plastificante) proveniente da Sigma-Aldrich (USA), os fármacos paracetamol e cloridrato de diltiazem obtidos da Galena S.A. (SP) e clorofórmio (Vetec, SP) foram utilizado sem purificação prévia.

#### 3.1.1. Tecoflex<sup>®</sup> EG – 80A

O tecoflex EG-80A é um poliuretano alifático a base de poliéter, formulado usando o composto alifático diisocianato metileno hidrogenado (HMDI), o politetrametileno éter glicol (PTMEG) e 1,4 butanodiol como extensor de cadeia. Na **Figura 9**, é mostrada a estrutura molecular do poliuretano. Entre as propriedades intrínsecas do material, destacam-se: índice de dureza= 72 shoreA; índice de fluidez = 4,0 g/10min com uma carga de 2160g; densidade = 1,04 g/cm<sup>3</sup> e é facilmente processado.



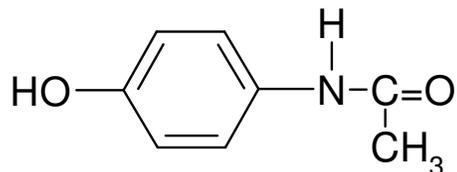
**Figura 9** – Estrutura química do Tecoflex<sup>®</sup> EG-80A.

### 3.1.2. Dibutil ftalato (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>)

O dibutil ftalato é um éster, também conhecido como ácido ftálico dibutil éster. É solúvel em clorofórmio e insolúvel em água e apresenta temperatura de fusão em torno de -35°C.

### 3.1.3. Paracetamol

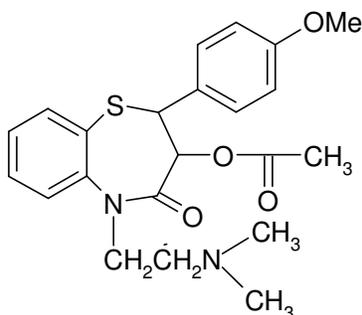
Um dos fármacos utilizados nos testes de permeação foi o paracetamol (**Figura 10**) que tem propriedades analgésicas e antitérmicas. Tem a característica física de um pó branco, cristalino, com ponto de fusão entre 168-172°C. É solúvel em etanol e acetona; pouco solúvel em água e clorofórmio e praticamente insolúvel em éter.



**Figura 10** – Estrutura química do paracetamol

### 3.1.4. Cloridrato de Diltiazem

O cloridrato de diltiazem (**Figura 11**) tem atividade farmacológica como bloqueador de canal de cálcio e é antihipertensivo. Apresenta-se na forma de cristais brancos, com ponto de fusão em torno de 188<sup>0</sup>C; pKa de 7.7. Solúvel em álcool e clorofórmio; pouco solúvel em água.



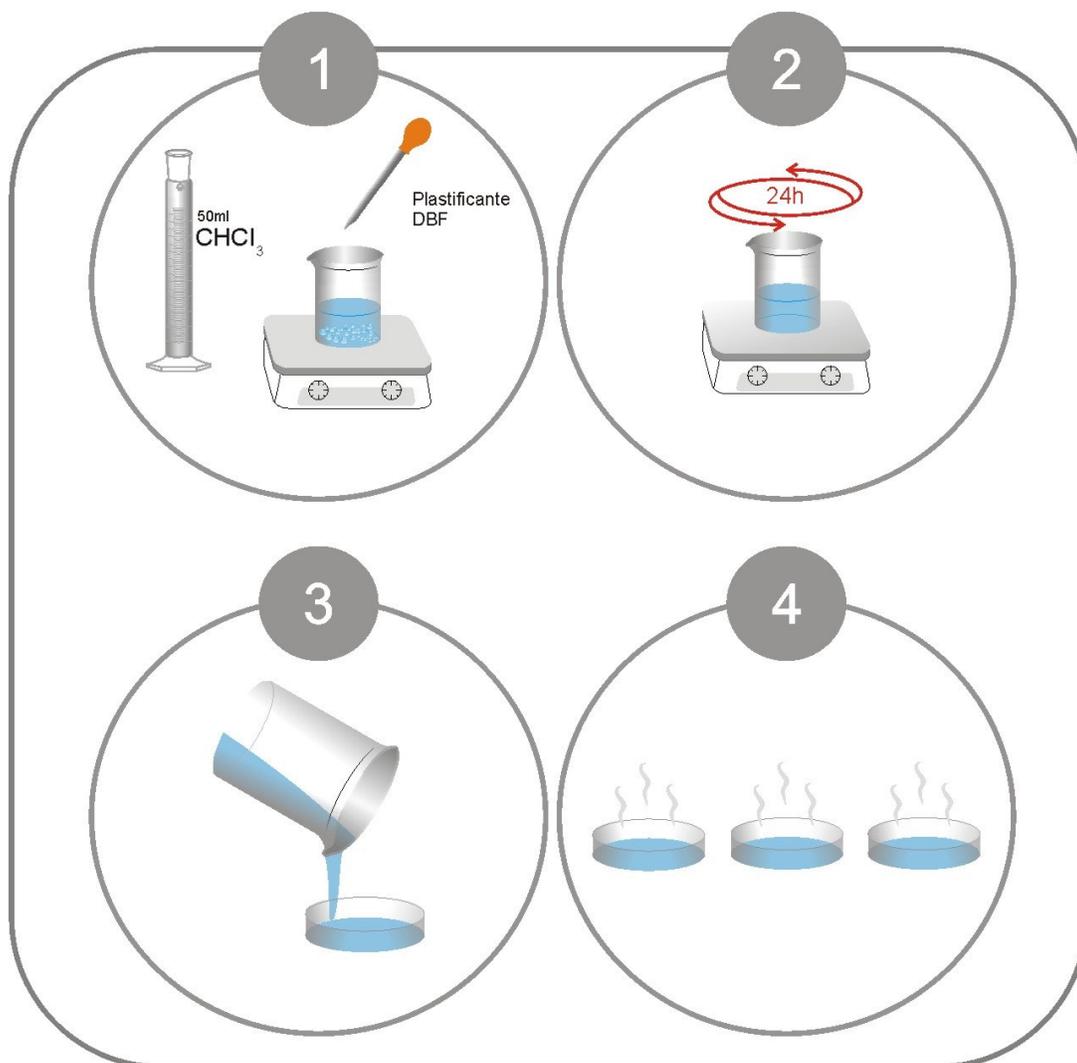
**Figura 11** – Estrutura química do cloridrato de diltiazem.

## 3.2. Metodologia

### 3.2.1. Preparação dos filmes

Foram preparados filmes poliméricos a partir de soluções contendo PU/DBF/ $\text{CHCl}_3$  pelo método de evaporação do solvente a partir de soluções contendo 2% (m/v) do polímero dissolvido em Clorofórmio (1g do polímero/50mL de  $\text{CHCl}_3$ ). O filmes foram preparados com diferentes proporções do plastificante, variando de 0 à 40%. As soluções permaneceram sob agitação constante durante 24 horas em frascos cuidadosamente vedados. Após total dissolução do polímero e do plastificante as soluções foram colocadas em placas de Petri (vidro) e o solvente foi evaporado a temperatura ambiente. O filme foi removido da placa, seco por 24 horas a temperatura ambiente e armazenado em dessecador à vácuo até a realização das análises.

O método de evaporação do solvente está ilustrado na **Figura 12**, sendo que a primeira etapa mostra a preparação das soluções PU/DBF/ $\text{CHCl}_3$  em frascos vedados; a segunda indica a dissolução do polímero e do plastificante em clorofórmio sob agitação constante por 24 horas e na terceira as soluções são colocadas em placas de vidro para evaporação do solvente (quarta etapa).



**Figura 12** – Esquema ilustrativo do método de preparação dos filmes.

### 3.2.2. Análise Morfológica dos filmes

As superfícies superiores dos filmes foram fixadas em suporte metálico e recobertas com uma fina camada de ouro utilizando um metalizador de amostras. Os filmes foram analisados num microscópio eletrônico de varredura (MEV) Philips XL30.

### 3.2.3. Intumescimento dos filmes de PU

Aproximadamente 0,1 g de filme denso de PU foi primeiramente seco numa estufa à vácuo a temperatura ambiente até massa constante. Este filme foi então mantido em água destilada durante 24 horas sob agitação constante. Após este período, o filme foi seco rapidamente com papel toalha para retirar o excesso de água da superfície e procedeu-se a pesagem do mesmo. Para assegurar que não ocorreu perda de massa do filme durante este procedimento, o filme foi seco novamente em uma estufa à vácuo para eliminar a água absorvida e a massa final obtida foi comparada com a massa inicial do filme. Pela diferença de massa antes e após o período de intumescimento em água, obteve-se a porcentagem de intumescimento do filme de PU.

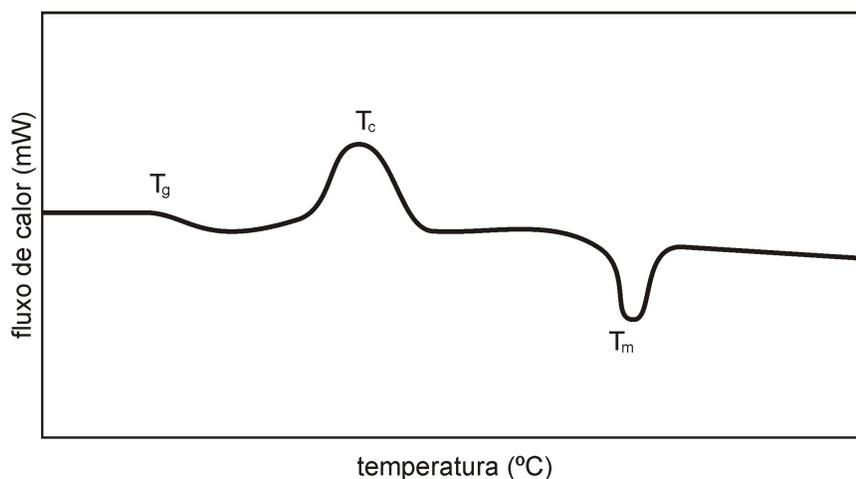
### 3.2.4. Espectroscopia no infravermelho (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho foi utilizada no estudo de matrizes poliméricas para identificar possíveis interações entre uma mistura polímero-plastificante ou polímero-fármaco, fator que pode influenciar no processo de difusão através da matriz. As medidas de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas num aparelho BOMEM MOD. FTLA 2000.

### 3.2.5. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Na calorimetria exploratória diferencial (DSC) é medida a variação de entalpia entre o material em estudo (amostra) e uma referência (panela de alumínio vazia). É uma técnica que tem sido extensivamente utilizada para determinar transições térmicas como a temperatura de fusão ( $T_m$ ), de cristalização ( $T_c$ ) e de transição vítrea ( $T_g$ ). Uma curva característica de DSC é mostrada na **Figura 13**. As curvas obtidas por 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). Para as análises foi utilizado um equipamento DSC 50 da Shimadzu e para calibração foi utilizado o padrão Índio ( $T_m = 156\text{ }^\circ\text{C}$ ), placas de alumínio fechadas, taxa de aquecimento de  $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  e gás de arraste  $\text{N}_2$  ( $50\text{ mL min}^{-1}$ ).



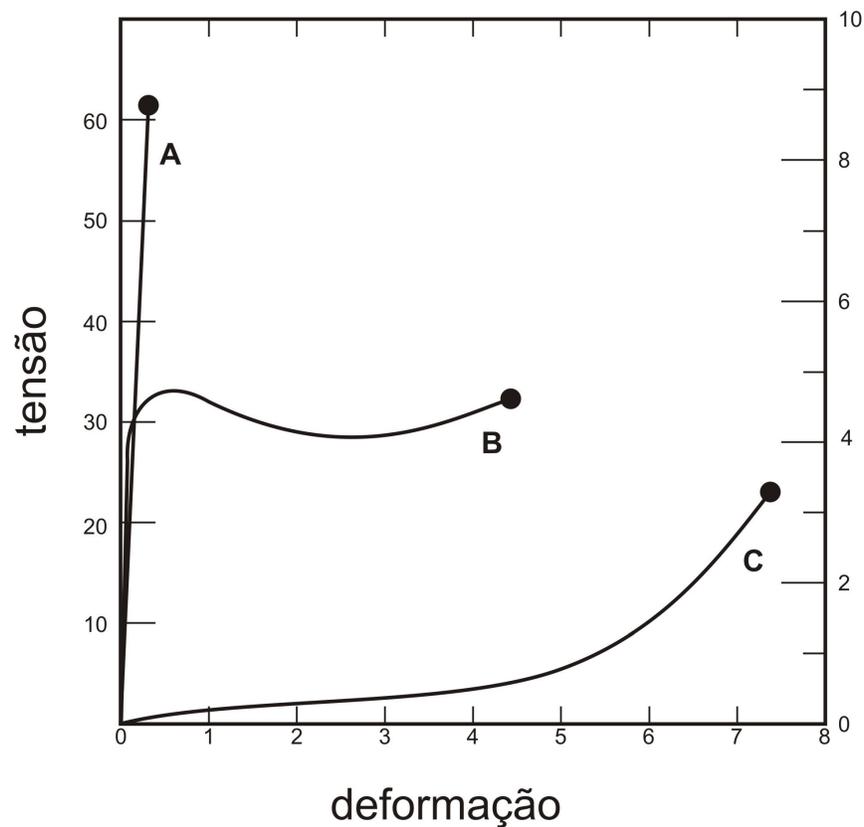
**Figura 13** – Curva típica de uma análise de calorimetria exploratória diferencial de uma amostra semi-cristalina, indicando temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), temperatura de cristalização ( $T_c$ ) e temperatura de fusão ( $T_m$ ). (LUCAS, 2001)

### 3.2.6. 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 principal interesse está na determinação da tensão

maxima, tensão na ruptura, deformação e módulo elasticidade (de Young) dos filmes (norma técnica ASTM 882-91a).

A **Figura 14**, apresenta os diferentes tipos de comportamento de tensão-deformação característicos para materiais poliméricos (KUMAR, 1998). Na curva A está representada uma curva de tensão-deformação característica para polímeros frágeis, na qual



**Figura 14** – Representação esquemática das curvas de tensão-deformação de polímeros.

ocorre a fratura ainda na deformação elástica. Na curva B, observa-se inicialmente a deformação elástica, a qual é seguida pelo escoamento e uma região de deformação plástica. A deformação representada na curva C, sugere uma característica totalmente

elástica, com uma grande deformação recuperável para baixos níveis de tensão, comportamento típico de elastômeros (CALLISTER, 1997).

### 3.2.7. Permeação de paracetamol e cloridrato de diltiazem através dos filmes de PU

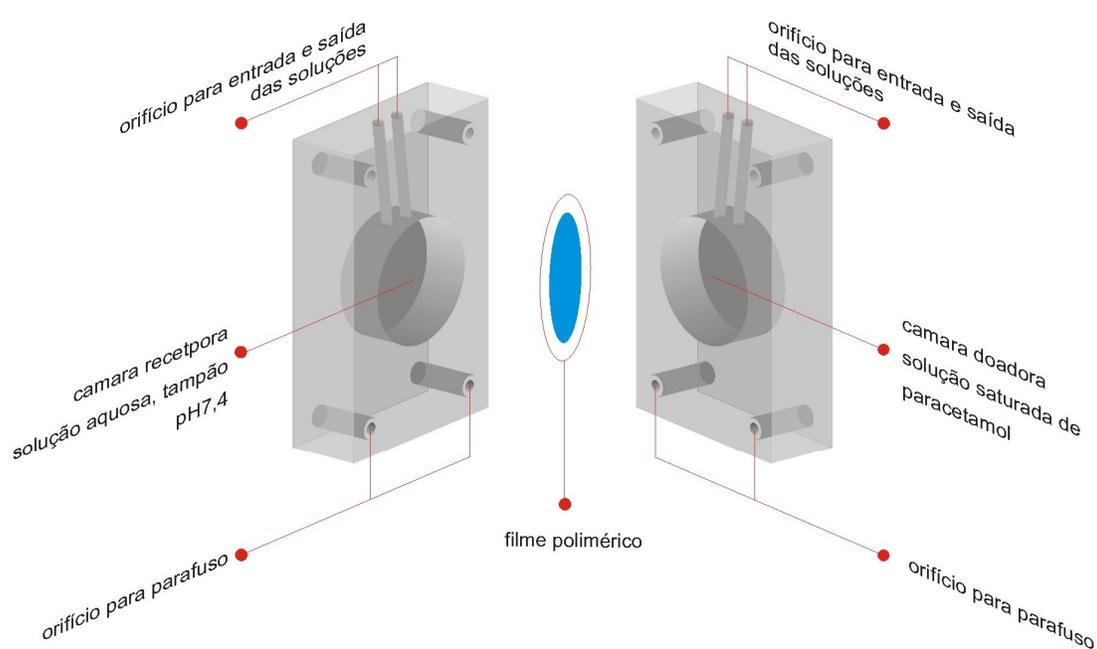
Os ensaios de permeação foram realizados utilizando uma célula de difusão horizontal, como representado esquematicamente na **Figura 15**.

Os ensaios de permeação dos fármacos foram avaliados em dois sistemas diferentes definidos neste trabalho como SISTEMA A e SISTEMA B.

No **sistema A**, o filme (sem o fármaco incorporado) foi utilizado como barreira para avaliar a permeação do fármaco através deste. Os filmes permaneceram durante 1 h em solução de tampão fosfato pH 7,4 à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , posteriormente foram fixados entre os compartimentos doadores e receptores da célula de permeação. Cada compartimento tem um volume de aproximadamente 7 mL, sendo que a área do filme sujeita à permeação foi próxima a  $7\text{ cm}^2$ . A espessura média dos filmes (ca.  $70\ \mu\text{m}$ ) foi determinada em 5 pontos diferentes ao longo da superfície. Uma solução saturada (aproximadamente  $0,1\text{ mg mL}$ ) de paracetamol e/ou cloridrato de diltiazem pH 7,4 foi previamente equilibrada a  $37^{\circ}\text{C}$  e utilizada para preencher o lado doador da célula de difusão, enquanto que o lado receptor foi preenchido com solução tampão pH 7,4. O sistema foi agitado verticalmente a 120 revoluções por min. Em intervalos de tempo pré-determinados a solução receptora foi retirada da célula e substituída por solução tampão, pH=7,4, a  $37^{\circ}\text{C}$ .

O **sistema B** é composto pelo filme com o fármaco incorporado na matriz polimérica. Nesse sistema a solução passa através do filme carregando o fármaco. Foram utilizadas soluções tampão fosfato, pH=7,4, a  $37^{\circ}\text{C}$  nos dois lados da célula de difusão. Em

tempos pré-determinados, foram retiradas alíquotas dos dois lados da célula e substituídas por solução tampão.



**Figura 15.** Representação esquemática da célula de difusão vertical utilizada nos ensaios de permeação de paracetamol.

A concentração de paracetamol e/ou cloridrato de diltiazem nas soluções coletadas foi determinada por medidas de absorvância (em 244 nm e 236 nm, respectivamente) num espectrofotômetro da Perkin Elmer, UV-vis Lambda 11/Bio., com base em uma curva de calibração (ver resultados).

A quantidade de fármaco permeado foi determinada utilizando-se a equação 6 (primeira lei de difusão de Fick), onde  $Q$  ou  $M_t(\text{g cm}^{-2})$  é a quantidade de fármaco

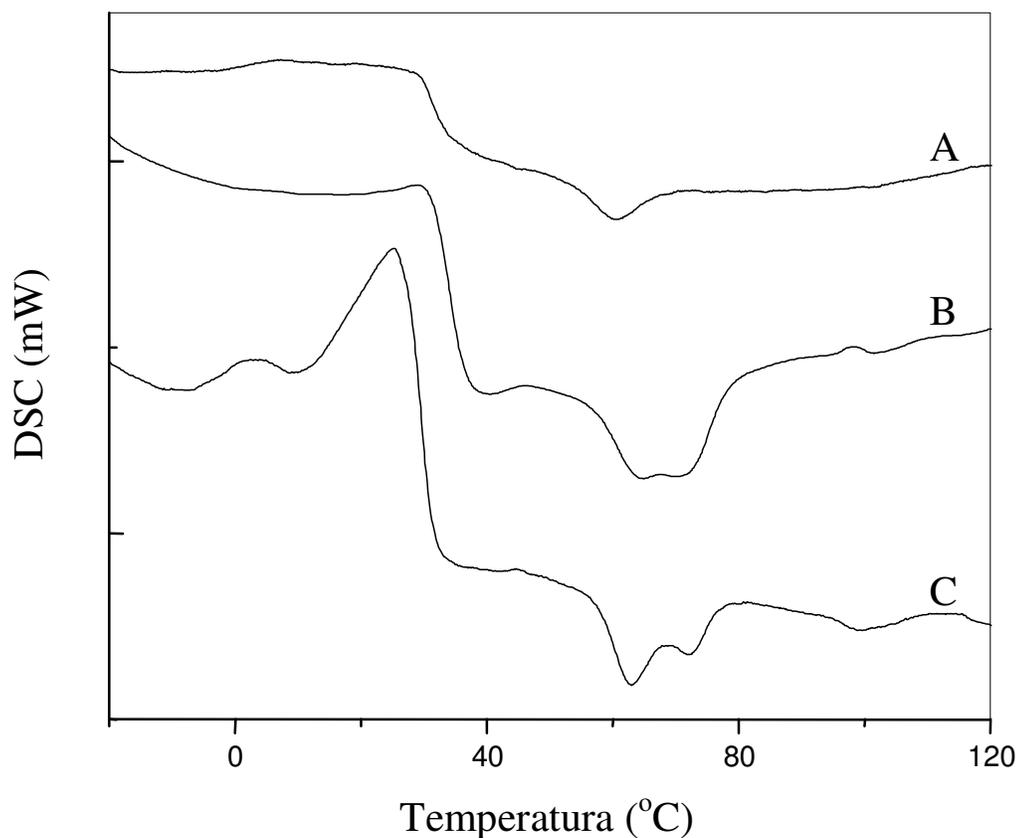
permeado no tempo  $t$  (s) por unidade de área,  $C_d$  ( $\text{mg cm}^{-3}$ ) é a concentração do fármaco na célula doadora e  $P$  ( $\text{cm s}^{-1}$ ) o coeficiente de permeabilidade.

$$Q = PC_d t \quad (6)$$

## CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Propriedades térmicas dos filmes

Na **Figura 16** são representadas as curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) para os filmes de poliuretano puro e misturas com 20 e 40 % de dibutil ftalato. As temperaturas de transição vítrea ( $T_g$ ), de fusão ( $T_m$ ) e as entalpias associadas à fusão foram determinadas e os valores apresentados na Tabela 2. Os valores de  $T_g$  (na faixa de 30-35 °C



**Figura 16.** Curvas de DSC para os filmes de PU/DBF: (A) 100/0, (B) 80/20 e (C) 60/40.

**Tabela 2.** Parâmetros térmicos para os filmes de PU puro e misturas PU/DBF.

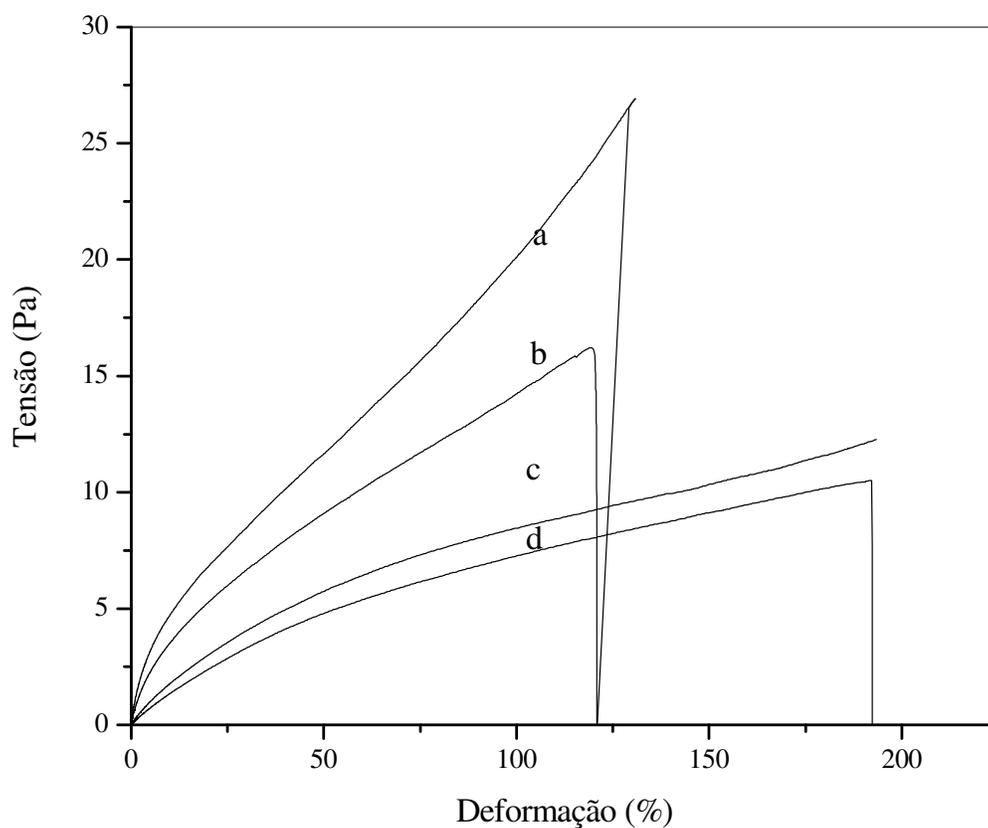
PU/DBF	T <sub>g</sub> (°C)			T <sub>m</sub> (°C)		ΔH (J/g)
	T <sub>inicial</sub>	T <sub>média</sub>	T <sub>final</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	
100/0	28,6	31,1	34,1	60,8	--	-1,4
80/20	31,2	34,2	37,1	64,9	70,8	-6,6
60/40	26,8	29,8	32,4	63,0	72,2	-4,2

praticamente não sofreram alterações com o aumento da quantidade de dibutil ftalato, sugerindo a inexistência de interações significativas entre os componentes. Hu e colab. (HU, 2003) determinaram para diferentes poliuretanos temperaturas de transição vítrea na faixa de 30-42 °C, portanto coerentes com as obtidas no presente trabalho. Na curva correspondente ao poliuretano puro observou-se um pequeno pico de fusão ( $\Delta H = 1,4$  J/g) em 60,8 °C provavelmente associada a parte ordenada da cadeia polimérica (segmentos rígidos). Com a adição de DBF são observados dois picos endotérmicos de pequena intensidade (baixos valores de  $\Delta H$ , Tabela 2) caracterizando a presença de duas espécies cristalinas. Conforme descrito por Hu e colab. (HU, 2003) a presença dos dois picos nas temperaturas aproximadas de 64 °C e 71 °C para filmes com 20 % ou 40 % de plastificante, está associada a dissolução dos segmentos rígidos na região de domínio de segmentos flexíveis (acima da T<sub>g</sub>). Os valores baixos de  $\Delta H$  sugerem que a cristalização dos segmentos rígidos não é favorecida provavelmente em função da baixa T<sub>g</sub> associada aos

segmentos flexíveis e devido a presença de plastificante, no caso das misturas. Por outro lado, é necessário destacar que a presença de DBF afeta a parte cristalina do PU, sugerindo que devem ocorrer interações fracas entre os componentes da mistura.

#### 4.2. Propriedades mecânicas dos filmes

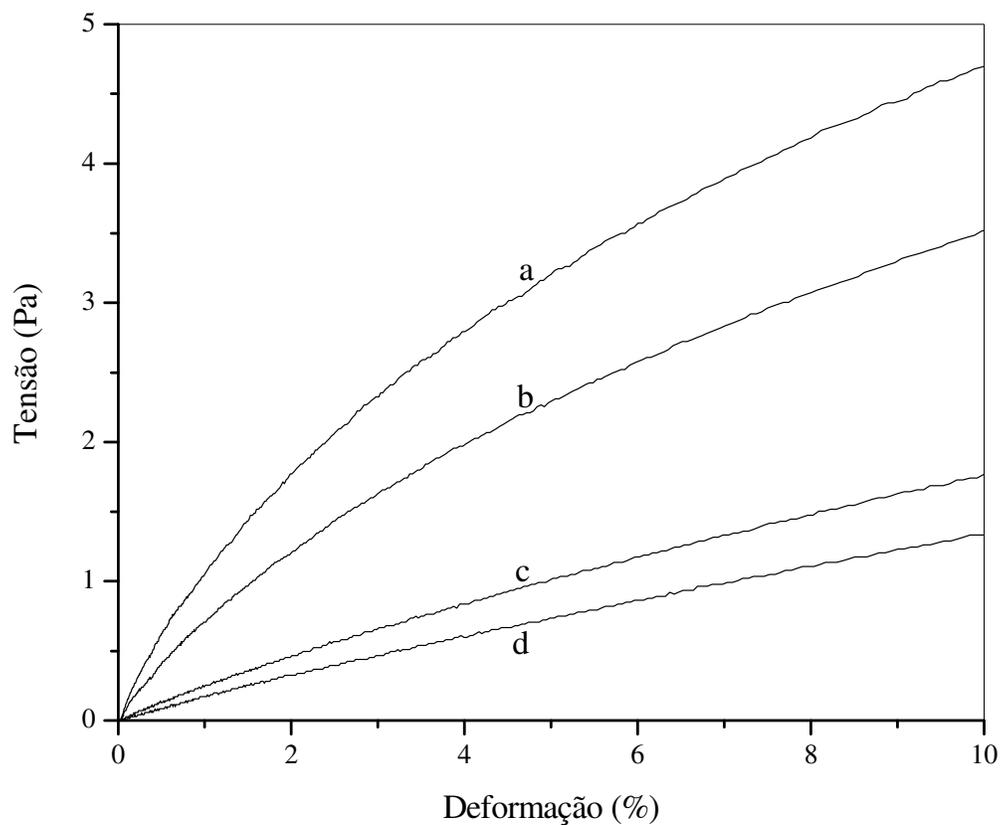
As propriedades mecânicas dos filmes PU/DBF foram avaliadas nas composições 100/0, 90/10, 70/30 e 60/40 (**Figura 17**). O perfil das curvas sugere que o plastificante dibutil ftalato afeta de forma significativa o comportamento mecânico dos filmes para



**Figura 17.** Curvas de tensão/deformação de filmes de PU/DBF: (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 70/30 e (d) 60/40.

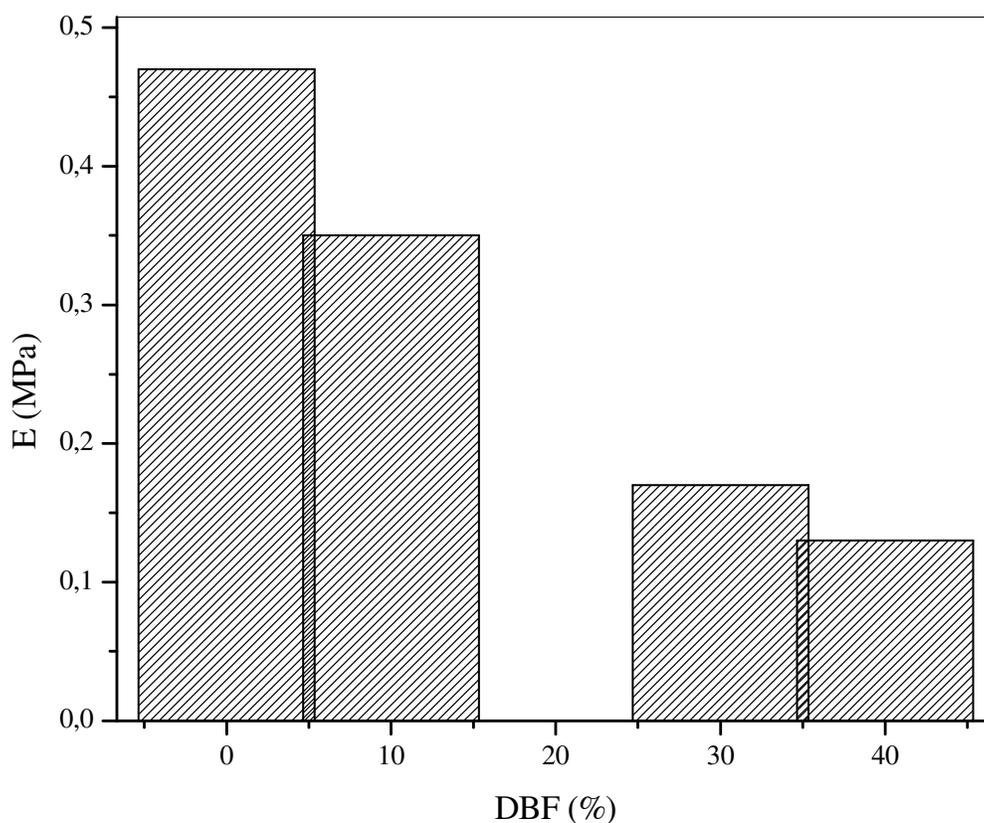
composições acima de 30% DBF. Os filmes PU/DBF 70/30 e 60/40 mostram um comportamento similar com tensão e deformação na ruptura de aproximadamente 10-12 N e 192 % , respectivamente. Por outro lado, estes valores foram aproximadamente 27 N e 130 % e 16 N e 120 % para PU puro e na composição 90/10, respectivamente.

O módulo elasticidade (E) foi determinado considerando-se a região elástica representada na **Figura 18** que para efeito de cálculo é considerada a inclinação das curvas até 10 % de deformação. A correlação linear foi satisfatória para os sistemas com 30-40%



**Figura 18** . Curvas de tensão/deformação da região elástica dos filmes de PU/DBF: (a) 100/0, (b) 90/10, (c) 70/30 e (d) 60/40.

de DBF, mas baixa para PU puro e com 10 % DBF. Conforme mostrado na **Figura 19** os valores de E determinados para os filmes com até 40 % DBF foram influenciados pela presença de plastificante. Este efeito, como mencionado previamente, está associado à diminuição das interações intramoleculares devido à presença do plastificante. Por outro lado, os baixos valores obtidos para estes sistemas (**Figura 19**) e a grande deformação observada, sugerem tratar-se de um material com característica elastomérica.



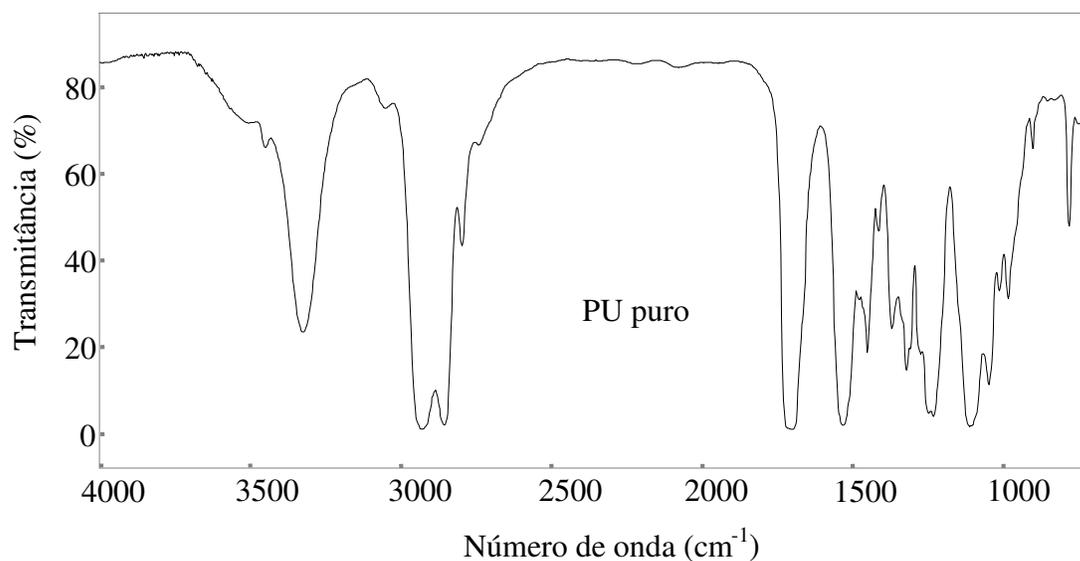
**Figura 19** . Módulos de elasticidade dos filmes de PU com diferentes proporções de DBF.

Considerando as propriedades mecânicas dos filmes estudados é possível prever a sua utilização, por exemplo, em sistemas de liberação de fármacos do tipo transdérmico, que exige um material não quebradiço, portanto com alta flexibilidade. Os valores do módulo de elasticidade (baixos) e de deformação (altos) indicam a obtenção de materiais com as características desejadas.

### 4.3. Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de FTIR do poliuretano puro e misturas com dibutil ftalato foram analisados com o objetivo de verificar possíveis interações entre os componentes. As principais bandas associadas com o poliuretano puro são apresentadas na **Figura 20** e descritas na Tabela 3. Para o filme de poliuretano puro são observadas as bandas associadas com os estiramentos N-H ( $3450$  e  $3325\text{ cm}^{-1}$ ), C-H (região de  $2950$ - $2750\text{ cm}^{-1}$ ), C=O ( $1700\text{ cm}^{-1}$ ), -CONHR ( $1650\text{ cm}^{-1}$ ), C-O e C-O-C ( $1300$ - $1000\text{ cm}^{-1}$ ) e deformações N-H ( $1530\text{ cm}^{-1}$ ), CH<sub>2</sub> ( $1450$  e  $1370\text{ cm}^{-1}$ ). As bandas acima descritas caracterizam a estrutura do poliuretano previamente apresentada. No poliuretano, a banda em  $1700\text{ cm}^{-1}$  (C=O) tem sido caracterizada como uma vibração associada a parte cristalina do polímero. Por outro lado, bandas na região de  $1740$ - $1730\text{ cm}^{-1}$  (presentes na mistura PU/DBF, ver abaixo) são associadas a grupos carbonila livres, enquanto vibrações intermediárias ( $1720$ - $1710\text{ cm}^{-1}$ ) são atribuídas a presença de ligações de hidrogênio desordenadas.

A **Figura 21** mostra os espectros de FTIR do poliuretano puro e misturas com dibutil ftalato (plastificante) nas regiões de  $4000$ - $700\text{ cm}^{-1}$ . Como já citado anteriormente, esta análise teve como objetivo identificar possíveis modificações no espectro de FTIR com a adição de plastificante.



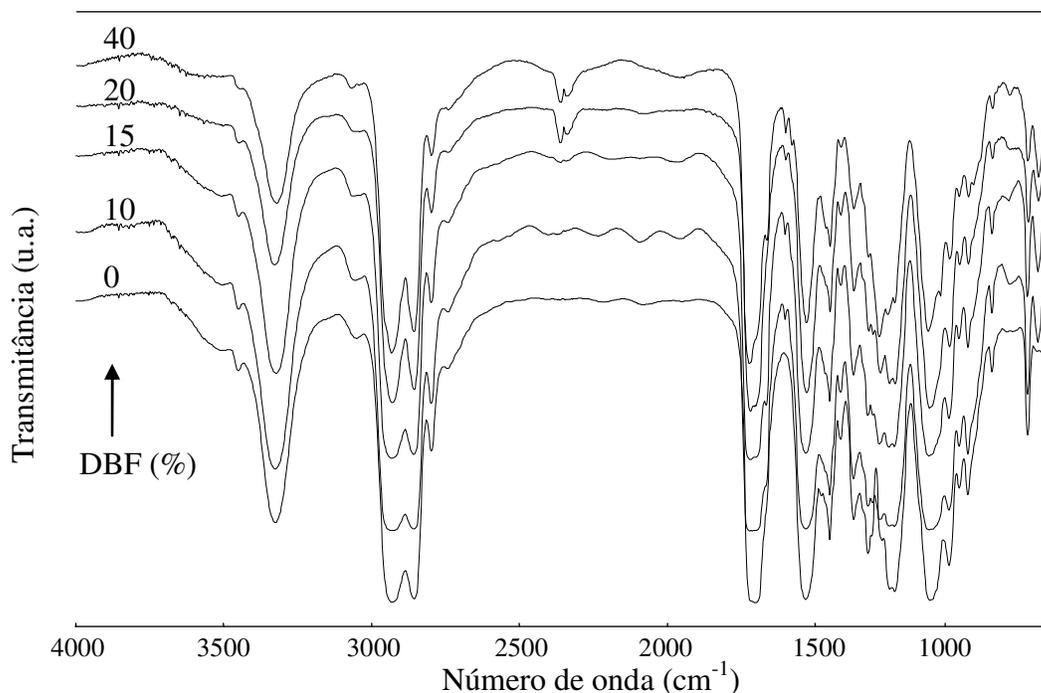
**Figura 20.** Espectro de FTIR do poliuretano puro

Conforme observado, praticamente todas as bandas correspondentes ao poliuretano puro continuam presentes nos espectros com diferentes quantidades de plastificante. Pequenas alterações nas intensidades e deslocamentos nas bandas, são observados, no entanto, na região  $1400\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$  associada a vibrações dos grupos funcionais C–N, C–O e C–O–C. Utilizando-se a expansão da região do espectro entre  $2000\text{-}700\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 22**) é possível observar mais claramente deslocamentos nas bandas nas regiões  $1100\text{-}1120\text{ cm}^{-1}$ ,  $1270\text{-}1290\text{ cm}^{-1}$  e  $1700\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$  (ver linhas pontilhadas). Aparentemente, a presença de dibutil ftalato (plastificante) afeta as bandas características de C=O, C–O e C–O–C do PU devido a interações fracas do tipo ligações de hidrogênio. A presença de grupos C=O, C–O e N–H pode favorecer a formação ligações de hidrogênio entre os componentes. Com o objetivo de

**Tabela 3.** Grupos funcionais correspondentes às bandas de poliuretano puro representadas na Figura 20.

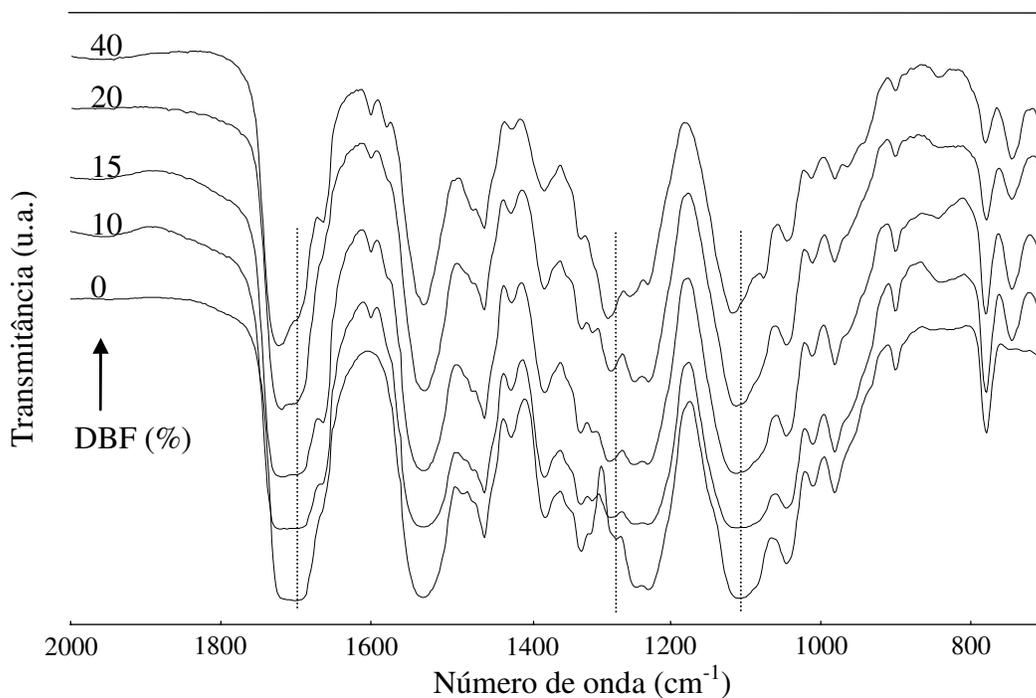
Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Grupo funcional
3450	v (N–H) livre (baixa intensidade)
3325	v (N–H) ligado (intensa)
2930, 2855, 2797, 2740	v (C–H) ( $\text{CH}_2$ simétricos e assimétricos)
1700	v (C=O) (intensa)
1650	v (–CONHR) (ombro)
1530	$\delta$ (N–H) (contribuição de grupos C–N)
1450, 1370	$\delta$ ( $\text{CH}_2$ )
1282	v (C–N)
1250, 1230	v (C–O) (intensa)
1100, 1045, 1012	v (C–O–C) (intensas)
980, 900	–CH=CH <sub>2</sub>
780	CH <sub>2</sub>

analisar mais detalhadamente a existência de interações entre poliuretano e dibutil ftalato, estas mudanças foram avaliadas ainda, considerando-se a relação entre as absorvâncias das bandas associadas com o estiramentos C–O ( $1250 \text{ cm}^{-1}$ ) e C–N (amida III em  $1282 \text{ cm}^{-1}$ ) e ainda, uma segunda análise, considerando-se a relação entre as bandas em  $1530 \text{ cm}^{-1}$  (deformação N–H) e  $1700 \text{ cm}^{-1}$  (estiramento C=O). As duas relações são mostradas na Figura 23. De acordo com a estrutura química, o dibutil ftalato apresenta além de grupos



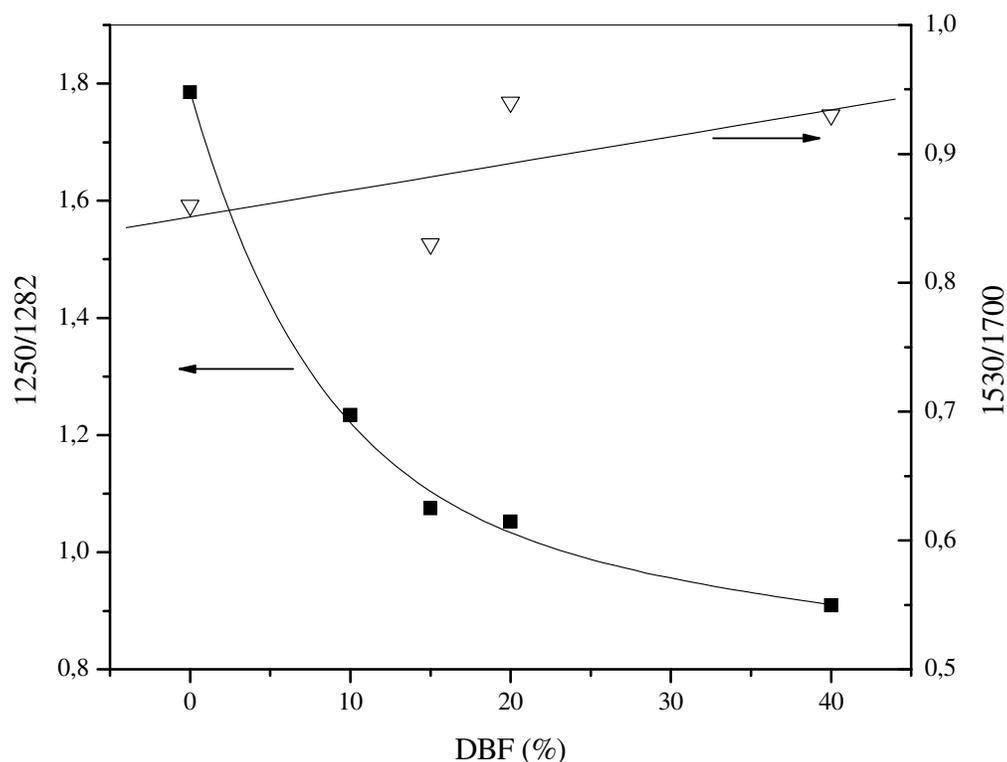
**Figura 21.** Espectros de FTIR para o sistema PU/DBF na região de 4000-700 cm<sup>-1</sup>.

C-H, grupos associados com C=O e C-O. Com o aumento da proporção de DBF na mistura seria esperada uma diminuição das razões amida/carbonila (1530/1700), tendo em vista a inexistência de grupos amida no plastificante. No entanto, os valores da razão determinados para misturas com até 40 % de DBF (**Figura 23**) mostraram um pequeno aumento ou uma tendência de aumento, sugerindo algum tipo de interação entre os componentes. Por outro lado, a razão 1250/1282 (C-O/C-N) diminuiu significativamente com o aumento da quantidade de DBF na mistura. Esta diminuição apresenta ainda uma correlação não linear indicando que não há uma dependência proporcional entre a razão e a quantidade de DBF na mistura. Este comportamento sugere a ocorrência de interações entre poliuretano e dibutil ftalato.



**Figura 22.** Espectros de FTIR para o sistema PU/DBF na região de 2000-700 cm<sup>-1</sup>.

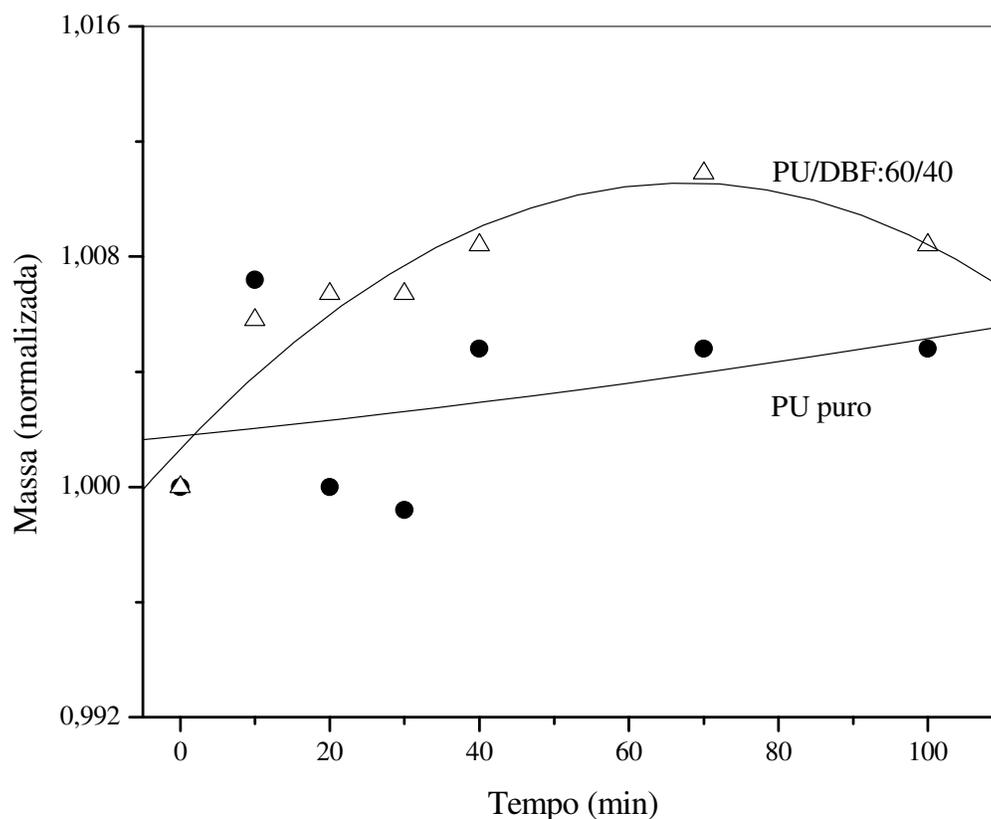
Geralmente nos poliuretanos são observadas interações via ligações de hidrogênio intramoleculares entre os grupos N–H, C=O e C–O. No presente trabalho, este fato pode ser comprovado pela presença da banda em 3325 cm<sup>-1</sup> no espectro do poliuretano da **Figura 20**. Por outro lado, é possível observar ainda na **Figura 20**, embora de baixa intensidade, a banda em 3450 cm<sup>-1</sup> correspondente a N–H livre favorecendo a interação com DBF. Com a adição de DBF são observados deslocamentos nas bandas correspondente a carbonila (região de 1730-1700 cm<sup>-1</sup>) e C–O (região de 1300-1000 cm<sup>-1</sup>) indicativo da formação de ligações de hidrogênio entre o PU e DBF. Embora os deslocamentos sejam de apenas 10-12 cm<sup>-1</sup>, sugerindo miscibilidade parcial entre os componentes, o efeito nos filmes PU/DBF poderá ser significativo para aplicação na liberação de fármacos.



**Figura 23.** Relações de intensidades entre as bandas de infravermelho 1250/1282 ( $R^2=0,997$ ) e 1530/1700.

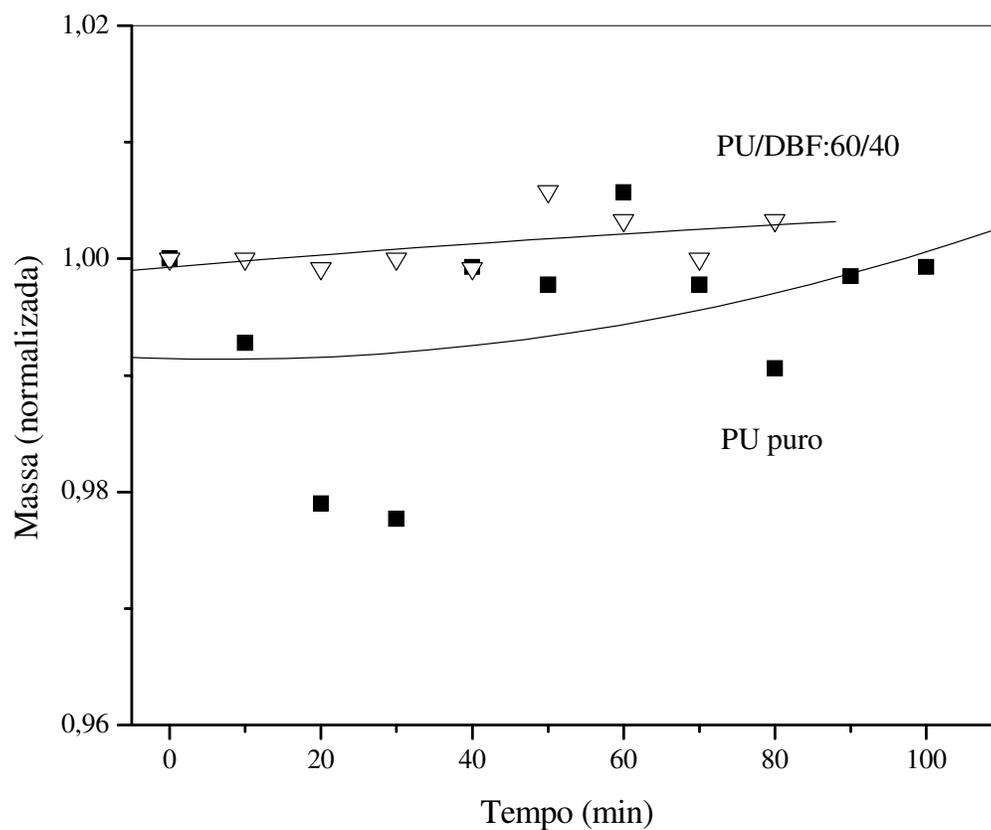
#### 4.4. Estudos de intumescimento

As **Figuras 24 e 25** mostram as curvas de intumescimento em água e etanol dos filmes de poliuretano puro e mistura PU/DBF 60/40. O aumento de massa pela absorção de água foi pouco significativo para os filmes de poliuretano puro. Este comportamento era esperado em função da característica altamente hidrofóbica do poliuretano utilizado. Por outro lado, na presença de 40 % de dibutil ftalato observou-se um aumento de massa até aproximadamente 70 minutos, diminuindo para tempos de exposição superiores.



**Figura 24.** Curva de intumescimento em água dos filmes de poliuretano puro e mistura PU/DBF 60/40.

Aparentemente como o aumento do tempo de contato com a água pequenas quantidades de plastificante podem ter sido solubilizadas e removidas durante a secagem do filme. O aumento no intumescimento pela absorção de água em filmes com 40 % de DBF está associado ao aumento de porosidade provocada pelo plastificante. Como o interesse maior está na utilização dos filmes para liberação de fármacos, a porosidade é um dos fatores importantes a ser considerados neste estudo.



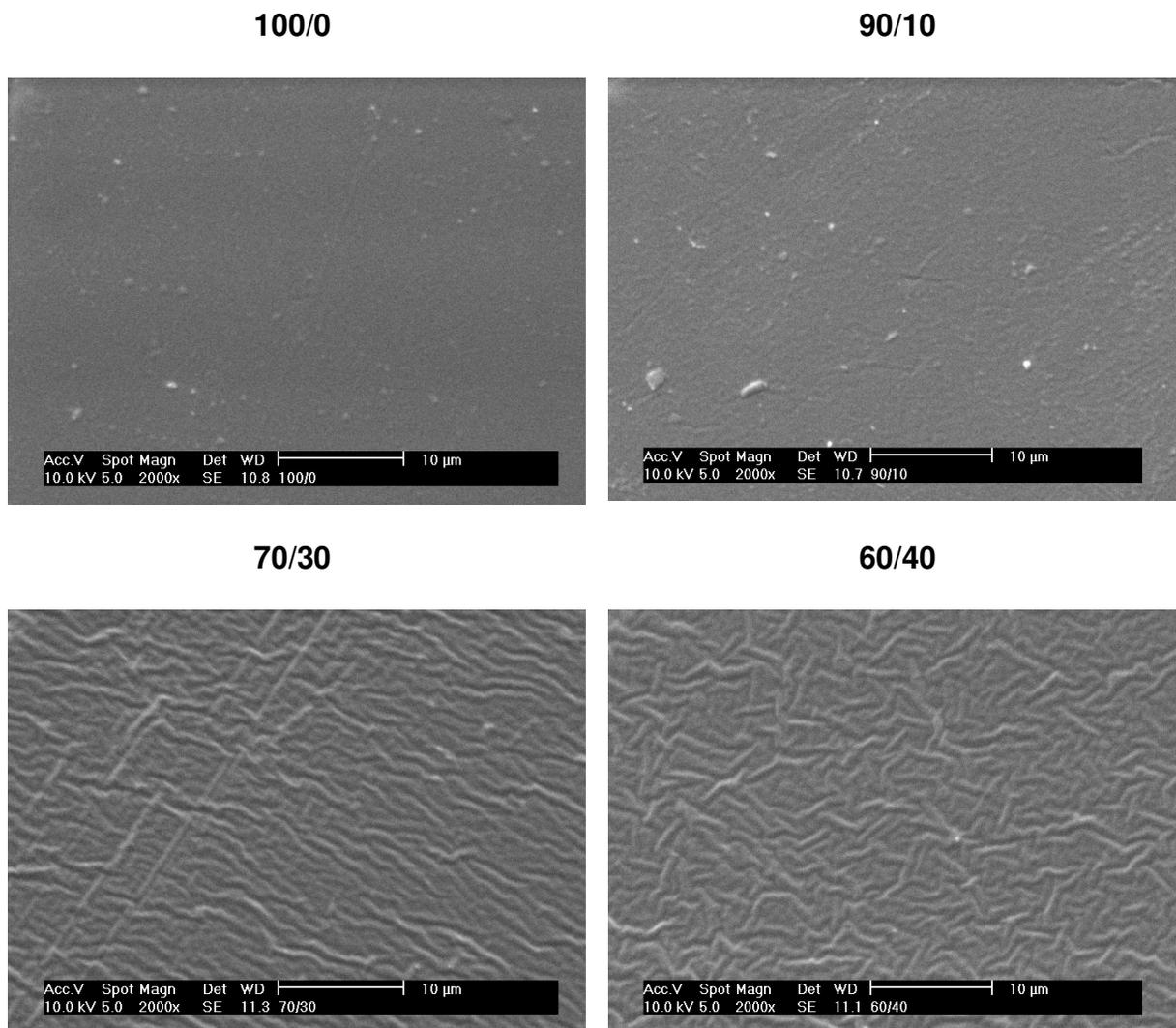
**Figura 25.** Curva de intumescimento em etanol dos filmes de poliuretano puro e mistura PU/DBF 60/40.

Em etanol, filmes de poliuretano puro, independente do tempo de contato, mostraram perda de massa, não ocorrendo, portanto, intumescimento. Aparentemente, o etanol não é absorvido pelo filme, ocorrendo ainda a solubilização de pequenas quantidades de PU que são removidas na secagem do filme. Somente após 24 horas de contato foi observado aproximadamente 5 % de intumescimento (tempo não mostrado na **Figura 25**),

devido provavelmente a saturação do filme por etanol. Para a mistura PU/DBF 60/40 uma tendência de aumento de intumescimento com o tempo é observada até 100 minutos de contato com etanol. No entanto, a massa da amostra foi menor que a massa inicial, após 24 horas em etanol. Este comportamento foi observado também quando água foi utilizada, sugerindo que ocorre perda de plastificante (degradação) após longo tempo de exposição.

#### **4.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

A **Figura 26** mostra as micrografias de superfície dos filmes de PU puro e PU/DBF nas composições 90/10, 70/30 e 60/40. Os filmes de PU puro e na composição 90/10 mostram superfícies homogêneas e sem porosidade. No entanto, nas composições com 30 e 40 % DBF ocorre uma modificação na superfície do filme com uma aparente formação de duas fases com regiões de relevo que é acentuado com o aumento da quantidade de DBF. Esta característica superficial mostra ainda um aumento de porosidade provavelmente provocada pela presença de DBF dispersos entre as cadeias de poliuretano. Geralmente o plastificante diminui as interações intramoleculares entre as cadeias poliméricas (matriz de PU) aumentando o volume livre e em consequência a porosidade do filme. Em função da dificuldade em fraturar criogenicamente filmes de PU/DBF, devido a grande deformação, não foram analisadas microscopias internas que poderiam esclarecer aspectos associados com a real presença de poros. Por outro lado, a característica da superfície, sugere a formação de um sistema com maior volume livre e provavelmente maior mobilidade. Os resultados de permeação de paracetamol, mostrados a seguir, colaboram com este comportamento.



**Figura 26.** Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície dos filmes de PU/DBF (aumento de 2000x).

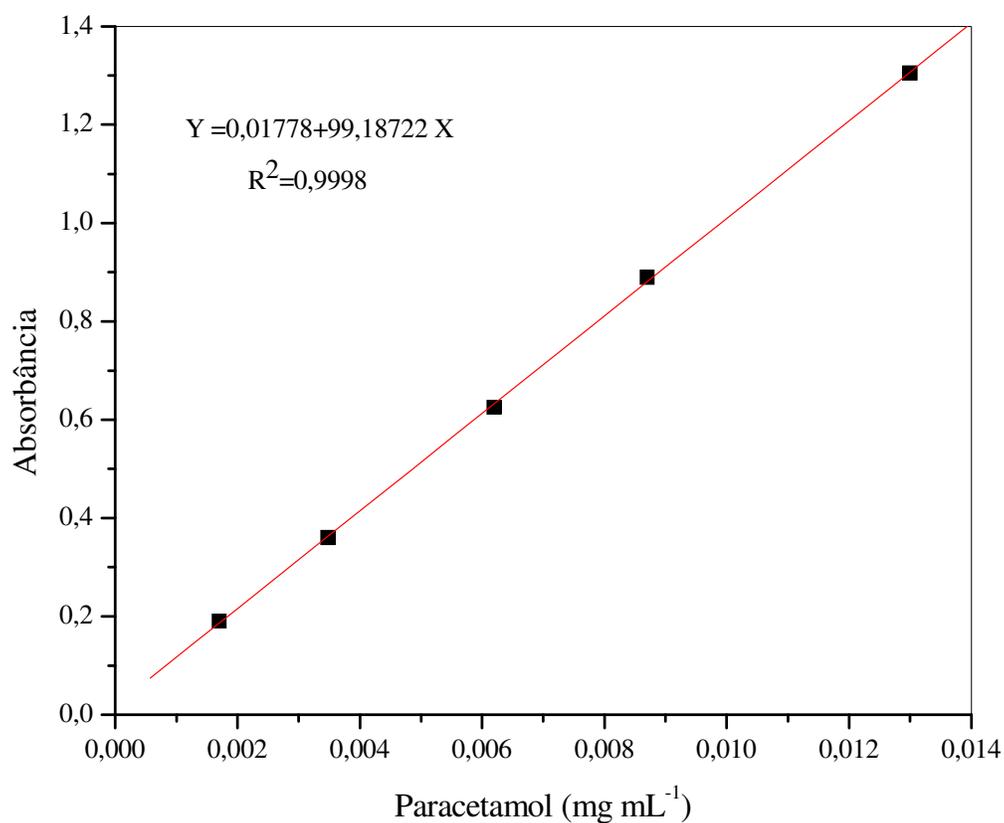
#### 4.6. Estudos de permeação

Os estudos de permeação de dois fármacos modelo, *paracetamol* (PC) e *cloridrato de diltiazem* (DZ), foram realizados em filmes de poliuretano puro e misturas com 20 % e 40 % de dibutil ftalato. Considerando a utilização da técnica de UV para a determinação da quantidade de fármaco permeado, as liberações foram acompanhadas em 244 nm para

paracetamol e 236 nm para o cloridrato de diltiazem. As concentrações das quantidades permeadas foram determinadas a partir de curvas analíticas específicas.

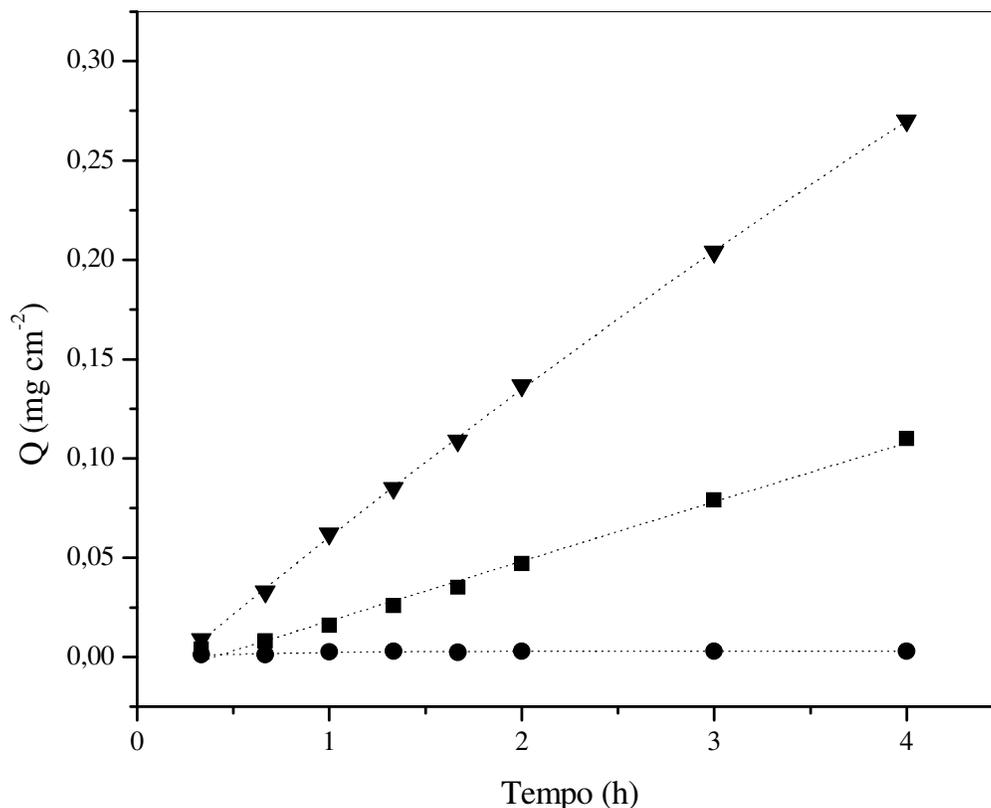
#### 4.6.1. Permeação do paracetamol

A curva analítica para o paracetamol (**Figura 27**) apresentou um coeficiente de correlação próximo da unidade e, portanto, adequada ao estudo proposto.



**Figura 27.** Correlação entre a concentração de paracetamol e a absorbância em 244 nm (KANIS, 2005).

Na **Figura 28** são apresentados os perfis de permeação de paracetamol em filmes de PU puro e de misturas PU/DBF 80/20 e 60/40. Considerando que em filmes de poliuretano puro não foi praticamente observada permeação de paracetamol até 4 horas de experimento, o mesmo tempo de análise foi utilizado para as demais composições estudadas. A baixa permeação em filmes de PU puro era esperada em função da ausência de porosidade nos filmes, conforme observado por MEV, ou seja, para este sistema os filmes apresentaram-se homogêneos e sem poros. Para uma concentração de paracetamol na célula doadora de aproximadamente  $0,02 \text{ mg mL}^{-1}$ , a permeação em filmes de PU puro foi menor que 0,1%



**Figura 28.** Perfil de permeação de paracetamol através de filmes de PU preparados com diferentes quantidades de PU/DBF: (●) 100/0; (■) 80/20 e (▼) 60/40.

do total. Na presença de DBF observou-se um aumento significativo da permeação do paracetamol, tanto em função do tempo (aumento linear) como com o aumento de plastificante. Para os sistemas com 20 % e 40% de DBF a quantidade de paracetamol permeado alcançou aproximadamente 4,6% e 13,2% da concentração total da solução doadora, respectivamente. Além de uma característica, aparentemente mais porosa dos filmes com DBF (ver MEV) a influência da quantidade de DBF na permeação do paracetamol pode ser explicada pela teoria do volume livre de difusão. A presença do plastificante reduz as interações polímero-polímero, aumentando a mobilidade das cadeias poliméricas e, conseqüentemente, a permeação de paracetamol (KUMAR, 1998).

Considerando-se a linearidade dos perfis de permeação do paracetamol (**Figura 28**) e a equação 6, foram determinados os coeficientes de permeabilidade (P) nos filmes de PU puro e nas misturas PU/DBF. Os valores representados na Tabela 4 refletem de maneira clara o aumento da proporção de plastificante nos filmes.

**Tabela 4.** Coeficientes de permeabilidade do paracetamol através dos filmes de PU/DBF em tampão fosfato, pH=7,4.

<b>Composição PU/DBF</b>	<b>Intumescimento<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Coef. de permeabilidade (P) ( x 10<sup>6</sup> cm s<sup>-1</sup>)</b>
100/0	0,4	0,7
80/20	nd <sup>b</sup>	400
60/40	1,0	950

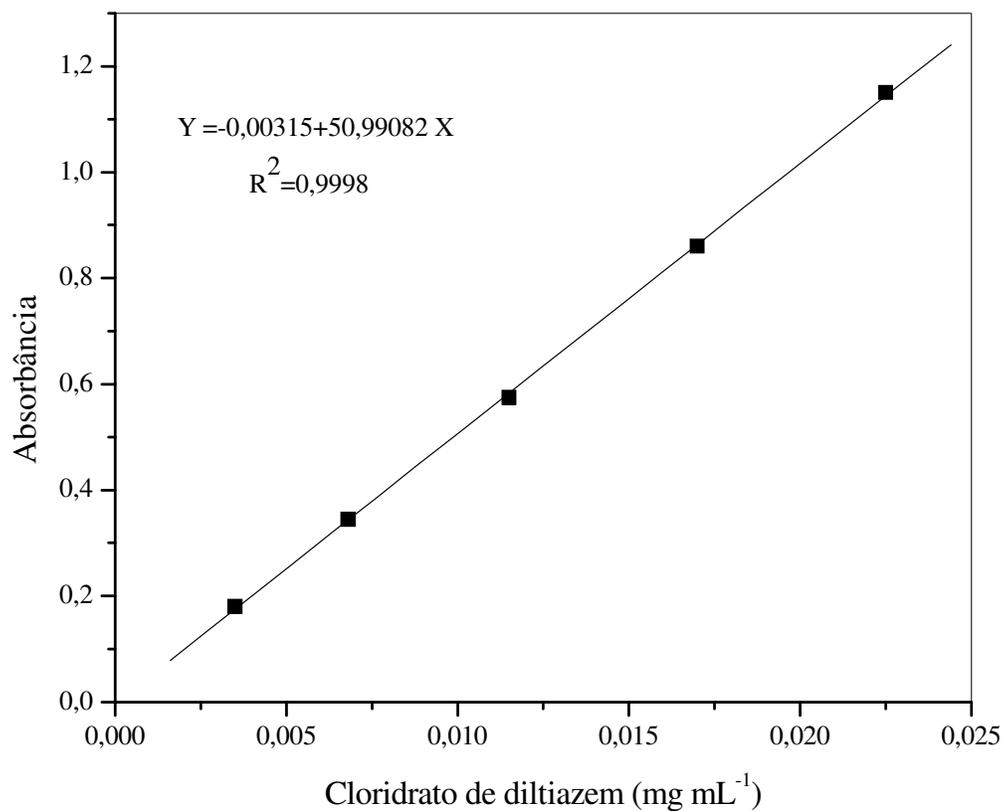
<sup>a</sup>Valores estimados em água; <sup>b</sup>Não determinado

Por outro lado, o aumento significativo de  $P$  ( $9,5 \times 10^{-4} \text{ cm s}^{-1}$  com 40% de DBF) foi independente do intumescimento do filme (1%) sugerindo que o processo dominante na permeação foi a difusão do fármaco através das cadeias poliméricas de característica essencialmente amorfa (conforme observado nos estudos de DSC). A difusão de um agente ativo em polímeros ocorre principalmente através das regiões amorfas do polímero e está relacionado à mobilidade da cadeia e, em consequência, ao volume livre do sistema (FLORENCE, 2003). O aumento da permeabilidade foi observada, por exemplo, para o cloridrato de diltiazem em filmes de poli(etileno-co-metilacrilato) com a diminuição da cristalinidade (KANIS, 2005). É necessário ressaltar ainda que para o filme de PU puro o coeficiente de permeabilidade foi extremamente baixo ( $0,7 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ ), devido a característica densa previamente analisada por MEV. Este valor concorda com a permeação do paracetamol em membranas densas de acetato de celulose puro cujo valor descrito na literatura foi  $0,27 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  (MEIER, 2004). Para o mesmo acetato com a presença de policaprolactona triol (40%) o valor do coeficiente de permeabilidade alcançou  $5,7 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ , característica de membranas com maior porosidade (MEIER, 2004).

#### 4.6.2. Permeação do cloridrato de diltiazem

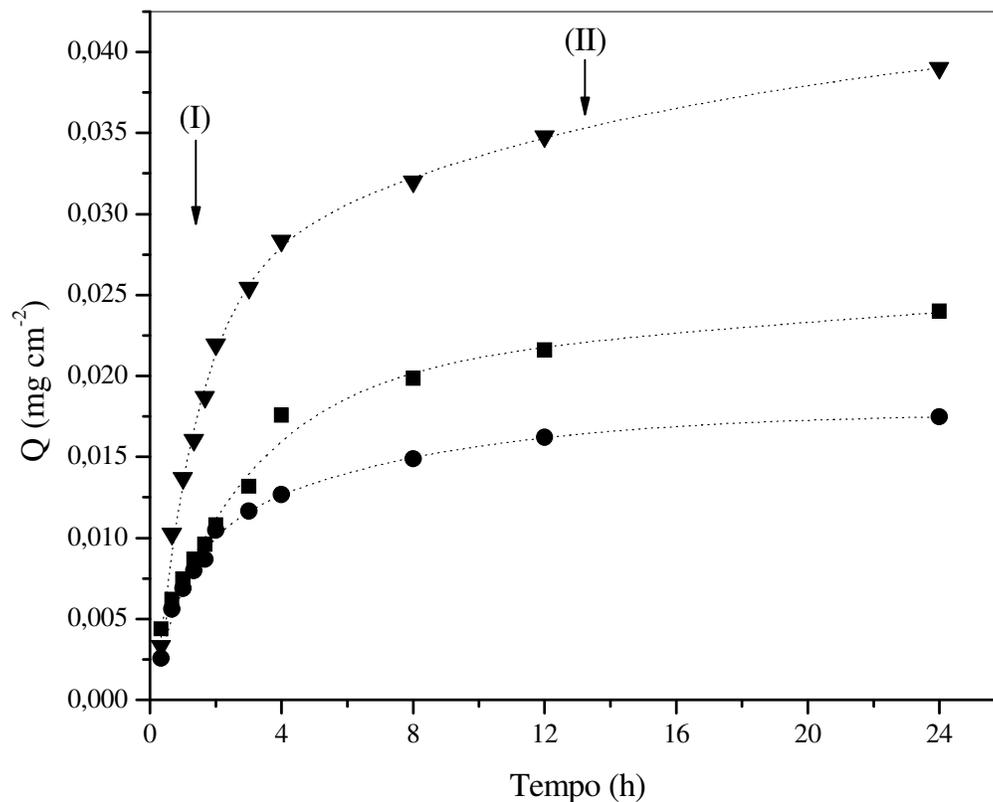
A permeação do cloridrato de diltiazem (DZ) foi analisado considerando-se: (i) a permeação através de filmes de PU/DBF nas composições 100/0, 80/20 e 60/40; (ii) a liberação do DZ previamente incorporado nos filmes nas composições acima mencionadas, em tampão fosfato.

A curva analítica da **Figura 29** mostra uma ótima correlação entre a concentração de DZ e a absorvância no UV em 236 nm, sendo, portanto, adequada para a determinação da quantidade de fármaco liberado em função do tempo.



**Figura 29.** Correlação entre a concentração de cloridrato de diltiazem e a absorvância em 236 nm (KANIS, 2005).

A **Figura 30** mostra o perfil de permeação do DZ através de filmes PU/DBF nas composições 100/0, 80/20 e 60/40. Tipicamente são observadas duas regiões distintas de liberação: (I) de liberação rápida que ocorre até aproximadamente 4 horas, e (II) de característica mais lenta entre 4 e 24 horas de experimento. Diferentemente do comportamento observado para o paracetamol, ocorreu liberação de DZ em filmes de PU puro entre 0-4 h de experimento, razão pela qual o experimento foi acompanhado até um período de 24 h. Claramente é observada uma tendência de estabilização da liberação de



**Figura 30.** Perfil de permeação de cloridrato de diltiazem através de filmes de PU (SISTEMA A) preparados com diferentes quantidades de PU/DBF: (●) 100/0; (■) 80/20 e (▼) 60/40.

DZ após as primeiras 4 h. Os coeficientes de permeabilidade (P) do DZ em tampão fosfato correspondentes as regiões I e II são mostrados na Tabela 5. Na região I, o valor de P para PU puro foi  $8,4 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ , aumentando para  $28,4 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$  com 40% de DBF, ou seja, um valor aproximadamente 4 vezes maior. Este comportamento reflete a formação de um sistema com maior mobilidade devido a presença do plastificante. Este efeito foi similar ao observado por Meier e colaboradores (MEIER, 2004) para a permeação do paracetamol

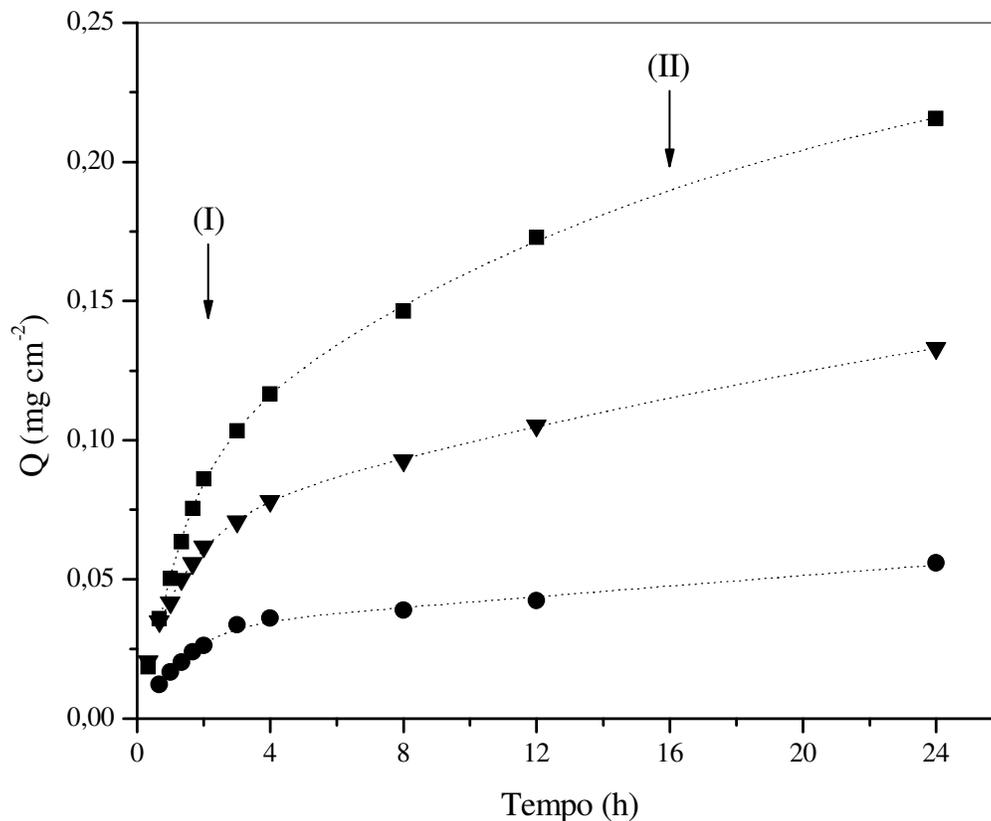
**Tabela 5.** Coeficientes de permeabilidade estimados para a permeação do diltiazem através de filmes de PU/DBF em tampão fosfato (SISTEMA A).

Composição PU/DBF	Intumescimento <sup>a</sup> (%)	Coef. de permeabilidade (x 10 <sup>6</sup> cm s <sup>-1</sup> )	
		(I)	(II)
100/0	0,4	8,4	0,5
80/20	nd <sup>b</sup>	9,2	0,6
60/40	1,0	28,5	1,2

<sup>a</sup>Valores estimados em água; <sup>b</sup>Não determinado

no sistema acetato de celulose/policaprolactona triol (40%), cujo valor de P foi  $57 \times 10^{-6}$  cm s<sup>-1</sup>. Por outro lado, na região II, praticamente não ocorreu variação no coeficiente de permeabilidade em função do aumento da quantidade de DBF no sistema PU/DBF e os valores estimados foram similares ao valor de permeação do paracetamol em filmes de PU puro.

A **Figura 31** representa a liberação do DZ em tampão fosfato após incorporação em filmes de PU puro e sistemas PU/DBF. O perfil das curvas mostram proporcionalidade entre a quantidade liberada e a porcentagem de DBF no sistema PU/DBF. Novamente é possível observar uma liberação significativa até aproximadamente 4 horas de experimento. Os coeficientes de permeabilidade (P) das regiões I e II são mostrados na Tabela 6, observando-se um valor aproximadamente quatro vezes maior para o sistema com 40% de DBF em relação ao PU puro. Este comportamento está coerente com o observado na permeação de DZ através de filmes PU/DBF e reflete o efeito do plastificante no aumento do volume livre e, portanto, maior mobilidade dos sistemas em estudo.



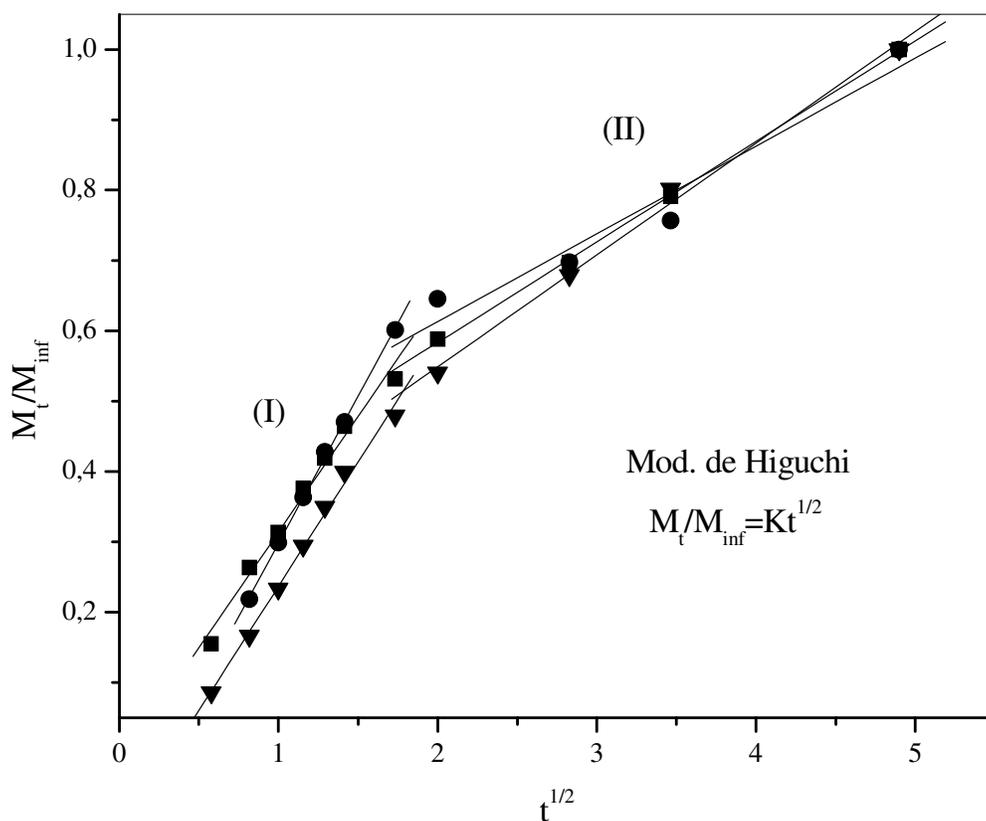
**Figura 31.** Perfil de permeação de cloridrato de diltiazem incorporado em filmes de PU (SISTEMA B) preparados com diferentes quantidades de PU/DBF: (●) 100/0; (■) 80/20 e (▼) 60/40.

**Tabela 6.** Coeficientes de permeabilidade estimados para a permeação do diltiazem incorporado no filme de PU/DBF em tampão fosfato (SISTEMA B).

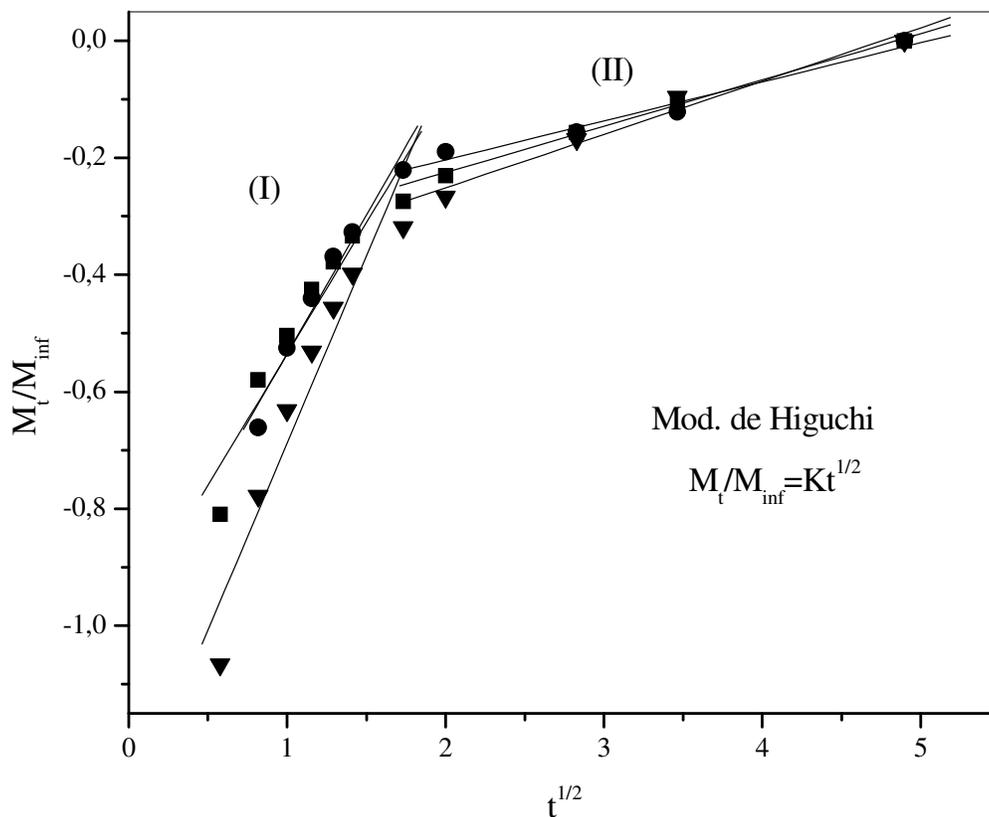
Composição PU/DBF	Intumescimento <sup>a</sup> (%)	Coef. de permeabilidade (P) (x 10 <sup>6</sup> cm s <sup>-1</sup> )	
		(I)	(II)
100/0	0,4	24,6	2,8
80/20	nd <sup>b</sup>	42,3	7,5
60/40	1,0	89,8	11,7

<sup>a</sup>Valores estimados em água; <sup>b</sup>Não determinado

Os dois sistemas de liberação descritos acima foram analisados considerando-se os modelos matemáticos de Higuchi e da Lei de Potências (VEIGA, 1988). O modelo de Higuchi foi aplicado às regiões I e II das Figuras 30 e 31 e os gráficos  $M_t/M_{inf}$  versus  $t^{1/2}$  (tempo) estão representados nas **Figuras 32 e 33**. O mesmo perfil é observado em ambas as figuras, ou seja, uma quebra da linearidade ocorreu entre 3 e 4 horas de liberação. De acordo com o modelo de Higuchi o coeficiente de correlação possibilita caracterizar o mecanismo de liberação do DZ nos sistemas estudados. Dessa forma foram determinados para cada reta das Figuras 32 e 33 os coeficientes de correlação (lineares) ( $R^2$ ) para as



**Figura 32.** Gráfico da quantidade de DZ permeada através dos filmes PU/DBF (SISTEMA A) em função do tempo considerando o modelo matemático de Higuchi.



**Figura 33.** Gráfico da quantidade de DZ permeada após incorporação nos filmes de PU/DBF (SISTEMA B) em função do tempo considerando o modelo matemático de Higuchi.

regiões I e II cujos valores são mostrados na Tabela. 7. Para a permeação do DZ através dos filmes PU/DBF os coeficientes lineares foram satisfatórios (acima de 0,99) com exceção do filme PU/DBF (100/0) na região II. De maneira geral pode-se concluir que neste caso o modelo de Higuchi pode ser aplicado a este sistema, e que portanto, o principal mecanismo envolvido na liberação é a difusão. De acordo com a literatura (VEIGA, 1988; MARTIN, 1993) este mecanismo assume que o fármaco necessita dissolver na matriz e difundir para a superfície da mesma. Este processo ocorre inicialmente com o fármaco existente próximo à superfície o qual é imediatamente liberado para o meio, e a tendência é

**Tabela 7.** Coeficientes de correlação ( $R^2$ ) considerando o modelo matemático de Higuchi para os sistemas A e B.

Composição PU/DBF	Sistema A		Sistema B	
	(I)	(II)	(I)	(II)
100/0	0,999	0,975	0,983	0,985
80/20	0,993	0,999	0,956	0,998
60/40	0,997	0,997	0,959	0,987

Sistema A: Permeação de DZ através do filme PU/DBF

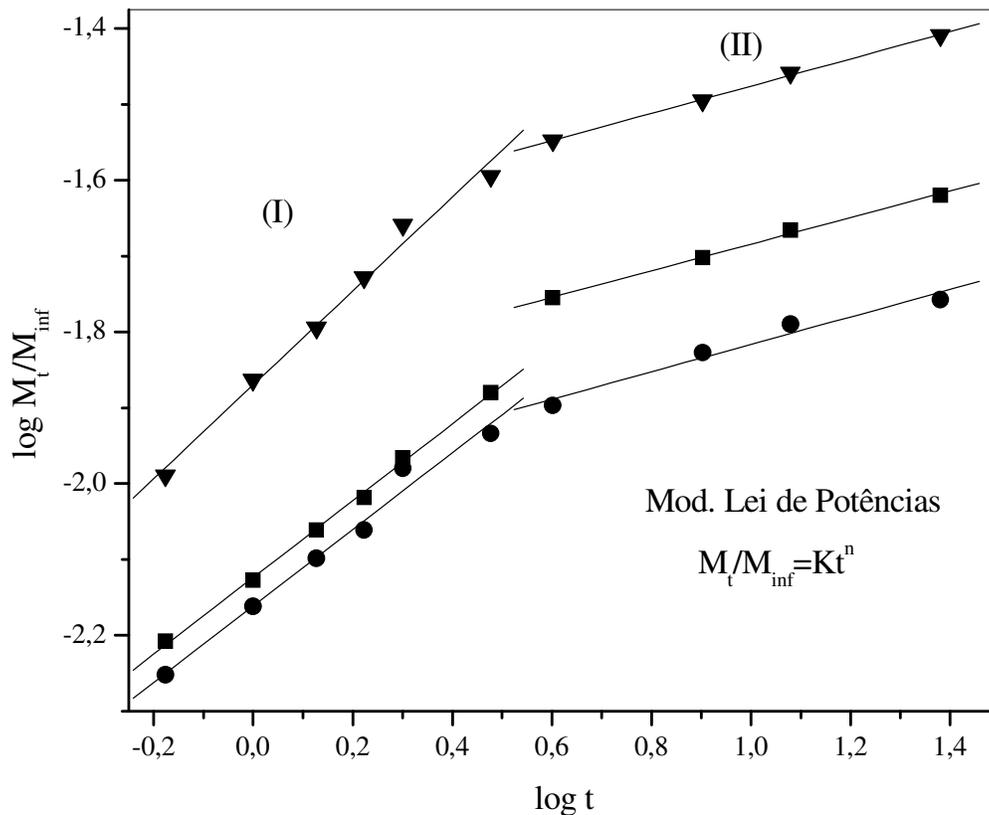
Sistema B: Liberação do DZ incorporado no filme

que progressivamente a distância do fármaco com relação à superfície aumente e, conseqüentemente, a taxa de liberação diminua. Conforme foi observado nas **Figuras 31 e 32** a liberação é rápida até aproximadamente 4 horas, reduzindo de forma significativa em tempos maiores.

A mesma análise não pode ser feita para os sistemas de liberação a partir do DZ incorporado nos filmes. Os coeficientes lineares ( $R^2$ ) foram relativamente baixos, principalmente nas primeiras 4 horas de liberação, sugerindo que o mecanismo de liberação, de acordo com o modelo de Higuchi, não deve estar associado à difusão. Nesse caso, não podemos afirmar o tipo de mecanismo envolvido nesse sistema.

O segundo modelo matemático considerado no presente trabalho foi o da lei de potências que relaciona a fração de material permeado ( $M_t/M_{inf}$ ) em função do tempo. Conforme discutido previamente, neste modelo o índice “n” define o mecanismo de permeação ou liberação do fármaco. As **Figuras 34 e 35** mostram o comportamento dos

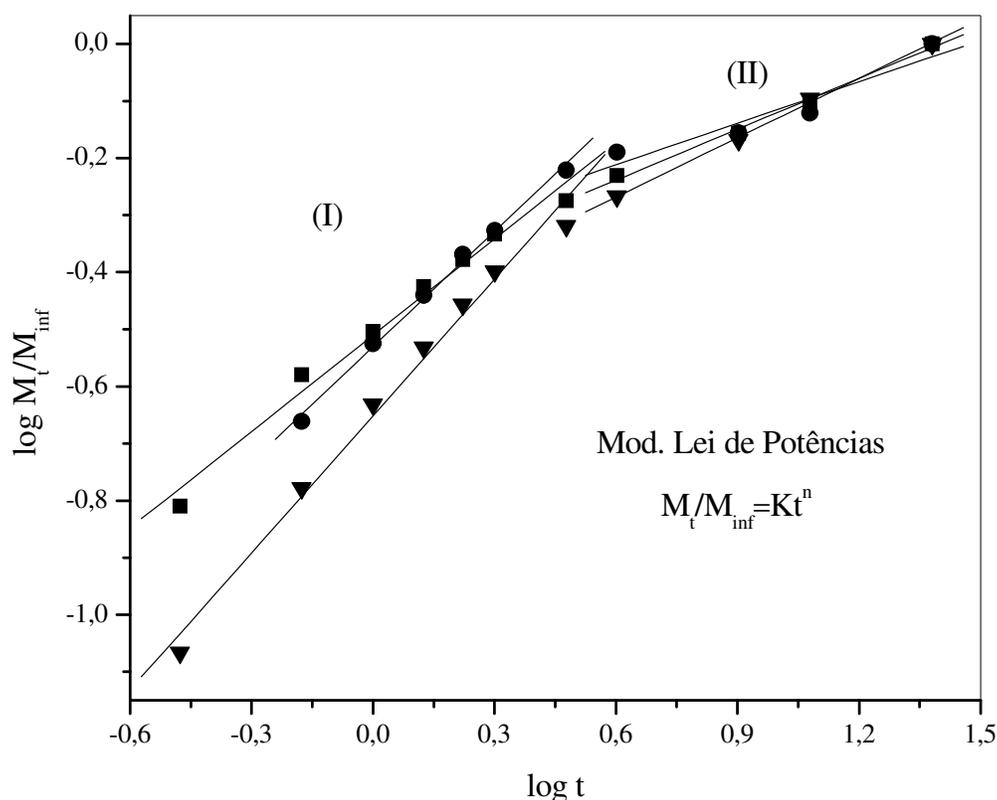
gráficos de  $M_t/M_{inf}$  versus  $\log t$  para a permeação através dos filmes e a liberação após incorporação, respectivamente. Na **Figura 34**, além da esperada quebra de linearidade próximo a 4 horas de experimento, são observadas retas praticamente paralelas (mesmo



**Figura 34.** Gráfico da quantidade de DZ permeada através dos filmes de PU/DBF em função do tempo considerando o modelo matemático de lei de potências.

valor de  $n$ ) que sugerem um comportamento similar de permeação, independentemente da composição de DBF. Contrariamente, na **Figura 35**, que representa o DZ liberado após incorporação nos filmes PU/DBF, um comportamento totalmente aleatório foi observado. Aparentemente, para este sistema, o modelo de lei de potências não se mostrou plenamente adequado.

O valor de “n” para a permeação de DZ através dos filmes de PU/DBF (Tabelas 8 e 9) variou de 0,50 a 0,58 na região I (permeação rápida) e manteve-se constante (0,18) na



**Figura 35.** Gráfico da quantidade de DZ liberada após incorporação nos filmes de PU/DBF em função do tempo considerando o modelo matemático de lei de potências.

região II da **Figura 34**. O valor de 0,50 para o filme PU/DBF (100/0) caracteriza um mecanismo de liberação por difusão Fickiana, ou seja, o único processo ocorrendo é a difusão. Para os filmes PU/DBF 80/20 e 60/40 foram determinados valores de n iguais a 0,52 e 0,58, respectivamente, sugerindo um mecanismo não-Fickiano ou anômalo caracterizado pela sobreposição dos processos de difusão e erosão do filme. Aparentemente o intumescimento limitado (menor que 1%) e o relaxamento das cadeias macromoleculares

devido a presença de plastificante e o movimento do fármaco são responsáveis pelo mecanismo anômalo observado (VEIGA, 1988, PEPPAS, 1985).

**Tabela 8.** Aplicação da lei de potências para a permeação do DZ através dos filmes de PU/DBF em tampão fosfato, pH=7,4 (Região I da **Figura 34**).

<b>Composição (PU/DBF)</b>	<b>n</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
100/0	0,50	Difusão Fikiana	0,990
80/20	~0,52	Difusão Fikiana	0,992
60/40	0,58	Difusão anômala	0,991

**Tabela 9.** Aplicação da lei de potências para a permeação do DZ através dos filmes de PU/DBF em tampão fosfato, pH=7,4 (Região II da **Figura 34**).

<b>Composição (PU/DBF)</b>	<b>n</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
100/0	0,18	Difusão parcial	0,983
80/20	0,18	Difusão parcial	0,998
60/40	0,18	Difusão parcial	0,999

Na região II (liberação lenta) da **Figura 34** o valor de n (Tabela 8) manteve-se constante em 0,18 (  $n < 0,5$  ), indicativo de 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). É importante ressaltar que no presente estudo a região II caracteriza-se pela baixa velocidade de liberação já que praticamente 70 % do total de DZ liberado permeou através do filme nas primeiras 4 horas de experimento. As

mudanças estruturais e conformacionais do polímero e os diferentes fatores que geralmente afetam a liberação do fármaco devem ser responsáveis pela difusão parcial do DZ na região II.

Através dos gráficos da **Figura 35** e a aplicação do modelo da lei de potências para a liberação de DZ após incorporação nos filmes de PU/DBF foram determinados os valores de **n** apresentados nas Tabelas 10 e 11. Os valores para a região I variaram entre 0,56 e 0,80 caracterizando um mecanismo por difusão anômala. O comportamento de liberação

**Tabela 10.** Aplicação da lei de potencias para a permeação do DZ incorporado nos filmes de PU/DBF em tampão fosfato, pH=7,4 (Região I da **Figura 35**).

<b>Composição (PU/DBF)</b>	<b>n</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
100/0	0,68	Difusão anômala	0,990
80/20	0,56	Difusão anômala	0,992
60/40	0,80	Difusão anômala	0,991

**Tabela 11.** Aplicação da lei de potencias para a permeação do DZ incorporado nos filmes de PU/DBF em tampão fosfato, pH=7,4 (Região II da **Figura 35**).

<b>Composição (PU/DBF)</b>	<b>n</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
100/0	0,24	Difusão parcial	0,952
80/20	0,27	Difusão parcial	0,996
60/40	0,30	Difusão parcial	0,999

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. Fatores como a alteração na cristalinidade do filme (presença do plastificante), relaxação da cadeia polimérica e a redução da quantidade de fármaco no interior da matriz podem levar a um mecanismo do tipo anômalo (COSTA, 1999).

## 5. Conclusões

Neste trabalho foram preparados, caracterizados e avaliados como sistemas para liberação de fármacos, filmes formados pela mistura de poliuretano e dibutil ftalato como plastificante.

Os filmes de PU/DBF apresentaram temperaturas de transição vítrea bem definidas na faixa de 25-40 °C dependendo da quantidade de plastificante presente. Os baixos valores de entalpia dos picos endotérmicos e a definição da  $T_{gs}$  sugerem que o sistema formado tem características essencialmente amorfas.

As propriedades mecânicas dos filmes foram influenciadas pela quantidade de plastificante presente. A deformação na ruptura alcançou aproximadamente 200 %, portanto, compatível com sistemas elastoméricos, viabilizando sua utilização, por exemplo, em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos.

Os deslocamentos nas bandas de infravermelho correspondentes a carbonila (região de 1730-1700  $\text{cm}^{-1}$ ) e C–O (região de 1300-1000  $\text{cm}^{-1}$ ) observadas com o aumento de DBF nos filmes PU/DBF sugerem a formação de ligações de hidrogênio entre os componentes.

A morfologia do PU puro ou com apenas 10% de DBF foi de um sistema totalmente denso e sem poros. A superfície do filme foi modificada com a presença de 30 e 40% de DBF a qual apresentou regiões com relevo aparente e com pouca porosidade. Esta característica foi limitante para o intumescimento em água e etanol o qual alcançou no máximo 1% independente da fração de DBF presente.

A permeação de paracetamol através dos filmes PU/DBF aumentou com a quantidade de DBF sendo que o processo dominante na permeação foi a difusão do fármaco através das cadeias poliméricas de característica essencialmente amorfa. Comportamento similar foi observado para a permeação do cloridrato de diltiazem através dos filmes PU/DBF, no entanto, o mecanismo foi complexo e dependente da fração de DBF no filme. A aplicação dos modelos matemáticos de Higuchi e da lei de potências para a permeação através dos filmes, sugerem um mecanismo de liberação por difusão Fickiana (difusão) para PU puro e não-Fickiano (anômalo), caracterizado pela sobreposição dos processos de difusão e erosão, para os filmes PU/DBF 80/20 e 60/40. Um mecanismo anômalo foi observado também para a liberação do diltiazem incorporado nos filmes de PU/DBF.

Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem que os filmes PU/DBF apresentam viabilidade para utilização como sistemas de liberação controlada de fármacos.

## **6. Referências bibliográficas**

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; JR, L. A. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6 ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.

ARMANI, K. D., LIU, C. Microfabrication technology for polycaprolactone, a biodegradable polymer. *Journal Micromechanics Microengineer*, 10, 80-84, 2000.

BILLMEYER, JR. F. W. Textbook of Polymer Science. 3 ed. New York: John Wiley & sons Inc., 1984.

CALLISTER, Jr. W. D. Materials Science and Engineering and Introduction. 4 ed. New York: Jonh Wiley & Sons Inc., 1997.

CASTONGUAY, M., KOBERSTEIN, J., ZHANG Z., LAROCHE G. Biomedical Applications of Polyurethanes. Patrick Vermette, 2001.

CHIEN, Y. W. Novel Drug Delivery Systems. USA: Marcel Dekker, Inc., 1991.

COSTA BRAGA, C. R. Dissertação de Mestrado. Preparação e análise das propriedades térmicas, Mecânicas e morfológicas de filmes de poliuretano utilizados no revestimento de Stents esofágicos. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada. Revista Portuguesa de Farmácia, v. XLIX, n. 4, p. 181-190, 1999.

EVANGELISTA, R. C. Tecnologia Farmacêutica para produção de medicamentos de liberação controlada. Encontro Técnico Científico para as Indústrias Farmacêuticas e Cosméticas. Racine Qualificação e Acessória, p. 01-80. São Paulo, 1998.

FLORENCE, A. T., ATWOOD, D. Physicochemical Principles of Pharmacy. Creative Print & Design, 3 ed. Great Britain, p. 367-370, 1998,

FUNG, L. K., SALTZMAN, W. M. Polymeric implants for cancer chemotherapy. Advanced Drug Delivery Reviews, 26, 209-230, 1997.

GUIGNOT, C., BETZ, N., LEGENDRE, B., LE MOEL, A., YAGOUBI, N. Degradation of segmented poly(etherurethane) Tecoflex<sup>R</sup> induced by electron beam irradiation:

Characterization and evaluation. Elsevier Science, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, n. 185, p. 100-107, 2001.

GUY, R. H., Current status and future prospects of transdermal drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 13, 1765-1769, 1996.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, p. 874-875, 1961.

HU, J. L., ZENG, Y. M., YAN, H. J. Influence of processing conditions on the microstructure and properties of shape memory polyurethane membranes. *Textile Research Journal*, Feb 2003.

KALIA, Y. N., GUY, R. H. Modeling transdermal drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, p. 159-172, 2001.

KUMAR, A., GUPTA, R. K. Fundamentals of polymers. USA: McGraw-Hill Companies, Inc., p. 299-385, 1998.

KANIS, L. A. Tese de Doutorado. Caracterização de filmes de EMA e EMA/PCL-T e aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2005.

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, 2001.

LLABOT, J. 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*, v. 2, n. 37, p. 523-525, 1989.

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.

LUCAS, E. F., SOARES, B. G., MONTEIRO, E. Caracterização de polímeros - Determinação de peso molecular e análise térmica. Rio de Janeiro: E-papers Serviços Editoriais, 2001.

MARTIN, A., SWARBRICK, J. E., CAMMARATA, A. Physical Pharmacy. 4 ed. Pensilvania: Lippincott Williams & Willians, 1993.

McDAID, D. M.; DEASY, P. B. Formulation development of a transdermal drug delivery system for amlodipine base. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 133, p. 71-83, 1996.

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. *International Journal of Pharmaceutics*, 278, 99-110, 2004.

MEIER, M. M. Tese de Doutorado. Filmes de acetato de celulose/poli(caprolactona triol): diagrama de fases, propriedades térmicas e controle da permeação de um fármaco modelo. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2003.

NARISAWA, S., YOSHINO, H. HIRAKAWA, Y., NODA, K. Porosity-controlled ethylcellulose film coating. I. Formation of porous ethylcellulose film in the casting process and factors affecting film-density. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 41, 329-334, 1993.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helvetic*, v.60, p. 110-111, 1985.

PEPPAS, N. A., SIEPMANN, J. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, 2001.

PITT, C. G. Biodegradable polymers as drug delivery systems: polycaprolactone and its copolymers: New York, Dekker, 71-119, 1990.

PROGELHOF, R. C. Polymer engineering principles. Passaria Drucknei Gnbh, Munich, 1993.

RAO, P. R.; DIWAN, V. P. Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: Influence of plasticizers. *Pharmaceutical Acta Helvetiae*, n. 72, p. 47-51, 1997.

RAO, P. R. AND DIWAN, V. P.; Formulation and In Vitro Evaluation of Polymeric Films of Diltiazem Hydrochloride and Indomethacin for Transdermal Administration. *Marcel Dekker, Drug Development and Industry Pharmacy*, n. 24, v.4, p. 327-336, 1998.

ROSEN, S. L. Fundamental Principles of Polymeric Materials. New York: John Wiley & Sons, 1982.

SCHOLLENBERGER, C. S., ESAROVE, D. Polyurethanes. In the science and technology of polymer films. 4 Ed. New York, John Wiley & Sons Inc., 1971.

SHIN, S. C. AND BYUN S. Y., Controlled release of ethinylestradiol from ethylen-vinyl acetate membrane. *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier Science; n. 137, p.95-102, 1996.

SIEGEL, R. A., LANGER, R. Mechanistic studies of macromolecular drug release from macroporous polymers. Part II. Models for the slow kinetics of drug release. *Journa of controlled Release*, 14, 153-157, 1990.

SINHA V. R, KHOSLA, L. Bioabsorbable polymers for implantabel therapeutic systems. *Drug Developmen and Industrial Pharmacy*, n. 24, v. 12, p. 1129-1185, 1998.

SIEPMANN, J., LECOMTE, F., BODMEIER, R. Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles. *Journal of Controlled Release*, v. 60, p. 379-389, 1999.

UHRICH, K. E.; CANNIZZARO, S. M.; LANGER, R. S. Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical Reviews*, v. 99, p. 3181-3187, 1999.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada. *Bol. Farm. Coimbra*; v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.

VULCANI, V. A. S. Dissertação de Mestrado. Matrizes de Colágeno para liberação controlada de progesterona. Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos, 2004.

WANG, F. J., *et al.* Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base. *Elsevier, Materials Science and Engineering*, n. 20, p. 93-100, 2002.