

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

**LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS MODELO A PARTIR DE
FILMES DE ACETATO DE CELULOSE/POLI
(CAPROLACTONA TRIOL)**

Dissertação de Mestrado

Rodrigo Cercená

Florianópolis, Fevereiro de 2008.

Rodrigo Cercená

**LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS MODELO A PARTIR DE
FILMES DE ACETATO DE CELULOSE/POLI
(CAPROLACTONA TRIOL)**

Dissertação submetida ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Química.

Área de concentração: Físico-Química

Departamento de Química

Orientador: Prof. Dr. Valdir Soldi

Fevereiro 2008

Rodrigo Cercená

**LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS MODELO A PARTIR DE
FILMES DE ACETATO DE CELULOSE/POLI
(CAPROLACTONA TRIOL)**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Mestre em Química** no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 20 de fevereiro de 2008.

Prof. Dr. Ademir Neves
Coordenador do programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Valdir Soldi
Orientador
QMC-UFSC

Prof^a. Dr^a. Elenara M. T. Lemos Senna
Departamento de Ciências
Farmacêuticas
CCS-UFSC

Prof. Dr. Mauro C. M. Laranjeira
QMC-UFSC

Prof. Dr. Nito Angelo Debacher
QMC-UFSC

*Dedico este trabalho a
meus pais Mário e Vera,
meus irmãos Daniel,
Eduardo e Lígia e a
todos meus tios e
amigos.*

Agradecimentos

A Deus ou outra força maior.

A minha mãe, meu pai, meus irmãos e aos meus tios que sempre me ajudaram e acreditaram em mim.

Ao professor Valdir, pela oportunidade, confiança, amizade e orientação na realização deste trabalho.

A Marly, pela amizade e ajuda nas medidas de análises térmicas.

A todos os amigos do laboratório Polimat, especialmente a Larissa, por ter me ajudado a entrar no mundo dos polímeros e pelas discussões a respeito do trabalho.

Ao pessoal de jagathá, inclusive ao scooby (cão da casa) pela companhia durante esses longos anos de estudos.

A UFSC pelo espaço, a CAPES pela bolsa de mestrado e ao programa de pós-graduação em química pela oportunidade.

E a todos que de uma forma me ajudaram.

Sumário

Lista de Símbolos e Abreviaturas	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas.....	xii
Resumo	xiii
Abstract.....	xiv
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
CAPITULO 2 - OBJETIVOS.....	4
2.1 - Objetivo geral.....	4
2.2 - Objetivos específicos.....	4
CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 - Polímeros na Liberação de Fármacos	5
3.2 - Filmes poliméricos	7
3.3 - Plastificantes.....	8
3.4 - Sistemas de liberação controlada (SLC)	10
3.5 - Fatores que contribuem para a difusão.....	13
3.6 - Sistemas controlados por difusão.....	13
3.6.1 - Sistema matricial (Monolítico).....	13
3.6.2 - Sistema reservatório.....	14
3.7 - Cinética de Liberação de Fármacos.....	15
3.7.2 - Modelo de Higuchi.....	17
3.7.3 - Lei de potências.....	19
3.8 - Sistemas transdérmicos	20
3.9 - Acetato de celulose e poli (caprolactona triol) (PCL-T).....	21
CAPITULO 4 - MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS	23
4.1 - Preparação dos filmes de AC/PCL-T	24
4.2 - Análise morfológica dos filmes	24
4.3 - Análise térmica	25
4.4 - Determinação de perda de massa dos filmes de AC/PCL-T.....	25
4.5 - Determinação do intumescimento dos filmes de AC/PCL-T em solução tampão	25

4.7 - Determinação da solubilidade dos fármacos	26
4.8 - Ensaio de permeação (sistema reservatório) dos fármacos através dos filmes de AC/PCL-T	26
4.9 - Ensaio de liberação (sistema matricial) do fármaco incorporado em filmes de acetato de celulose	28
CAPITULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1 - Propriedades térmicas de filmes de AC/PCL-T	29
5.2 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	33
5.2.1 - Análise morfológica dos filmes de AC/PCL-T	33
5.3 - Estudos de intumescimento e perda de massa	37
5.4 - Estudos de permeação.....	39
5.4.1 - Permeação do ácido salicílico em filmes de AC/PCL-T	40
5.4.2 - Liberação de ácido salicílico incorporado em filmes de AC	45
5.4.3 - Análise matemática	48
5.4.4 - Permeação do naproxeno	55
5.4.5 - Análise matemática	58
CAPITULO 6 - CONCLUSÕES	63
CAPITULO 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

Lista de Símbolos e Abreviaturas

A	Absorbância na Lei de Lambert-Beer
AA	Agente ativo
AC	Acetato de celulose
AC/PCL-T	Acetato de celulose/poli (caprolactona triol)
AS	Ácido salicílico
C	Concentração
C_d	Concentração da solução doadora
C_r	Concentração da solução receptora
D	Coeficiente de difusão
DBF	Dibutil Ftalato
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
h	Espessura
J	Fluxo
M_t	Quantidade absoluta de fármaco liberado por área no tempo t
M_{inf}	Quantidade de fármaco liberado no tempo infinito
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NAP	Naproxeno
n	Expoente de liberação
P	Coeficiente de permeação
PC	Poli (ϵ – caprolactona)
PCL-T	Poli (caprolactona triol)
PEG 600	Poli Etileno Glicol
PG	Poli Glicol
Q	Quantidade de matéria difundida por unidade de área de filme
rpm	Rotações por minuto
SLC	Sistema de liberação controlada
T	Temperatura
T_g	Temperatura de transição vítrea
T_m	Temperatura de fusão
TMA	Análise termomecânica

Lista de Figuras

- Figura 1** - Curvas de concentração plasmática versus tempo após administração de fármacos (A) convencionais e (B) de liberação controlada.....**2**
- Figura 2** - Mecanismos de liberação do fármaco: (a) difusão a partir de um sistema reservatório; (b) difusão a partir de um sistema matricial; (c) difusão controlada por erosão da matriz polimérica; (d) intumescimento da matriz polimérica.....**12**
- Figura 3** - Modelo esquemático de uma membrana no sistema de liberação reservatório.....**15**
- Figura 4** - Estrutura da unidade monomérica do acetato de celulose (a) e estrutura da poli (caprolactona triol) (b).....**22**
- Figura 5** - Estrutura química do ácido salicílico.....**23**
- Figura 6** - Estrutura química do naproxeno.....**23**
- Figura 7** - Modelo ilustrativo da célula utilizada para os estudos de permeabilidade dos fármacos.....**27**
- Figura 8** - Curvas de DSC e TMA obtidas a partir de filmes de AC densos (A) e porosos (B).....**30**
- Figura 9** - Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-C) e fratura (D-F) dos filmes de AC preparados na ausência de água (A, D) e na presença de 1,5% (B, E) e 4,0% (C, F) (m/m) de água na solução polimérica de AC.....**34**
- Figura 10** - Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-B) e fratura (C-D) dos filmes de AC/PCL-T 80/20 (A-C) e 60/40 (B-D) (m/m) preparados na ausência de água.....**35**
- Figura 11** - Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-B) e fratura (C-D) dos filmes de AC/PCL-T 80/20 (A-C) e 60/40 (B-D) (m/m) preparados na presença de 1,5 % (m/m) de água.....**36**
- Figura 12** - Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-B) e fratura (C-D) dos filmes de AC/PCL-T 80/20 (A-C) e 60/40 (B-D) (m/m) preparados na presença de 4,0 % (m/m) de água.....**37**

- Figura 13** - Curvas de calibração em solução tampão fosfato para o ácido salicílico (A) e naproxeno (B).....**39**
- Figura 14** - Perfis de permeação de ácido salicílico em filmes densos de AC/PCL-T com (■) 0, (●) 1,5 e (▲) 4,0% (m/m) de água adicionada na solução polimérica....**41**
- Figura 15** - Perfil de permeação de ácido salicílico através de filmes de AC/PCL densos preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0, (●) 20 e (▲) 40% (m/m).....**42**
- Figura 16** - Micrografias obtidas por MEV da superfície (A) e fratura (B) dos filmes AC/PCL-T 80/20 preparados na ausência de água depois do experimento de permeação.....**42**
- Figura 17** - Perfis de permeação de ácido salicílico através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0, (●) 20 e (▲) 40% com (A) 1,5% e (B) 4,0% (m/m).....**43**
- Figura 18** - Perfil de liberação do ácido salicílico nos filmes de AC/AS 100/10 com (■) 0%, (●) 1,5% e (▲) 4,0% (m/m) de água.....**46**
- Figura 19** - Curvas de DSC obtidas para o filme de ácido salicílico (A) e filmes de AC puro e AC com adição de 10 e 25% (m/m) de ácido salicílico (B).....**47**
- Figura 20** - Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) (m/m) na ausência de água para o sistema reservatório.....**49**
- Figura 21** - Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 1,5% (m/m) de água para o sistema reservatório.....**50**
- Figura 22** - Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 4,0% (m/m) de água para o sistema reservatório.....**51**
- Figura 23** - Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei das Potências (B) dos filmes de AC puro na ausência (—), 1,5(---) e 4,0 % (.....) (m/m) de água para o sistema matricial.....**53**

- Figura 24** - Perfis de permeação de naproxeno através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0, (●) 20 e (▲) 40% com (A) 0%, (B) 1,5% e (C) 4,0% (m/m) de água.....**58**
- Figura 25** - Curvas resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) (m/m) na ausência de água para o sistema reservatório (naproxeno).....**59**
- Figura 26** - Curvas resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) 1,5% (m/m) de água para o sistema reservatório (naproxeno).....**60**
- Figura 27** - Curvas resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) 4,0% (m/m) de água para o sistema reservatório (naproxeno).....**61**

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Sistemas e mecanismos que controlam a liberação de fármacos.....	11
Tabela 2 - Expoente n da lei de potência e mecanismos de liberação de fármacos de diferentes geometrias.....	20
Tabela 3 - Valores de T_g e T_m obtidos por TMA para os filmes de AC densos.....	32
Tabela 4 - Valores de T_g e T_m obtidos por TMA para os filmes de AC porosos.....	32
Tabela 5 - Coeficiente de permeação para o AS, porcentagens de intumescimento e perda de massa para os filmes de AC/PCL-T sem adição de água e com 4,0% de água.....	38
Tabela 6: Comparação da permeação (P) de agentes ativos nos filmes de AC/PCL-T	45
Tabela 7 - Composição, coeficiente de correlação, expoente (n) e constante cinética (k) derivadas do modelo de Higuchi e da lei de potência para os filmes de AC/PCL-T usando os sistemas reservatório.....	52
Tabela 8 - Composição, coeficiente de correlação (R), expoente (n) e constante cinética (k) derivadas do modelo de Higuchi e da lei de potência para os filmes de AC 0, 1,5 e 4,0% de água para o sistema matricial.....	55
Tabela 9 - Coeficientes de permeação obtidos para os filmes de AC/PCL-T densos e porosos.....	55
Tabela 10 - Composição, coeficiente de correlação (R), expoente (n) e constante cinética (k) derivadas do modelo de Higuchi e da lei de potência para os filmes de AC/PCL-T usando os sistemas reservatório pra o naproxeno.....	62

Resumo

Neste trabalho, blendas preparadas a partir de acetato de celulose (AC) e poli (caprolactona triol) (PCL-T) com adição de diferentes quantidades de água (não solvente) (1,5 e 4,0%) foram estudados quanto às propriedades térmicas, morfológicas e avaliados em relação a sua permeabilidade para dois diferentes fármacos (ácido salicílico e naproxeno). A adição de PCL-T (plastificante) diminuiu a T_g (192,5 °C para 112,6 °C) e T_m (215,1 °C para 128,5 °C) dos filmes de AC/PCL-T densos (sem adição de água), mostrando um forte efeito plastificante. A superfície dos filmes de AC denso mostrou-se homogênea e sem porosidade. No entanto, com adição de 4% de água a estrutura tornou-se altamente porosa.

A quantidade de poros formados pelo processo da adição de um não solvente aumentou o coeficiente de permeabilidade de $0,073 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (0% de água) para $3,130 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (4,0% de água) para o ácido salicílico. A adição do PCL-T aumentou este parâmetro de $0,073 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (0% de PCL-T) para $2,460 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (40% de PCL-T) na ausência de água. O naproxeno apresentou perfis de permeação similares aos do ácido salicílico.

Quando aplicado o modelo de Higuchi, os coeficientes de correlação (R^2) encontrados foram satisfatórios, sugerindo que o mecanismo de liberação é controlado principalmente por difusão. Aplicando a Lei das potências os valores de n encontrados sugerem um mecanismo anômalo ou não-Fickiano caracterizado pela sobreposição dos processos de difusão e erosão do filme.

Os valores de permeação sugerem que a adição de água e PLC-T é uma importante ferramenta para se controlar a difusão de fármacos através de filmes de AC.

Abstract

In this work, blends prepared with cellulose acetate (CA) and poly (caprolactone triol) (PCL-T) with additions of different amounts water (non solvent) (0, 1.5 and 4.0%) were studied concerning its thermal and morphological properties and were evaluated in relation to its permeability for two different drugs (salicylic acid and naproxen). The addition of PCL-T (plasticizer) decreased the T_g from (192.5 °C to 112.6 °C) and T_m from (215.1 °C to 128.5 °C) to CA/PCL-T dense films (without water addition), showing a strong plasticizer effect. The surface of CA films was homogeneous and without porosity. However, with addition of 4.0% of water the structure became highly porous.

The amount of pores formed in the process of non solvent addition increased the permeability coefficient from $0.073 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (0% water) to $3.130 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (4.0% water) The addition of PCL-T to the films increased this parameter from $0.073 \times 10^{-5} \text{ cm s}^{-1}$ (0% PCL-T) to 2.460×10^{-5} (40% PCL-T) (dense CA films) for salicylic acid. The naproxen presented permeation profiles similar to salicylic acid.

When the Higuchi equation was applied the correlation coefficients (R^2) found was satisfactory, suggesting that the release mechanism is controlled mainly by diffusion. Applying the power law equation then values found suggested an anomalous or non Fickian mechanism characterized by the overlapping of the diffusion and erosion processes. The permeation values suggest that water and PCL-T addition are important factors in controlling drug diffusion through CA films.

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Desde a utilização do primeiro sistema de liberação controlada por volta de 1960, o estudo desses sistemas tanto para a liberação controlada de fármacos, como de outras substâncias cresceu intensamente. O interesse de pesquisadores tem sido cada vez mais abrangente, envolvendo as mais diversas áreas, como: farmacêutica, alimentícia, veterinária, agroindustrial, cosmética, etc.

Entre as mais diversas áreas de aplicação, a indústria farmacêutica tem experimentado um grande avanço no desenvolvimento de sistemas de administração de fármacos. Entre as principais, em relação à administração convencional (administração oral), destacam-se a possibilidade do agente ativo estar disponível especificamente para o sítio de ação, taxas de liberação e duração adequadas para produzir o efeito desejado, diminuição do número de doses diárias, diminuição de efeitos colaterais e proteção do fármaco de eventual degradação nos fluidos biológicos.¹

Em geral, o objetivo dos sistemas de liberação controlada de fármacos é obter um perfil de liberação que minimize os efeitos tóxicos, promovendo o efeito terapêutico deste, por meio do alcance de quantidades adequadas e permanência no sítio de ação desejado. Na Figura 1 são comparados os perfis farmacocinéticos associados com a convencional (A) e de sistemas de liberação controlada (B). Na administração de fármacos convencionais o fármaco é administrado várias vezes ao dia, conduzindo ao aparecimento de picos plasmáticos, podendo atingir níveis tóxicos ou ainda períodos de baixa atividade insuficiente para a ação desejada. Num sistema de liberação controlada, após administração o fármaco é liberado controladamente mantendo a concentração sanguínea constante na faixa terapêutica por longo período de tempo.²

Dependendo da formulação e da aplicação, este tempo pode ser de 24 horas p. ex: Procardia XL ou 1 mês p. ex: Lupron Depot ou ainda 5 anos p. ex: Norplant.³

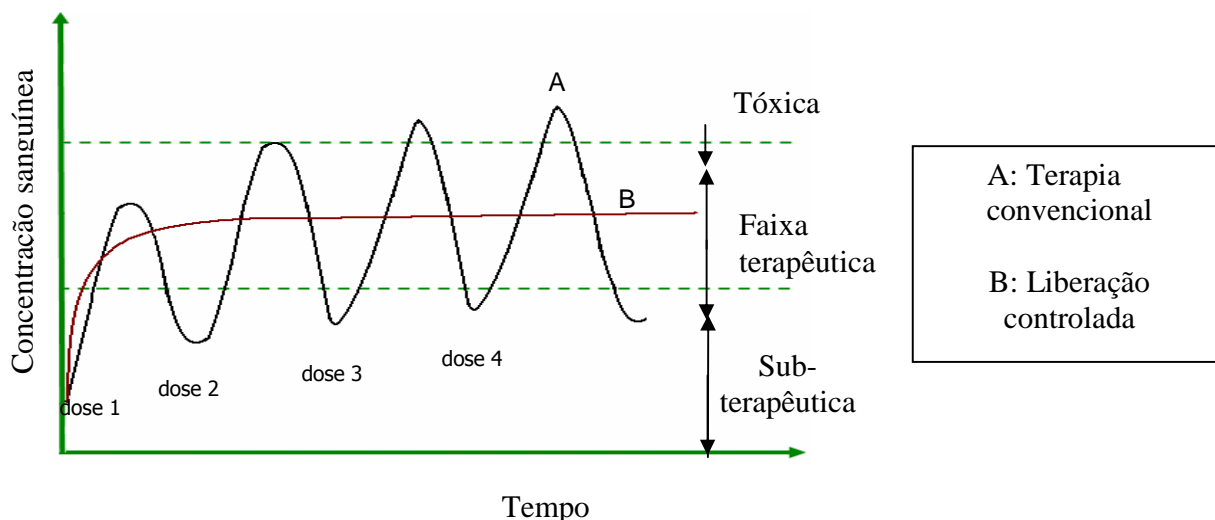


Figura 1: Curvas de concentração plasmática versus tempo após administração de fármacos (A) convencionais e (B) de liberação controlada.

Em relação aos materiais poliméricos, estes têm sido utilizados para aplicações médicas no campo de implantes e de cirurgias desde a década de 50. Por outro lado, o uso de materiais poliméricos em dispositivos de liberação controlada tem experimentado um grande aumento nas últimas décadas. Entre os polímeros, os de características biodegradáveis têm sido aplicados, tanto em sistemas de liberação controlada de fármacos como em dispositivos para reparar fraturas, reconstrução de ligamentos, limpezas cirúrgicas, reparos dentários, válvulas artificiais do coração, lentes de contato e regeneração de órgãos.⁴

Desde o estudo de Folkman e Long em 1964 em que moléculas de fármacos hidrofóbicos, pequenos em tamanho, difundiam através das paredes dos tubos de silicone em uma taxa controlada, os polímeros têm sido colocados em uma posição de destaque na fabricação de sistemas de liberação controlada. Em comparação com outras classes de materiais (metais, cerâmicas), os polímeros oferecem vantagens devido às suas propriedades químicas e físicas, assim como biodegradabilidade e biocompatibilidades.⁴

Os sistemas de liberação controlada de fármacos podem ser apresentados nas formas de micro e nanopartículas, géis, soluções, suspensões, comprimidos, cápsulas, filmes e membranas, etc.

Grande atenção tem sido dada a filmes poliméricos que são utilizados no revestimento de comprimidos de ação controlada ou prolongada, em sistemas osmóticos e em sistemas transdérmicos. Sendo este último o sistema de estudos para elaboração deste trabalho.^{5,6}

CAPITULO 2 - OBJETIVOS

2.1 – Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral a preparação e caracterização de filmes de acetato de celulose (AC) contendo diferentes quantidades de poli (Caprolactona-Triol) (PCL-T) para aplicação como sistemas de liberação controlada de fármacos do tipo reservatório e matricial.

2.2 – Objetivos específicos

- ✓ Preparar filmes de AC e AC/PCL-T densos pelo método de evaporação do solvente e com diferentes graus de porosidade pela adição de água;
- ✓ Caracterizar morfologicamente os filmes formados, através de microscopia eletrônica de varredura;
- ✓ Caracterizar as propriedades térmicas dos filmes utilizando técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termomecânica (TMA);
- ✓ Determinar o grau de intumescimento e perda de massa dos filmes;
- ✓ Determinar o coeficiente de permeação dos fármacos ácido salicílico e naproxeno em filmes de AC/PCL-T preparados na presença e ausência de água;
- ✓ Avaliar a influência da água no mecanismo de liberação do ácido salicílico previamente incorporado nos filmes de AC;
- ✓ Correlacionar o coeficiente de permeação com a porosidade dos filmes e com a estrutura dos fármacos;
- ✓ Avaliar o mecanismo de liberação através dos modelos matemáticos de Higuchi e da lei de potência propostos.

CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA

3.1 – Polímeros na Liberação de Fármacos

Em termos dos sistemas de liberação controlada de fármacos com base em materiais poliméricos (descoberto por volta de 1960), muitos desses sistemas têm sido utilizados para uso clínico, incluindo reservatórios de liberação de esteróides para contraceptivos (Norplant[®] e Progestasert[®]), dispositivo de liberação de pilocarpina para terapia do glaucoma (Ocusert[®]), entre outros.⁷

Em geral materiais poliméricos têm sido aplicados principalmente em áreas como a médica, agrícola e principalmente em embalagens para produtos. Devido a sua importância, a aplicação em dispositivos médicos tem se desenvolvido intensamente nas últimas décadas. As aplicações incluem a engenharia de tecidos, implante de dispositivos médicos e órgãos artificiais, próteses, oftalmologia, odontologia, reparo ósseo etc.⁸

Os biopolímeros são freqüentemente utilizados em sistemas de liberação de fármacos em função da sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. Uns grandes números de polímeros são potencialmente utilizados para esse propósito, independentemente da sua natureza: naturais ou sintéticos. Em função de algumas limitações das formas farmacêuticas convencionais ou das formas de liberação convencionais, esses polímeros têm sido utilizados por possibilitar uma liberação lenta e gradual do princípio ativo, como também podendo direcioná-lo para alvos específicos do organismo. Por outro lado os polímeros, principalmente os biodegradáveis, podem ser aplicados na preparação micropartículas, nanopartículas, materiais de revestimento para comprimidos ou cápsulas e sistemas transdérmicos.^{8,9}

Diferentemente dos polímeros biodegradáveis e biocompatíveis que podem ser assimilados pelo organismo, os polímeros sintéticos (não-biodegradáveis) como os derivados de celulose, silicones, polímeros acrílicos, polivinilpirrolidona e copolímeros dos óxidos de etileno e propileno, também utilizados e que apresentam uma taxa de liberação relativamente constante, geralmente necessitam ser removidos, o que requer processos cirúrgicos. A preparação de sistemas biodegradáveis requer o controle de um grande número de variáveis já que a cinética de degradação do polímero *in vivo*

deve permanecer constante para que seja obtida uma liberação controlada do princípio ativo ou fármaco.^{10,11}

Polímeros biodegradáveis, sintéticos ou naturais, podem ser degradados em produtos biocompatíveis através da hidrólise química ou enzimática. Como descrito acima, estas características possibilitam seu uso para implantes, sem necessidade de subsequente remoção por operações cirúrgicas. Fármacos formulados nestes sistemas podem ser liberados de maneira controlada, para que a concentração do fármaco no sítio alvo seja mantida em níveis terapêuticos. Por outro lado, a taxa de liberação de fármacos a partir de sistemas de liberação poliméricos depende de inúmeros fatores, como a cinética de biodegradação,¹⁰⁻¹² propriedades físico – químicas dos polímeros e fármacos,^{13,14} compatibilidade termodinâmica entre os polímeros e fármacos¹⁵, e ainda a forma dos dispositivos de liberação.¹⁶⁻¹⁹

Os polímeros utilizados em aplicações biomédicas são conhecidos como biopolímeros e se dividem em:²⁰

- **Naturais:** são sempre biodegradáveis como, por exemplo, o colágeno, a albumina, derivados de celulose, dextrana e alginato, e a quitosana e seus derivados. Por exemplo, a quitosana enxertada com poli (ácido acrílico), formando um copolímero, foi utilizada na preparação de nanoesferas para se estudar a liberação controlada em função do tempo, utilizando-se eosina, um corante solúvel em água, como marcador^{21,22}

- **Sintéticos:**
 - ⇒ **Não-biodegradáveis:** polietileno, polipropileno, fluoropolímeros, poliamidas, poliacrilatos, poliésteres termoplásticos e polímeros de engenharia.
 - ⇒ **Biodegradáveis:** poli (ácido láctico), poli (ácido glicólico) e seus copolímeros, poli (caprolactona), poli (dioxanona), polianidridos, poliamino ácidos, e alguns policarbonatos e poliuretanos.²³⁻²⁵

3.2 - Filmes poliméricos

Filmes ou membranas poliméricas têm sido desenvolvidos para diferentes aplicações industriais como microfiltração, ultrafiltração, osmose reversa e separação de gases. Cada tipo de aplicação depende de condições específicas do material e estrutura do filme, por exemplo, a porosidade é um fator importante em inúmeras aplicações.

Diferentes processos podem ser utilizados na preparação de filmes poliméricos porosos. Por outro lado, a morfologia final dos filmes obtidos varia com as propriedades dos materiais e condições do processo de obtenção.²⁶

Filmes porosos ou membranas são geralmente preparados pelo método de separação de fase controlada de soluções poliméricas envolvendo uma com alta concentração do polímero e outra com baixa concentração. A fase concentrada solidifica continuamente depois da separação de fase, formando o filme poroso. A separação de fase pode ser induzida principalmente por evaporação do solvente (o processo dry-cast), imersão em um não-solvente (o processo wet-cast) e separação de fase induzida termicamente.

Durante o processo de evaporação do solvente, uma mistura de três componentes consistindo de um polímero, um solvente volátil e um não-solvente menos volátil são utilizados. Com o início da evaporação do solvente ocorre à separação de fase, produzindo uma fase rica em polímero que corresponde a estrutura rígida do filme e uma fase pobre em polímero responsável pela formação de poros.²⁶

A adição de componentes orgânicos ou inorgânicos como um terceiro componente para a solução tem sido uma das técnicas usadas na preparação de filmes porosos. Aditivos como, metil celulose, glicerina, poli (vinil pirrolidona) (PVP), PEG, água, LiCl e ZnCl₂, etc., tem sido caracterizados como agentes formadores de poros tendo a função específica de aumentar a porosidade dos filmes, aumentando em consequência, a permeabilidade de princípios ativos.²⁷

Jeong-Hoon Kim e colaboradores (1998) investigaram o efeito de PEG como formador de poros na estrutura de membranas, avaliando as propriedades de permeação ligados com as mudanças cinéticas e termodinâmicas no processo de

inversão de fases. As membranas foram preparadas usando solução de polisulfona (PSf)/N-metil-2-pirrolidona (NMP)/polietileno glicol (PEG) e água como coagulante.²⁸ O método de separação de fases foi aplicado na preparação de filmes porosos de etilcelulose (EC) usando água como não solvente. Os autores mostraram que os perfis de permeação eram modulados pela adição de diferentes quantidades de água. Recente Méier e colaboradores (2004) estudaram a influência de diferentes quantidades de água formando poros nos filmes de acetato de celulose (AC), mostrando que o perfil de permeação do paracetamol é dependente da quantidade de água adicionada ao sistema.^{29, 30}

3.3 - Plastificantes

Vários fatores podem alterar o perfil de permeação de agentes ativos e estas mudanças geralmente são devidas à alteração da morfologia das matrizes poliméricas por plastificantes ou agentes formadores de poros.

Quando adicionados a polímeros, os plastificantes podem reduzir as interações entre as cadeias poliméricas, diminuindo as temperaturas de transição vítrea e de fusão, reduzir a fragilidade, aumentar a flexibilidade e a resistência ao impacto do polímero.^{31, 32}

Com a incorporação do plastificante, menos energia é requerida para aumentar a mobilidade das cadeias poliméricas e portanto os polímeros tornam-se capazes de fluir em temperaturas abaixo de sua temperatura de decomposição. Especificamente com relação a sistemas de liberação controlada de farmacos, os plastificantes atuam tanto como formadores de poros (mudança na morfologia) como no aumento da mobilidade das cadeias poliméricas, favorecendo os processos de liberação ou permeação. Por outro lado, embora muitos plastificantes sejam utilizados na indústria química, poucos são os aprovados para aplicações farmacêuticas devido as possíveis restrições com relação a saúde humana.

Outros pesquisadores têm estudado a influência de preservativos, surfactantes e fármacos como plastificantes de proteínas e polímeros.³³

Wu e colaboradores (1999) investigaram a influência do metilparabeno, ibuprofeno, maleato de cloroferinamina e teofilina nas propriedades mecânicas e

térmicas dos filmes de Eudragit[®] RS 30 D. Os resultados mostraram que a temperatura de transição vítrea do Eudragit[®] RS 30 D diminuiu com o aumento da quantidade de metilparabeno, ibuprofeno e maleato de clorofeniramina no filme. Já a teofilina não exerceu influência nas propriedades térmicas do polímero.³⁴

Vários trabalhos na literatura mostram o uso de plastificantes e sua influência nas propriedades mecânicas, térmicas dos polímeros e modificação no perfil de permeação de agentes ativos.

Wang e colaboradores (2002) estudaram filmes de acetato de celulose utilizando diferentes quantidades de PEG como plastificante e formador de poros, observando que com o aumento de PEG nos filmes, ocorre aumento na porosidade aumentando por consequência, a liberação da escopolamina.³⁵

Rao e Diwan (1996) utilizaram DBF, PEG 600 e PG como plastificante para filmes de acetato de celulose e observaram que filmes com PEG 600 mostraram alta permeabilidade para os fármacos cloridrato de diltiazem e indometacina. A ordem de permeabilidade para os filmes plastificados foi PEG 600 > PG > DBF.³⁶

Arthanareeswaran e colaboradores (2004) estudaram a influência de PEG 600 em membranas de acetato de celulose. Os autores observaram que a quantidade e tamanho dos poros influenciaram a permeação de proteínas e as propriedades térmicas, especialmente a estabilidade térmica das membranas.³⁷

Keely e colaboradores (1995) estudaram através de ressonância magnética de ¹H e ¹³C os efeitos de água e dietil ftalato (DEP) como plastificante em filmes de acetato de celulose. Os autores mostraram que a adição de água e DEP alteraram dramaticamente as propriedades do polímero.³⁸

3.4 - Sistemas de liberação controlada (SLC)

Até pouco tempo, a forma mais comum de administrar um medicamento tem sido a via oral, com a vantagem de fácil administração, mas com a inconveniência de é conferir baixa biodisponibilidade ao fármaco, devido ao metabolismo hepático (primeira passagem pelo fígado) e a tendência de produzir rapidamente picos tóxicos ou ineficientes, necessitando de uma alta ou freqüente dosagem, que pode ser ambas caras ou inconvenientes.^{39,40} Na tentativa de contornar estas dificuldades foram desenvolvidos novos sistemas de liberação de fármacos, que buscam a melhor eficácia terapêutica e segurança da administração de medicamentos (em um alvo específico), reduzindo o número de doses.⁴¹

O princípio básico desse sistema é a utilização de compostos biodegradáveis que quando em contato com o meio biológico ou através da ação de fatores como: pH, temperatura, ação enzimática, etc., sejam liberados lentamente no organismo. Sistemas deste tipo têm sido usados para administrar fármacos oralmente (p.ex. microesferas resistentes ao ambiente estomacal e a ação de enzimas), por inalação, através da pele (tal como os adesivos) ou, ainda, por injeções sem agulha (jato de pó), que utiliza tecnologia semelhante às impressoras jato-de-tinta.⁴²

Estes sistemas são essenciais p.ex., para a liberação de peptídeos e proteínas para seu sitio de ação, sem a ocorrência de mudanças biológicas significativas. Um dos sistemas freqüentemente utilizados são os sistemas transdérmicos, onde o transporte do fármaco para o organismo ocorre através da pele. Os SLC podem ser classificados de acordo com o mecanismo que controla a liberação do agente terapêutico como mostrado na Tabela 1. A escolha de um sistema para uma aplicação particular depende de vários fatores, incluindo custo, a natureza do agente ativo, o nível de carga requerida para o dispositivo, o ambiente de uso o nível de biodegradabilidade necessária e ainda a velocidade de liberação específica requerida para uma determinada aplicação.⁴³

Tabela 1: Sistemas e mecanismos que controlam a liberação de fármacos

Tipo de sistema	Mecanismo de controle da liberação
Controlado por difusão	
Sistema reservatório	Difusão através de membrana ou filme poroso
Sistema matricial	Difusão da matriz polimérica
Controlado por penetração de água	
Sistema osmótico	Transporte osmótico de água através de membranas semipermeáveis
Sistemas por intumescimento	Penetração de água no polímero no estado vítreo
Controlado quimicamente	
Sistema monolítico	Qualquer erosão do polímero puro (erosão de superfície) ou combinação de erosão e difusão.
Sistema de cadeia pendente	Combinação de hidrólise de grupos pendentes e difusão de polímeros volumosos
Sistemas regulados	
Magnético ou ultrassom	Aplicação externa de campo magnético ou dispositivo de ultrassom
Químico	Uso de desorção (liberação do agente ativo) competitiva ou reações enzimáticas.

São três os principais mecanismos pelo qual o agente ativo pode ser liberado em um sistema polimérico: difusão, erosão e intumescimento. A difusão ocorre preferencialmente entre as regiões amorfas da matriz polimérica, onde as cadeias estão mais desordenadas e o volume livre entre as cadeias é maior.

A Figura 2 ilustra as diferentes maneiras de liberar um fármaco de forma controlada. Na Figura 2a está representado o sistema reservatório onde a liberação ocorre pela dissolução e posterior difusão do fármaco através da parede polimérica. Na Figura 2b o sistema é matricial, no qual a liberação é controlada por difusão e tem

como vantagens a simplicidade na produção e maior segurança em relação ao sistema reservatório. Na Figura 2c é mostrado o modo de liberação controlado por erosão. Neste caso, o polímero pode sofrer degradação, como por exemplo, a hidrólise promovida por enzimas, permitindo a entrada do solvente e posterior liberação do fármaco. A figura 2d representa o modo de liberação controlado por intumescimento, onde o solvente, como água ou fluido biológico, entra em contato com o sistema polimérico, resultando na relaxação das cadeias poliméricas com expansão do volume, permitindo a difusão do fármaco inicialmente incorporado.⁴³

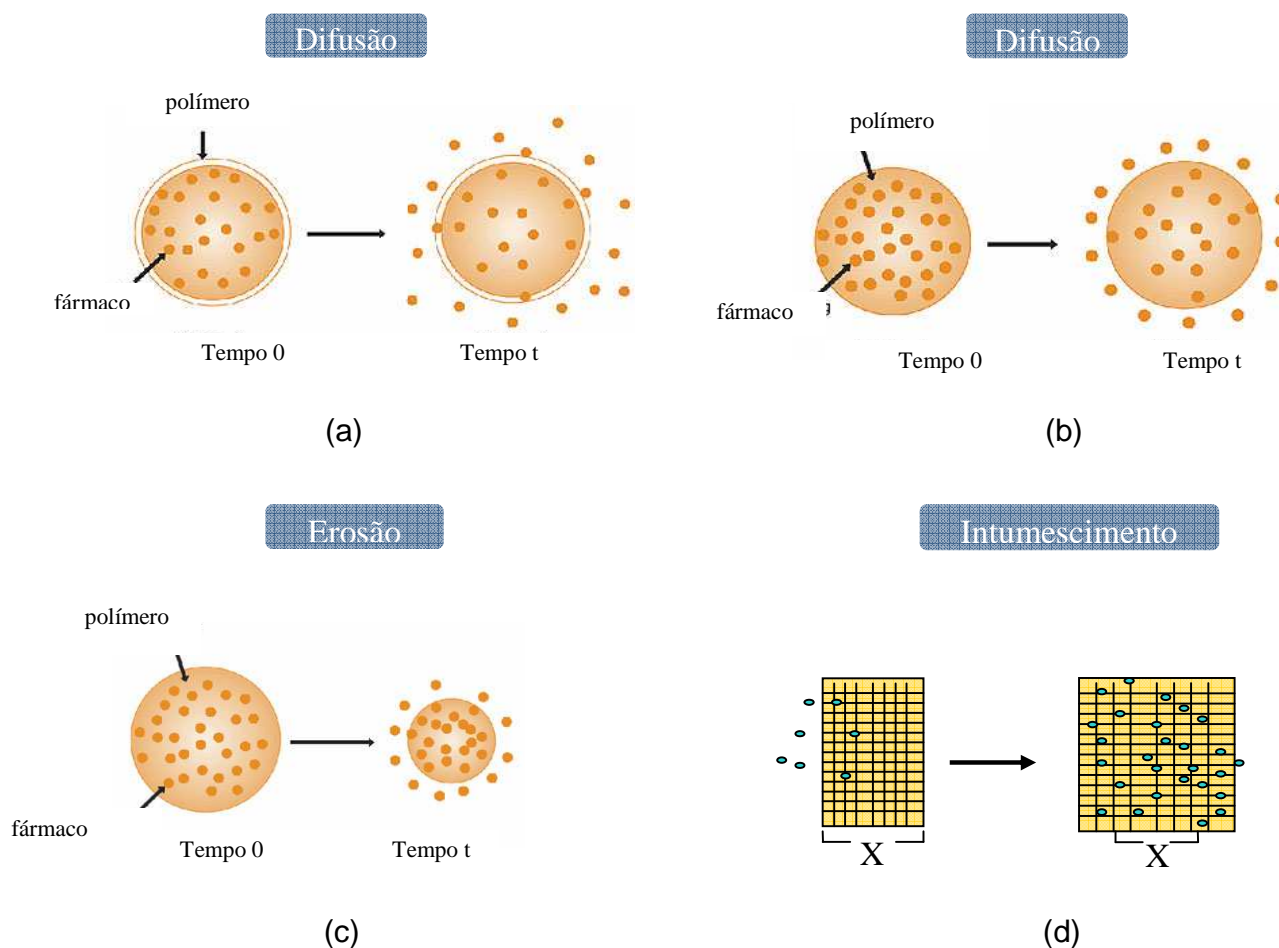


Figura 2: Mecanismos de liberação do fármaco: (a) difusão a partir de um sistema reservatório; (b) difusão a partir de um sistema matricial; (c) difusão controlada por erosão da matriz polimérica; (d) intumescimento da matriz polimérica.

3.5 – Fatores que contribuem para a difusão

A difusão depende do volume livre do polímero e da mobilidade das cadeias poliméricas. A mobilidade das cadeias é afetada pela extensão de insaturações, grau de ligação cruzada, grau de cristalinidade e natureza dos substituintes. A temperatura de transição vítrea de polímeros tem uma profunda influência na difusão. Polímeros com baixa temperatura de transição vítrea possuem grande mobilidade das cadeias e, portanto terão alta difusividade.⁴⁴

A adição de plastificantes nos polímeros resulta em um aumento na mobilidade das cadeias e usualmente em um aumento no transporte do princípio ativo (ex. fármaco).

O tamanho e a forma das moléculas do princípio ativo influenciará a taxa de transporte na matriz polimérica. A diminuição na difusividade com o aumento do tamanho da molécula tem sido relatada por muitos pesquisadores. Geralmente, efeitos na forma e tamanho são muito mais marcantes em polímeros vítreos do que nos polímeros borrachosos (macios ou flexíveis).⁴⁴

3.6 – Sistemas controlados por difusão

Esses sistemas podem ser subdivididos em duas categorias: dispositivos monolíticos e dispositivos controlados por membranas. O mecanismo de liberação do fármaco nesses dois tipos de dispositivos é fundamentalmente diferente.

3.6.1 – Sistema matricial (Monolítico)

Em um dispositivo monolítico o material (fármaco) é distribuído na matriz polimérica na forma de solução, suspensão ou sólido disperso e a liberação é controlada por difusão. A difusão pode ocorrer em uma escala macroscópica, através de poros na matriz do polímero, ou em um nível molecular, pela passagem entre as cadeias poliméricas. A solubilidade de um fármaco e sua taxa de dissolução pode influenciar significativamente a cinética de liberação do fármaco. Se o fármaco presente na matriz está abaixo de sua solubilidade limite, este é disperso.

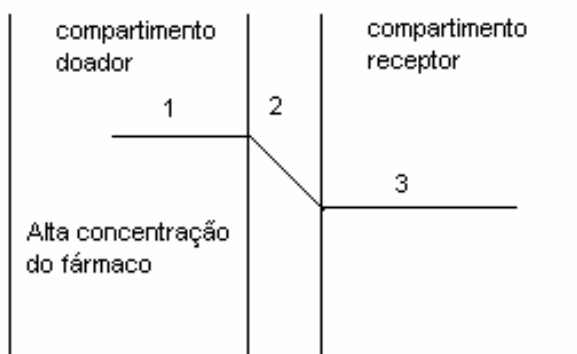
Os sistemas monolíticos (figura 2b) têm sido muito estudados nos últimos anos no desenvolvimento de matrizes implantáveis biodegradáveis, contendo fármacos antineoplásicos, agonistas hormonais, antiinflamatórios não esteroidais, contraceptivos entre outros.^{45,46}

3.6.2 – Sistema reservatório

O dispositivo reservatório (figura 2a) é um outro exemplo de sistema de liberação controlada, onde o fármaco é encapsulado ou está presente como um núcleo dentro de um filme polimérico ou membrana. A difusão ocorre através da membrana que controla o movimento do fármaco ou solvente entre os dois compartimentos. Tanto a permeabilidade do fármaco e do solvente através da membrana quanto a geometria do dispositivo determina a taxa de difusão de moléculas através da membrana.⁴⁷

As características de liberação de dispositivos reservatórios, em que o transporte do fármaco é feito por um mecanismo difusão envolvem a segunda lei de Fick (condições de estado estacionário, fluxo dependente da concentração) para as condições limites válidas. Quando o dispositivo contém fármaco dissolvido, a taxa de liberação diminui exponencialmente com o tempo, ou seja, ocorre uma liberação de primeira ordem. Por outro lado, se o agente ativo está em uma suspensão saturada, a força de movimento para liberação é mantida constante (ordem zero) até que o dispositivo não esteja mais saturado. Alternativamente, a cinética de liberação pode ser controlada por desorção, e como função da raiz quadrada do tempo.

Um esquema de um sistema reservatório é mostrado na Figura 4, onde estão representados os compartimentos doador e receptor e filme ou membrana.⁴⁸



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

Figura 3: Modelo esquemático de uma membrana no sistema de liberação reservatório.

3.7 – Cinética de Liberação de Fármacos

Diversos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos para descrever a liberação de fármacos a partir de dispositivos farmacêuticos. A maior vantagem desses modelos é na elucidação dos mecanismos de transporte de massa e a possibilidade para prever o efeito do formato dos dispositivos (forma, tamanho e composição), na taxa de liberação do fármaco liberado, facilitando assim o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. São considerados para este fim modelos empíricos simples ou semi-empíricos como a equação clássica de Higuchi e a lei das potências, assim como as demais teorias mecanísticas complexas que consideram processos de difusão, intumescimento e dissolução simultaneamente.

3.7.1 – 1ª Lei de Fick

O transporte de pequenas moléculas através das membranas ou filmes poliméricos ocorre devido ao movimento molecular randômico de moléculas individuais. O processo de transporte tende lentamente a igualar as diferentes concentrações ou o potencial químico das fases separadas pela membrana.

Este processo pode ser descrito em termos da primeira lei de difusão de Fick, sendo que o fluxo J , na direção de fluxo, é proporcional ao gradiente de concentração ($\partial c/\partial x$) (Equações 1 e 2), onde D é o coeficiente de difusão. As equações 1 e 2 podem ser aplicadas para descrever a difusão no estado estacionário, isto é, quando a concentração não varia com o tempo.

Neste caso, o fluxo de difusão é constante e o coeficiente de difusão é independente da concentração. Então a equação 2 pode ser integrada obtendo-se a equação 3

$$J = dM / S dt \quad 1$$

ou

$$J = - D (\partial c/\partial x) \quad 2$$

Onde D é o coeficiente de difusão. As equações 1 e 2 se aplicam para a difusão no estado estacionário, isto é, quando a concentração não varia com o tempo.

No estado estacionário, o fluxo de difusão é constante e o coeficiente de difusão é independente da concentração. Então a eq. 2 pode ser integrada para dar

$$J = D (C_1 - C_2)/h \quad 3$$

onde h é a espessura da membrana.

As concentrações C_1 e C_2 na membrana não são conhecidas, porém estas podem ser substituídas pelo coeficiente de partição (k) multiplicado pela concentração C_d no lado doador ou C_r no lado receptor nas equações 4 e 5:

$$K = C_1/C_d = C_2/C_r \quad 4$$

$$dM/dt = DSK(C_d - C_r)/h \quad 5$$

Considerando as condições sink no compartimento receptor, que é a condição que evita que o sistema de difusão entre em equilíbrio, uma vez que as concentrações do agente ativo tendem a se igualar no lado doador e receptor da célula depois de um certo tempo de difusão e neste caso $C_r \approx 0$, equação 5 pode ser simplificada para:

$$dM/dt = PSC_d \quad 6$$

em que

$$P = DK/h \quad 7$$

onde P é conhecido como coeficiente de permeação (cm/s).

Em muitos casos, não é possível determinar D, K ou h independentemente e, portanto, calcular P. Este pode ser obtido a partir do coeficiente angular da relação linear de Q (quantidade de matéria difundida por unidade de área M/S) versus t (equação 8).⁴⁹

$$Q = P C_d t \quad 8$$

3.7.2 – Modelo de Higuchi

Higuchi, em 1961, desenvolveu talvez a mais importante e utilizada equação matemática para descrever a taxa de liberação de fármacos. Inicialmente válida unicamente para sistemas planares, esta foi mais tarde modificada e estendida para considerar diferentes geometrias e características da matriz, incluindo estruturas porosas.⁴⁹ A equação básica do modelo de Higuchi é:

$$M_t/M_{inf} = (D(2C_0 - C_s) C_s t)^{1/2} \text{ para } C_0 > C_s \quad 9$$

onde M_t é a quantidade absoluta de fármaco liberado por área no tempo t, M_{inf} é a quantidade de fármaco liberado no tempo infinito, D é a difusividade do fármaco

através da matriz polimérica e C_0 e C_s são respectivamente, a concentração saturada do fármaco e a solubilidade do fármaco no polímero.

Assumindo que $C_0 \gg C_s$ e considerando que C_0 , C_s e D são constantes, a equação 9 pode ser expressa como:

$$M_t/M_{inf} = K t^{1/2}, \quad 10$$

onde K é uma constante refletindo as características do sistema. Assim, a fração do fármaco liberado é proporcional a raiz quadrada do tempo.

Uma importante vantagem dessa equação é a sua simplicidade, embora algumas condições devam ser consideradas: i) a concentração do fármaco inicial no sistema tem que ser muito maior do que a solubilidade do fármaco; ii) a análise matemática é baseada na difusão uni-dimensional; iii) o fármaco em suspensão tem que estar em um estado fino para que as partículas sejam menores em diâmetro do que a espessura do sistema; iv) o intumescimento ou dissolução do polímero devem ser desprezíveis; v) a difusividade do fármaco deve ser constante; vi) as condições sink devem ser mantidas.

A equação matemática representa a superposição de vários efeitos, como intumescimento, transição das macromoléculas do estado vítreo para o borrachoso, dissolução de polímeros, difusão de fármacos, etc. A proporcionalidade entre a fração do fármaco liberado e a raiz quadrada do tempo podem ser derivadas de uma solução exata da segunda lei de Fick de difusão para filmes finos de espessura δ sob perfeitas condições sink, concentração inicial do fármaco uniforme com $C_0 < C_s$ (soluções monolíticas) e assumindo difusividades constantes:

$$M_t/M_{inf} = 4(Dt/\delta^2)^{1/2} \quad 11$$

Uma aproximação suficientemente adequada da eq. 3 para $M_t/M_{inf} < 0,60$ é :

$$M_t/M_{inf} = k' t^{1/2} \quad 12$$

onde k' é uma constante.

Portanto, uma proporcionalidade entre a fração do fármaco liberado e a raiz quadrada do tempo pode assim ser baseada nestas condições que são substancialmente diferentes das estudadas por Higuchi para a derivação de sua equação clássica (solução monolítica versus dispersão monolítica). No entanto, ambos os casos consideram que a proporcionalidade entre a quantidade acumulada do fármaco liberado e a raiz quadrada do tempo é um indicador para um mecanismo de liberação controlado por difusão.^{50,51}

3.7.3 - Lei de potências

Outra equação semi-empírica utilizada para descrever a liberação de fármacos de sistemas poliméricos é conhecida como lei das potências (eq. 13):

$$M_t/M_{inf} = kt^n$$

13

Onde M_t e M_{inf} são as quantidades acumuladas do fármaco liberado no tempo t e no tempo infinito, respectivamente, k é uma constante associada com as características estruturais e geométrica dos dispositivos e n é o expoente que define o mecanismo de liberação.

Pode se observar que as equações de Higuchi e da segunda lei de Fick são casos especiais da lei de potências onde $n=0,5$.

A lei de potências pode ser considerada como uma generalização da superposição de dois mecanismos aparentemente independentes de transporte de fármacos: difusão Fickiana e um transporte caso-II, descrito em muitos casos de intumescimento dinâmico e liberação de fármacos de polímeros vítreos). Quando o valor de n for igual a unidade, a taxa de liberação do fármaco é independente do tempo, correspondendo a uma cinética de ordem zero, também conhecida como transporte caso-II. Neste caso a liberação do fármaco é controlada pelo intumescimento do filme.

Quando n for igual a 0,5 o mecanismo de liberação do fármaco é controlado por difusão. Valores de n entre 0,5 e 1,0 podem ser considerados como um indicador para

a superposição de ambos os fenômenos (transporte anômalo). Valores extremos do expoente n (0,5 e 1,0), são válidos somente para filmes. Para esferas e cilindros os valores são diferentes como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2: Expoente n da lei de potência e mecanismos de liberação de fármacos de diferentes geometrias ^{50, 52}

Expoente n			Mecanismo de liberação de fármacos
Filmes	Cilindros	Esferas	
0,5	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,0	0,89	0,85	Transporte caso-II

3.8 – Sistemas transdérmicos

Os sistemas de liberação transdérmicos promovem à passagem de quantidades terapêuticas de fármacos através da pele, com o objetivo de atingir a corrente sanguínea e exercer efeitos sistêmicos. O primeiro sistema terapêutico transdérmico a ser comercializado baseava-se na liberação de escopolamina durante 72 horas para profilaxia ou tratamento de contração induzida por náuseas, com o nome comercial de transderm-Scop[®], da Ciba. Outros sistemas bem comercializados foram os denominados Deponit[®], Nitrodisc[®], Nitro-Dur[®] e Transderm-Nitro[®]. Utilizando a nitroglicerina como fármaco para o tratamento diário de *angina pectoris*. Ainda, é conhecido o sistema transdérmico de liberação de clonidina (Catapress-TTS), para tratamento da hipertensão. ^{2, 52, 53}

Entre as vantagens dos sistemas de liberação transdérmicos estão incluídas as seguintes: ²

- Evitam os problemas relacionados à absorção gastrointestinal como pH, atividade enzimática e interação do fármaco com alimentos, bebidas ou outros fármacos administrados oralmente;

- Substituem a administração oral quando essa é inadequada, como nos casos de vômitos e diarreia;
- São eficazes em menores doses diárias totais graças a contínua permeação do fármaco e por não sofrerem o efeito de primeira passagem pelo fígado;
- A atividade do fármaco com meia-vida curta é ampliada, devido à liberação controlada proporcionada pelo reservatório de fármaco do sistema;
- Oferecem menores risco de superdosagem ou subdosagem como resultado da liberação prolongada e pré-programada à taxa terapêutica desejada;
- A terapia pode ser interrompida de modo rápido por meio da remoção do sistema aplicado sobre a superfície da pele.

No entanto, a via transdérmica de absorção de fármacos não pode ser utilizada por muitas substâncias, devido aos limites naturais a entrada do fármaco, impostos pela impermeabilidade da pele.

Nos sistemas de liberação transdérmica uma membrana é usado para controlar a taxa de liberação do fármaco. Geralmente, são dispositivos reservatórios e matriciais, conforme citado em capítulos anteriores. Muitos estudos têm sido realizados no campo dos sistemas transdérmicos, com o objetivo também de melhorar a adesividade na pele por combinação de diferentes polímeros ou por derivatização dos polímeros. Um exemplo de combinação de polímeros é a obtenção de uma matriz à base de polimetilmetacrilato (PMMA) com adesividade 40 vezes maior devido à adição de poli (vinil pirrolidona) (PVP). O sistema pode ser removido facilmente da pele e aplicado repetidas vezes no mesmo local.⁵³

3.9 - Acetato de celulose e poli (caprolactona triol) (PCL-T)

A celulose, um dos mais importantes polímeros derivados de plantas, tem sido extensivamente utilizada em aplicações como membranas semipermeáveis para processos de separação, filmes e fibras para aplicações biomédicas, preparação de filmes com porosidade controlada, entre outras. Ainda que quimicamente simples, a celulose é um polímero estruturalmente complexo e necessita de diferentes enzimas para sua completa degradação. A modificação química da celulose afeta sua

biodegradabilidade, sendo que o acetato de celulose, o principal derivado, tem sido extensivamente estudado. O acetato de celulose pode apresentar diferentes graus de acetilação (GS) afetando dessa forma as propriedades térmicas, solubilidade e biodegradabilidade. O acetato de celulose é derivado de celulose semi-cristalina com T_g e T_m em torno de 190 °C e 225 °C, respectivamente.⁵⁴

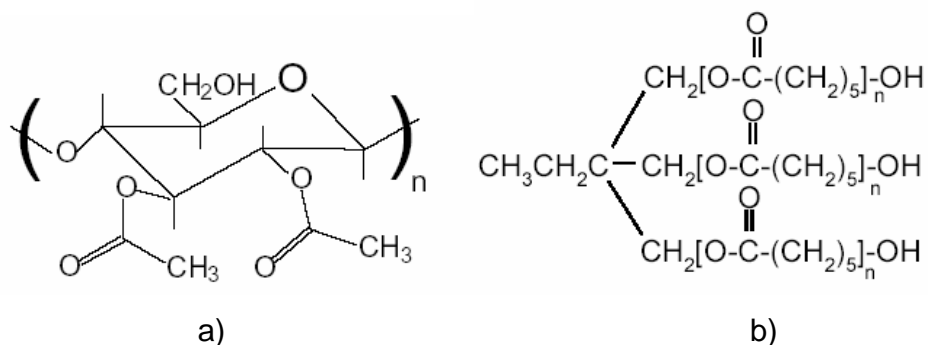


Figura 4: Estrutura da unidade monomérica do acetato de celulose (a) e estrutura da poli (caprolactona triol) (b).

Os grupos acetila de AC são hidrofóbicos enquanto os grupos hidroxilas podem formar ligações de hidrogênio com água, formando os sítios hidrofílicos da membrana.

A poli (Caprolactona Triol) (PCL-T) é um polímero biodegradável de baixa massa molar, semelhante a poli (ε-caprolactona), entretanto com massa molar inferior, e com grupos hidroxilas terminais que conferem um caráter menos hidrofóbico. A sua alta biodegradabilidade facilita a aplicação na área farmacêutica, principalmente como plastificante.^{55 - 57}

CAPITULO 4 – MATERIAIS E MÉTODOS EXPERIMENTAIS

O acetato de celulose (AC) contendo 40% de grupos acetato, foi adquirido da *Fluka*. A poli (caprolactona triol) (PCL-T) com massa molar de 300 g/mol, foi obtida da *Acros Organics*, enquanto a acetona obtida da nuclear. Os fármacos, ácido salicílico e naproxeno foram provenientes da Henrifarma.

Ácido salicílico (C₇H₆O₃)

O ácido salicílico (figura 5) é definido como um beta-hidróxiácido com propriedades queratolíticas (esfoliantes) e antimicrobianas. Apresenta-se na forma de cristais brancos, geralmente em forma de agulhas finas, ou pó esponjoso branco e cristalino; é inodoro, com ponto de fusão em 158 - 161 °C. Sua solubilidade é de 1 g em 460 mL de água, em 3 mL de álcool, 45 mL de clorofórmio e menos de 1 mL de acetona.

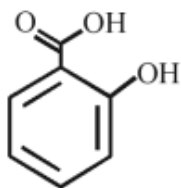


Figura 5: Estrutura química do ácido salicílico.

Naproxeno (C₁₄H₄O₃)

O naproxeno (figura 6) é um antiinflamatório com ação analgésica e antitérmica. Substância branca, inodora e cristalina. É lipossolúvel, praticamente insolúvel em água em pH inferior a 4 e totalmente solúvel em água em pH superior a 6. Tem ponto de fusão de 153°C.

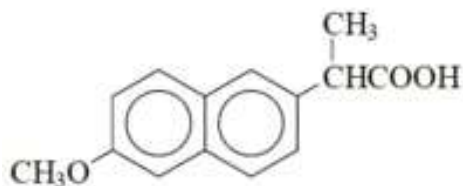


Figura 6: Estrutura química do naproxeno.

4.1 - Preparação dos filmes de AC/PCL-T

Uma primeira série de filmes poliméricos foi preparada a partir de soluções contendo AC/PCL-T/acetona pelo método de evaporação do solvente a partir de soluções contendo 10% (m/v) dos polímeros (AC e PCL-T), nas proporções: 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50. As soluções permaneceram sob agitação durante 24 h em frascos cuidadosamente vedados. Cinco mililitros das soluções poliméricas foram colocados em placas de teflon. E o solvente foi evaporado a temperatura ambiente em dessecadores com o objetivo de evitar o contato das soluções com a umidade do ar. Os filmes formados permaneceram sob vácuo a temperatura ambiente durante 24 h para eliminar possíveis resíduos de solvente, sendo após, armazenados em dessecadores.

Uma segunda série de filmes de AC/PCL-T foi preparada, utilizando-se como solvente uma mistura de acetona/água. As soluções polímeros/acetona/água (5,5/90,5/4,0 m/m) foram preparadas seguindo o mesmo método descrito acima e utilizando as mesmas proporções de polímeros.

Para o sistema matricial, os filmes foram preparados nas mesmas proporções dos filmes descritas acima, sendo que após 24 horas de agitação, uma quantidade correspondente a 10% de fármaco em relação à massa dos polímeros foi adicionada a solução e foi agitada por mais 1 hora. Os filmes foram secos da mesma maneira do procedimento descrito acima.

4.2 - Análise morfológica dos filmes

As superfícies e respectivas fraturas (fraturadas em N₂ líquido) dos filmes de AC/PCL-T densos e porosos, com adição ou não de ácido salicílico foram fixadas em suportes metálicos e recobertas com uma fina camada de ouro utilizando um metalizador de amostras modelo P-S2 Diode Sputtering System. Os filmes foram analisados num microscópio eletrônico de varredura (MEV) Philips XL30.

4.3 - Análise térmica

As propriedades térmicas dos filmes de AC e AC/PCL-T foram determinadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC) num aparelho DSC-50 Shimadzu, sob atmosfera de nitrogênio ($50 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$) a uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$. Aproximadamente 4 – 10 mg das amostras foram aquecidas de 25 a 250°C . A temperatura de transição vítrea (T_g) foi obtida a partir do ponto médio entre as linhas bases anterior e posterior a transição, e a temperatura de fusão (T_m) foi obtida a partir do pico endotérmico.

Para as análises termos-mecânica (TMA) foi utilizado um sistema TMA-50 Shimadzu. Filmes com comprimento de 10 mm e largura de 5 mm foram aquecidos a $10^\circ\text{C min}^{-1}$, sob fluxo de nitrogênio ($50 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$) na ausência de carga. Foram testadas três amostras para cada composição estudada e o resultado representa o valor médio destas três medidas. As temperaturas de transição vítrea (T_g) e fusão (T_m) foram determinadas através da intersecção das tangentes traçadas antes e após o evento térmico.

4.4 – Determinação de perda de massa dos filmes de AC/PCL-T

Para a determinação da perda de massa, amostras de aproximadamente 0,1g dos filmes foram secos em estufa a vácuo até peso constante, sendo posteriormente colocados sob agitação em 40 ml de solução tampão fosfato pH 7,4 a 37°C durante 24 h. Após este tempo os filmes foram novamente secos em estufa a vácuo até peso constante e a perda de massa foi determinada como a diferença entre as respectivas massas. O experimento foi realizado em triplicata.

4.5 – Determinação do intumescimento dos filmes de AC/PCL-T em solução tampão

Para o teste de intumescimento, os filmes foram secos até peso constante e colocados em solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37°C durante 24 horas. Após este período, os filmes foram secos com papel absorvente para remover o excesso de água e novamente pesados. A porcentagem de intumescimento foi calculada através da equação 15, onde m_i e m_f representam a massa do filme seco e após o

intumescimento, respectivamente. O experimento foi repetido no mínimo três vezes para cada filme.

$$\% \text{ int} = \frac{(m^f - m^i)}{m^i} \times 100$$

15

4.6 – Curvas analíticas para doseamento dos fármacos

Foram preparadas curvas analíticas por espectrofotometria no UV para o ácido salicílico e naproxeno. Para o ácido salicílico foi preparada uma solução estoque de 0,2 mg/ml em solução tampão fosfato pH 7,4 e a partir desta foram realizadas 5 diluições, sendo que as concentrações de trabalho ficaram entre 0,002 e 0,04 mg/ml, em seguida, as amostras foram analisadas em 296 nm. Para o naproxeno foi preparada uma solução estoque de 0,1 mg/ml em solução tampão fosfato pH 7,4 e a partir desta foram realizadas 5 diluições, sendo que as concentrações ficaram entre 0,0005 e 0,002 mg/ml e as soluções obtidas foram analisadas em 232 nm.

4.7 – Determinação da solubilidade dos fármacos

Excessos de ácido salicílico e naproxeno foram agitados por 24 h em 10 mL de solução tampão fosfato (pH 7,4) a 37° C. A solução saturada foi filtrada em membranas de milipore (0,45 µm). A concentração de fármaco foi determinada, por espectrofotometria no UV (296 nm para AS e 232 nm para o naproxeno) após diluição da solução e a solubilidade foi determinada pelas curvas analíticas específicas para cada fármaco.

4.8 - Ensaio de permeação (sistema reservatório) dos fármacos através dos filmes de AC/PCL-T

Para o sistema reservatório as membranas foram colocadas entre os compartimentos doadores e receptores da célula de difusão (figura 7). Uma solução saturada em tampão fosfato pH 7,4 para o ácido salicílico e para o naproxeno, foi equilibrada a 37 °C foi colocada no lado doador da célula, enquanto que o lado

receptor foi preenchido com solução tampão pH 7,4. Cada compartimento apresentou um volume aproximado de 7 mL, sendo que a área do filme sujeita à permeação foi próxima a 7 cm². A espessura média dos filmes (ca. 90 μm) foi determinada considerando-se cinco pontos diferentes do filme.

O sistema (célula de permeação) foi agitado horizontalmente a 120 rev/min. Em intervalos de tempo pré-determinados a solução receptora foi retirada da célula e substituída por nova solução tampão a 37 ± 0,5 °C. A concentração dos fármacos nas soluções coletadas foi determinada por medidas de absorvância no comprimento de onda específico para cada fármaco, utilizando um espectrofotômetro UV-Vis PERKIN ELMER Lambda 11/BIO, com base nas curvas de calibração previamente obtidas (seção 4.6).

A quantidade de fármaco permeado foi determinada utilizando-se a equação $Q = P C_d t$ (primeira lei de difusão de Fick), onde Q (g cm⁻²) é a quantidade de fármaco permeado no tempo t (s) por unidade de área, C_d (mg cm⁻³) é a concentração do fármaco na célula doador e P (cm s⁻¹) o coeficiente de permeabilidade.

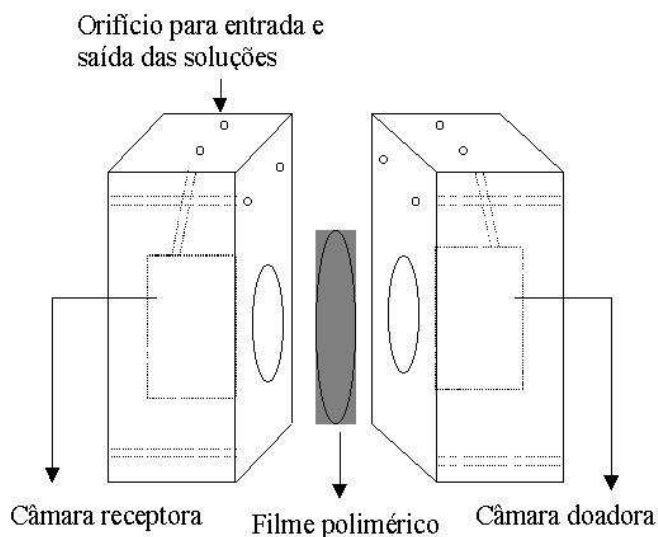


Figura 7: Modelo ilustrativo da célula utilizada para os estudos de permeabilidade dos fármacos.

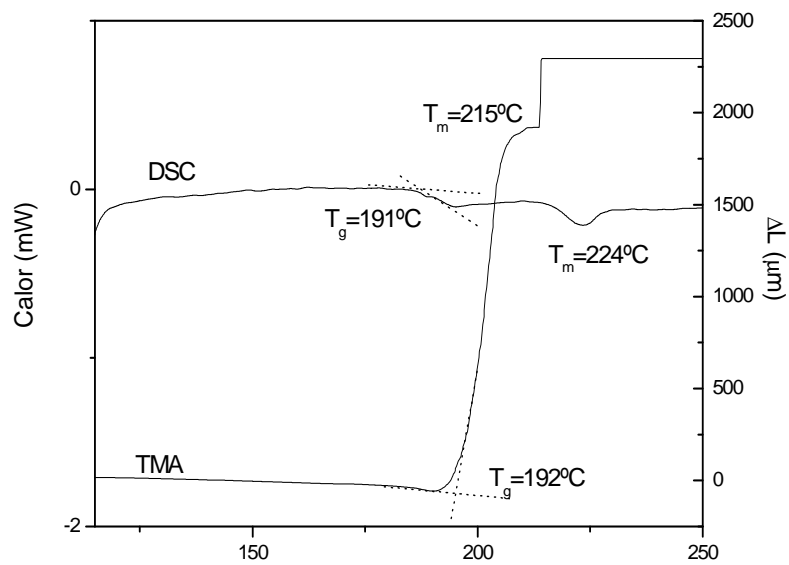
4.9 – Ensaios de liberação (sistema matricial) do fármaco incorporado em filmes de acetato de celulose

Para as medidas de liberação do fármaco incorporado (sistema matricial), filmes de áreas conhecidas foram colocados em frascos devidamente selados e com aproximadamente 120 mL de solução tampão pH 7,4. O frasco foi agitado horizontalmente a 120 rev/min em 37 °C. Em tempos pré-determinados amostras da solução foram coletadas e devolvidas para a solução principal e analisadas por UV-VIS conforme descrito no item 4.6,

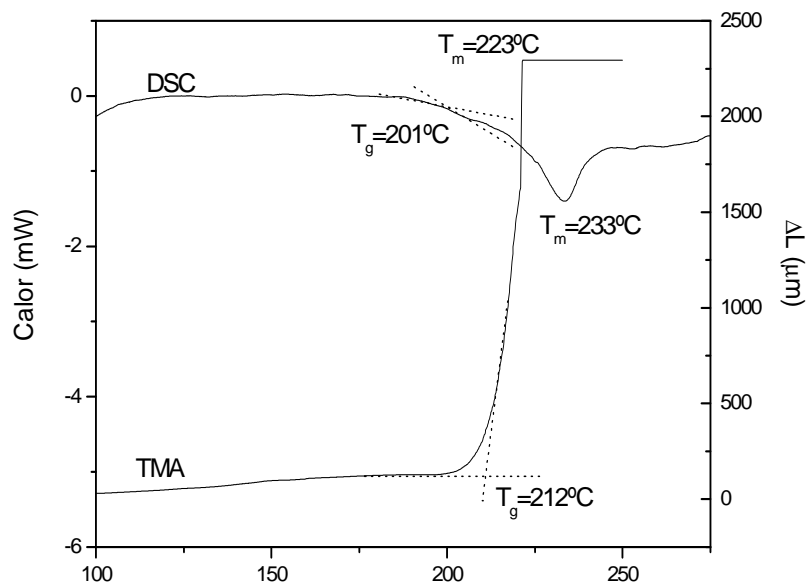
CAPITULO 5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 - Propriedades térmicas de filmes de AC/PCL-T

Na figura 8 A 8 B são mostradas as curvas de DSC e TMA obtidas para filmes densos e porosos de AC. Para os filmes densos (figura 8A), as curvas de DSC mostram transições em 191 °C, correspondente à temperatura de transição vítrea (T_g), e em 224 °C, referente à temperatura de fusão (T_m), sugerindo uma característica semicristalina. De maneira similar a curva de TMA apresenta uma expansão térmica em 192 °C e transição endotérmica a 215 °C, referentes respectivamente a T_g e T_m do filme de AC.



(A)



(B)

Figura 8. Curvas de DSC e TMA obtidas a partir de filmes de AC densos (A) e porosos (B).

A Figura 8B mostra as curvas de DSC e TMA obtidas para os filmes porosos, ou seja, filmes com adição de 4% de água na solução polimérica. Analisando a curva de DSC para este sistema também foram encontrados duas transições, em 201 °C e 233 °C, representando a T_g e a T_m , respectivamente. A curva de TMA apresenta T_g em 212 °C e a T_m em 223 °C, valores relativamente maiores que os dos filmes densos.

Conforme previamente descrito ³⁰, as T_g 's dos filmes contendo PCL-T foram determinadas somente por TMA, tendo em vista que por DSC, há pouca variação na capacidade calorífica antes e após a T_g , dificultando a determinação com precisão das transições. Além disso, em composições com mais de 20% de PCL-T, o sinal da T_g se sobrepõe ao pico endotérmico da água (100-120 °C), impossibilitando a visualização da transição vítrea por esta técnica. Os valores de T_g e T_m determinados para os filmes de AC/PCL-T densos e porosos são apresentados nas Tabelas I e II, respectivamente. Tanto para os filmes densos quanto para os filmes porosos, observou-se a diminuição da T_g com o aumento da concentração de PCL-T no sistema. Este efeito está associado a ação do plastificante que, ao se inserir entre as cadeias poliméricas, reduz as interações polímero-polímero, facilitando, em consequência, a mobilidade das cadeias. O valor de T_m reduz linearmente com o aumento da concentração de PCL-T tanto para os filmes densos como para os porosos devido à desorganização da cadeia polimérica provocada pela presença do plastificante.

Tabela 3. Valores de T_g e T_m obtidos por TMA para os filmes de AC densos.

AC/PCL-T	T_g	T_m
100/0	192,5 ± 0,5	215,1 ± 1,8
90/10	170,9 ± 4,2	198,2 ± 0,4
80/20	133,4 ± 0,7	160,5 ± 2,0
70/30	122,3 ± 0,2	144,1 ± 4,4
60/40	119,7 ± 0,9	135,4 ± 1,0
50/50	112,6 ± 1,1	128,5 ± 0,7

Valor médio + desvio padrão, n=3

Tabela 4. Valores de T_g e T_m obtidos por TMA para os filmes de AC porosos.

AC/PCL-T	T_g	T_m
100/0	212,1 ± 1,4	222,7 ± 3,2
90/10	189,1 ± 2,5	202,5 ± 1,3
80/20	173,5 ± 1,4	183,3 ± 1,1
70/30	150,2 ± 1,3	161,1 ± 1,5
60/40	132,2 ± 3,6	134,5 ± 4,0
50/50	125,8 ± 0,3	130,6 ± 1,4

Valor médio + desvio padrão, n=3

Outro aspecto a ser considerado é o maior valor nas T_m e T_g dos filmes porosos comparativamente aos filmes densos, (Tabelas 3 e 4). Aparentemente com a adição de água, ocorreu uma modificação na estrutura cristalina dos filmes de AC aumentando em consequência os valores de T_m . A mudança da cristalinidade dos filmes porosos comparativamente aos filmes densos, refletiu-se também num aumento nos valores da T_g nestas condições.

5.2 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

5.2.1 - Análise morfológica dos filmes de AC/PCL-T

Neste item serão avaliadas as características morfológicas dos filmes de AC e AC/PCL-T para o sistema acetona e acetona/água, especialmente o efeito de uma quantidade conhecida de água e de plastificante no sistema. Os filmes foram analisados por MEV e as micrografias são apresentadas nas Figuras 9 a 10. Devido às características morfológicas dos filmes preparados a partir de soluções de acetona e acetona/água estes serão identificados como densos e porosos, respectivamente.

Na Figura 9 são apresentadas às micrografias (superfície e fratura) dos filmes de AC sem adição de água (Fig.9A e 9D), com adição de 1,5% de água (Fig. 9B e 9E) e com adição de 4% de água (Fig. 9C e 9F) no sistema. Na ausência de água os filmes são homogêneos e sem porosidade. Com a presença de água, os filmes apresentaram porosidade, especialmente no sistema com 4% de água.

Dois fatores estão associados com a morfologia dos filmes porosos. Primeiramente, a água que atua como um não-solvente para o AC provoca uma separação de fase, e como consequência ocorre a formação de poros. Um segundo aspecto é o fato de que a acetona evapora mais rapidamente que a água, fazendo com que a concentração do não-solvente aumente, promovendo mais facilmente a separação de fase do AC. Com a evaporação total da acetona ocorre a formação de uma estrutura mais porosa e com maior volume.⁵⁸⁻⁶⁰

Na Figura 10 são mostrados as micrografias da superfície e fratura dos filmes AC/PCL-T preparados com adição de 20% e 40% PCL-T sem adição de água. Com o aumento da porcentagem de PCL-T no filme observa-se o aparecimento de pequenos poros mais visíveis nas fraturas dos filmes.

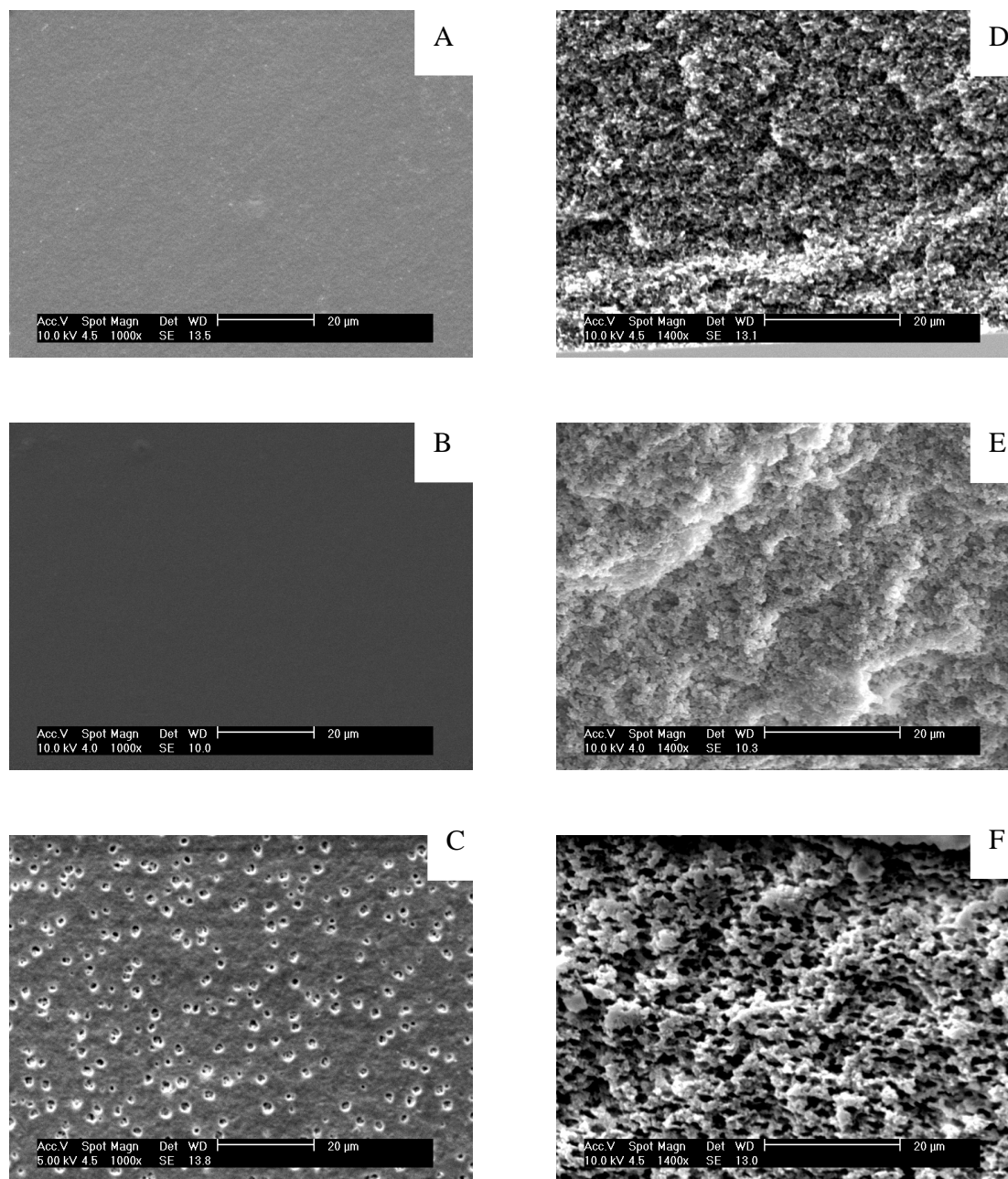


Figura 9: Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-C) e fratura (D-F) dos filmes de AC preparados na ausência de água (A, D) e na presença de 1,5% (B, E) e 4,0% (C, F) (m/m) de água na solução polimérica de AC.

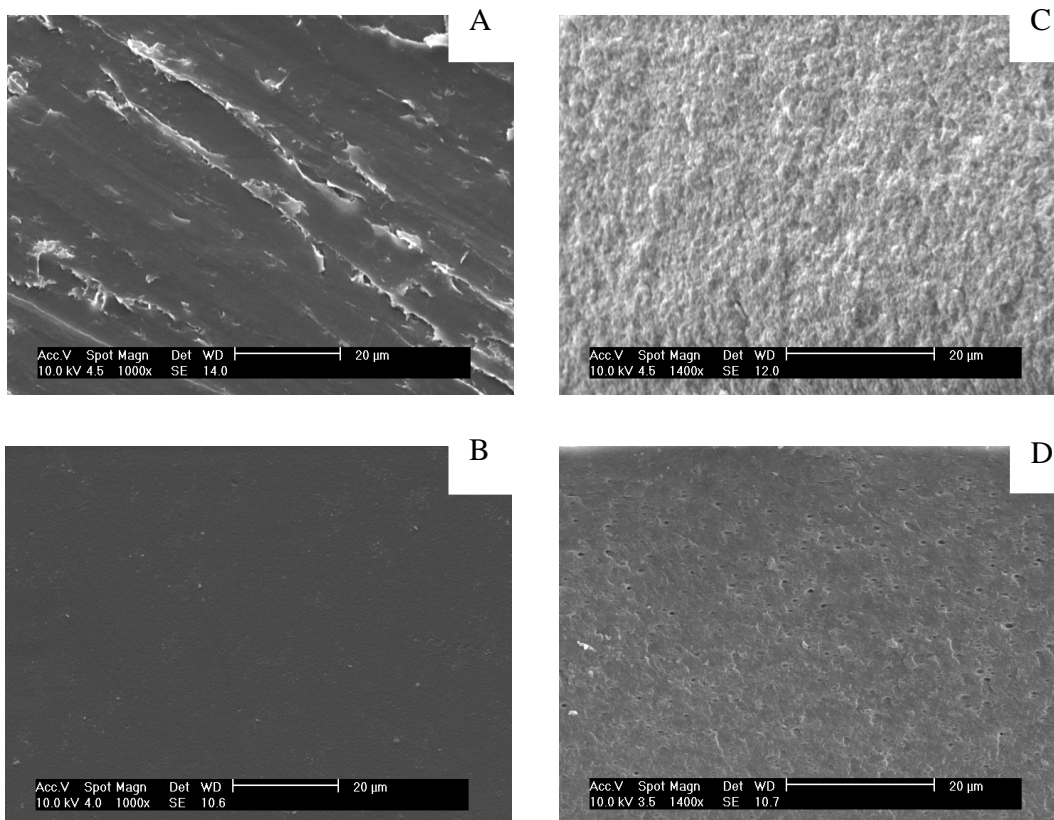


Figura 10: Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-B) e fratura (C-D) dos filmes de AC/PCL-T 80/20 (A-C) e 60/40 (B-D) preparados na ausência de água.

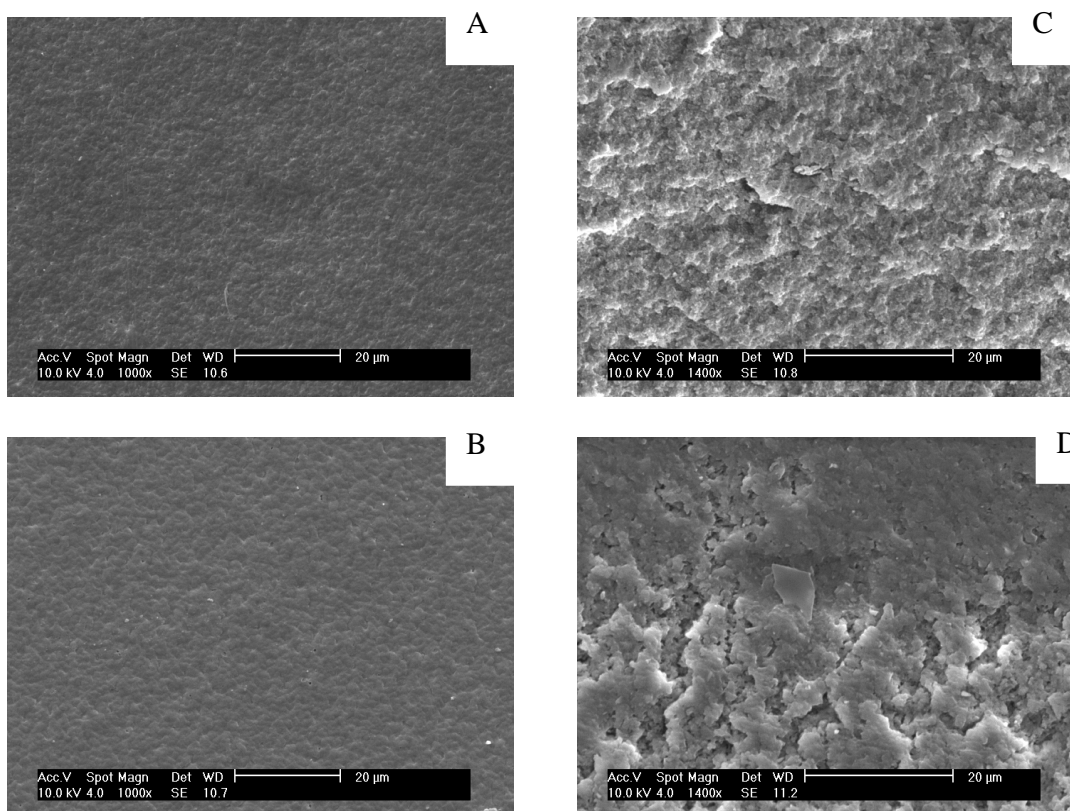


Figura 11: Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-B) e fratura (C-D) dos filmes de AC/PCL-T 80/20 (A-C) e 60/40 (B-D) preparados na presença de 1,5 % (m/m) de água.

Nas figuras 11 e 12 são mostrados as micrografias dos filmes de AC/PCL-T 80/20 e 60/40 preparados com 1,5 e 4,0% (m/m) de água, respectivamente. Nestes dois sistemas é avaliada a formação de poros ou canais quando água e PCL-T são adicionadas à solução formadora do filme. A associação dos dois fatores, presença de água e plastificante provocou um grande aumento na porosidade dos filmes, especialmente para o filme na presença de 4% de água.

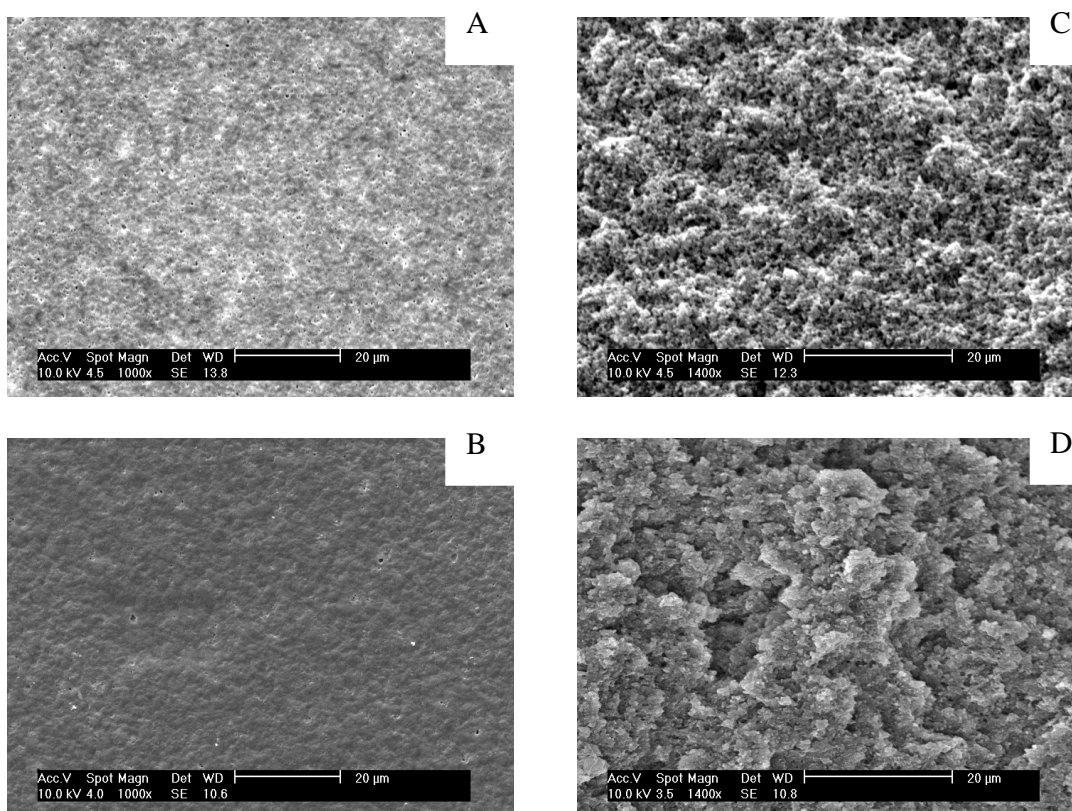


Figura 12: Micrografias obtidas por MEV a partir da superfície (A-B) e fratura (C-D) dos filmes de AC/PCL-T 80/20 (A-C) e 60/40 (B-D) preparados na presença de 4,0 % (m/m) de água.

5.3 - Estudos de intumescimento e perda de massa

A permeabilidade do solvente em um filme polimérico está diretamente relacionada com a capacidade de intumescimento. Um agente ativo permeia um filme polimérico através dos espaços existentes entre as cadeias poliméricas, que tendem a aumentar com o intumescimento, favorecendo em conseqüência a permeação.

Na Tabela 5 são mostrados os valores de intumescimento e perda de massa para os filmes de AC/PCL-T densos (0% de água) e porosos (4,0% de água) bem como o coeficiente de permeação (P) do AS.

Tabela 5: Coeficiente de permeação para o AS, porcentagens de intumescimento e perda de massa para os filmes de AC/PCL-T sem adição de água e com 4,0% de água.

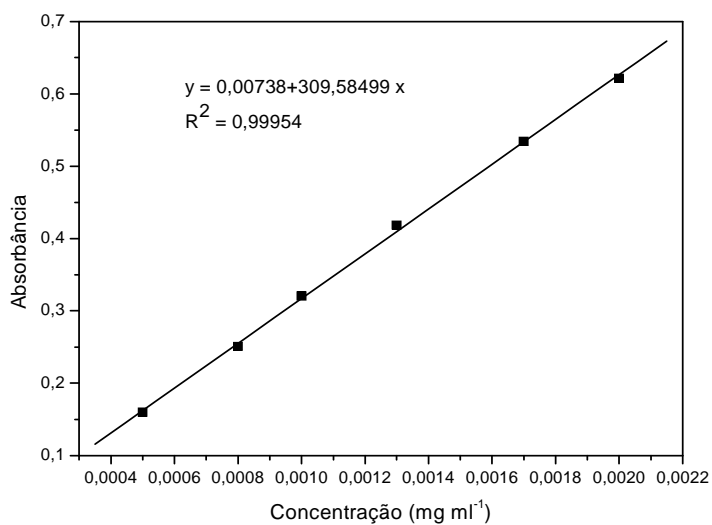
Composição AC/PCL-T	Água (%)	Coeficiente de permeação (P) (\pm D. P.) ($\times 10^{-5}$ cm s ⁻¹)	Intumescimento (\pm D.P.) (%)	Perda de massa (\pm D.P.) (%)
100/0	0,0	0,073 (\pm 0,001)	18,41 (\pm 2,32)	1,60 (\pm 0,40)
80/20		0,370 (\pm 0,042)	8,60 (\pm 1,38)	12,80 (\pm 0,43)
60/40		2,460 (\pm 0,117)	5,50 (\pm 0,91)	27,90 (\pm 0,34)
100/0	1,5	0,961 (\pm 0,052)	-	-
80/20		3,370 (\pm 0,430)	-	-
60/40		4,020 (\pm 0,353)	-	-
100/0	4,0	3,130 (\pm 0,183)	88,00 (\pm 0,83)	1,91 (\pm 0,33)
80/20		4,810 (\pm 0,180)	54,30 (\pm 9,12)	13,10 (\pm 0,53)
60/40		5,450 (\pm 0,456)	20,75 (\pm 8,51)	26,60 (\pm 0,39)

A porcentagem de intumescimento para os filmes com 4% de água foi significativamente maior do que para os filmes preparados na ausência de água, devido à quantidade de poros formados durante o processo de evaporação do solvente. Na presença de PCL-T observa-se uma diminuição do intumescimento com o aumento da quantidade de plastificante. O aumento da concentração de PCL-T, além de diminuir o intumescimento, aumenta a perda de massa dos filmes preparados com AC/PCL-T, tanto na ausência quanto na presença de água.

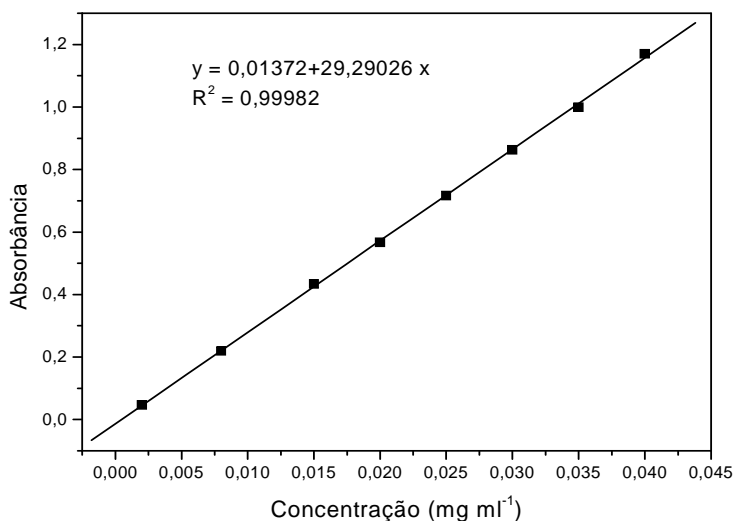
Parece evidente, ainda, que a perda de massa é um fator importante no processo de permeação, visto que se observa um aumento no coeficiente de permeação do AS com o aumento da concentração de PCL-T no filme. Portanto, os valores de intumescimento e perda de massa para os filmes de AC/PCL-T apresentados na tabela 5 sugerem que a perda de massa é o fator dominante na permeação de agentes ativos a partir de filmes de AC/PCL-T.

5.4 – Estudos de permeação

Para os estudos de permeação foram utilizados dois fármacos modelo: o ácido salicílico (AS) e o naproxeno (NAP) com valores de solubilidade de 3 mg/mL e 1,05 mg/mL, respectivamente (seção 4.2) . Os testes foram realizados em filmes de AC puro, com 20% e 40% de PCL-T, sem adição de água e 1,5% e 4,0% de água adicionada aos sistemas.



(A)



(B)

Figura 13 – Curvas de calibração em solução tampão fosfato do ácido salicílico (A) e naproxeno (B).

A quantidade de fármaco permeado foi acompanhada por leituras nos comprimentos de ondas específicos para cada fármaco (seção 4.8) e as concentrações das quantidades permeadas foram determinadas a partir de curvas analíticas específicas (Figura 13). Para ambos os fármacos as curvas analíticas foram lineares com excelentes coeficientes de correlação ($>0,999$).

5.4.1 - Permeação do ácido salicílico em filmes de AC/PCL-T

Neste item serão avaliados os efeitos associados com a presença de água e PCL-T em filmes de AC, nos perfis de permeação do ácido salicílico.

Na Figura 14 são apresentados os perfis de permeação do AS em filmes de AC em função da quantidade de água adicionada ao sistema. Para um período de 24 h, o filme sem adição de água proporcionou baixa permeabilidade ao AS (aproximadamente 2,3% quando comparado com o filme com 4,0% de água) devido à total ausência de porosidade. No entanto, o filme com 1,5% de água a porcentagem de AS permeado foi de 40,0% comparado com o filme com 4,0% de água. O maior valor de permeação no filme com 4,0% de água está associado à formação de poros ou canais interligados formados durante o processo de evaporação do solvente.

Conforme as micrografias (Figuras 11 e 12) na presença de 1,5% de água ocorrem à formação de poros menores e aparentemente sem a formação de canais interconectados entre os poros. Com 4,0% de água aumenta o número e tamanho dos poros e as interligações, facilitando a permeação.

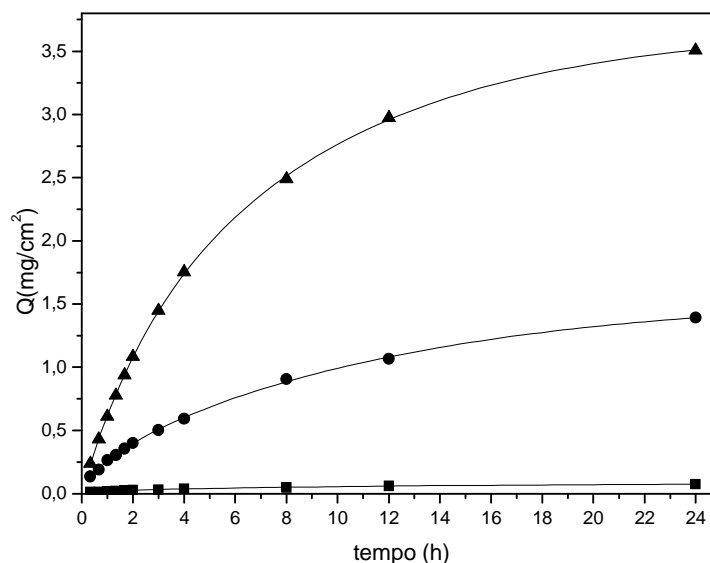


Figura 14 – Perfis de permeação de ácido salicílico em filmes densos de AC/PCL-T com (■) 0, (●) 1,5 e (▲) 4,0% (m/m) de água adicionada na solução polimérica.

Os perfis de permeação do ácido salicílico através de filmes densos de AC e AC/PCL-T 80/20 e 60/40 estão mostrados na Figura 15. A adição de PCL-T influencia significativamente a permeação do fármaco, e este efeito deve-se principalmente a capacidade do plastificante de reduzir as interações polímero-polímero aumentando, em consequência, a mobilidade das cadeias poliméricas levando a um aumento da permeação do ácido salicílico.

É observado que para o filme de AC puro e com 20% de PCL-T a quantidade de fármaco permeado corresponde a 2,3% e 10,0%, respectivamente, quando comparado com a quantidade permeada para o filme com 40% de PCL-T nas 24 h totais de permeação. Conforme resultados de intumescimento e perda de massa (Tabela 5) a PCL-T foi parcialmente solubilizada no meio de permeação favorecendo a formação de poros e canais, aumentando, em consequência a permeação do AS através dos filmes de AC/PCL-T. Ao mesmo tempo, o comportamento observado concorda com os valores do coeficiente de permeação do AS (Tabela 5) e com as micrografias apresentadas na Figura 16.

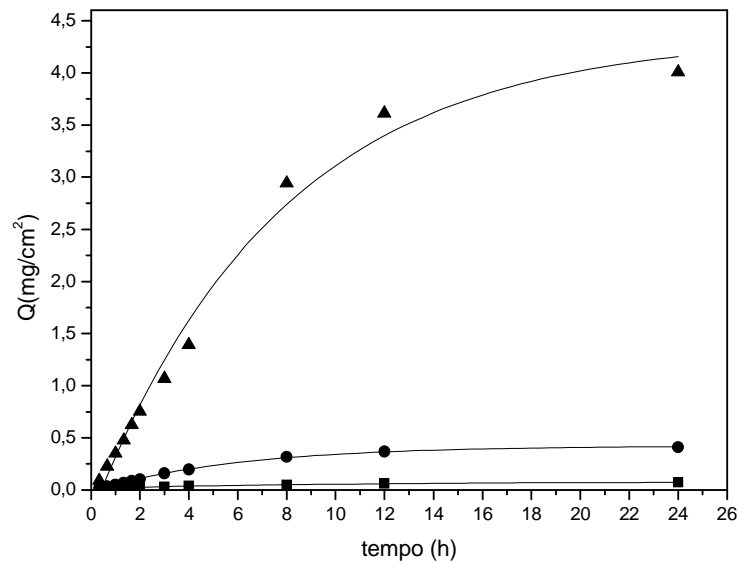


Figura 15 - Perfil de permeação de ácido salicílico através de filmes de AC/PCL-T densos preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0, (●) 20 e (▲) 40% (m/m).

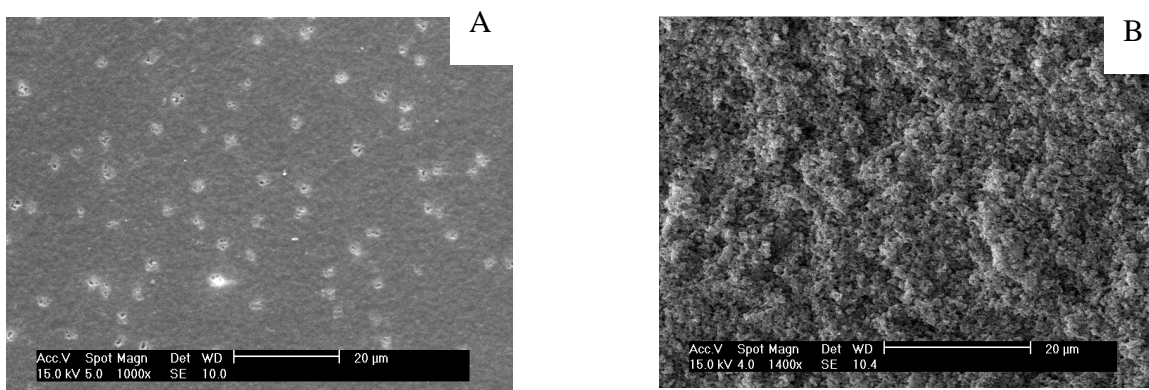


Figura 16: Micrografias obtidas por MEV da superfície (A) e fratura (B) dos filmes AC/PCL-T 80/20 preparados na ausência de água depois do experimento de permeação.

Para avaliar a influência do não-solvente e do plastificante no perfil de permeação dos filmes de AC/PCL-T, estas duas variáveis foram combinadas. Os perfis de permeação do ácido salicílico através de filmes de AC e AC/PCL-T contendo 1,5% e 4,0% de água na solução polimérica estão mostrados na figura 17.

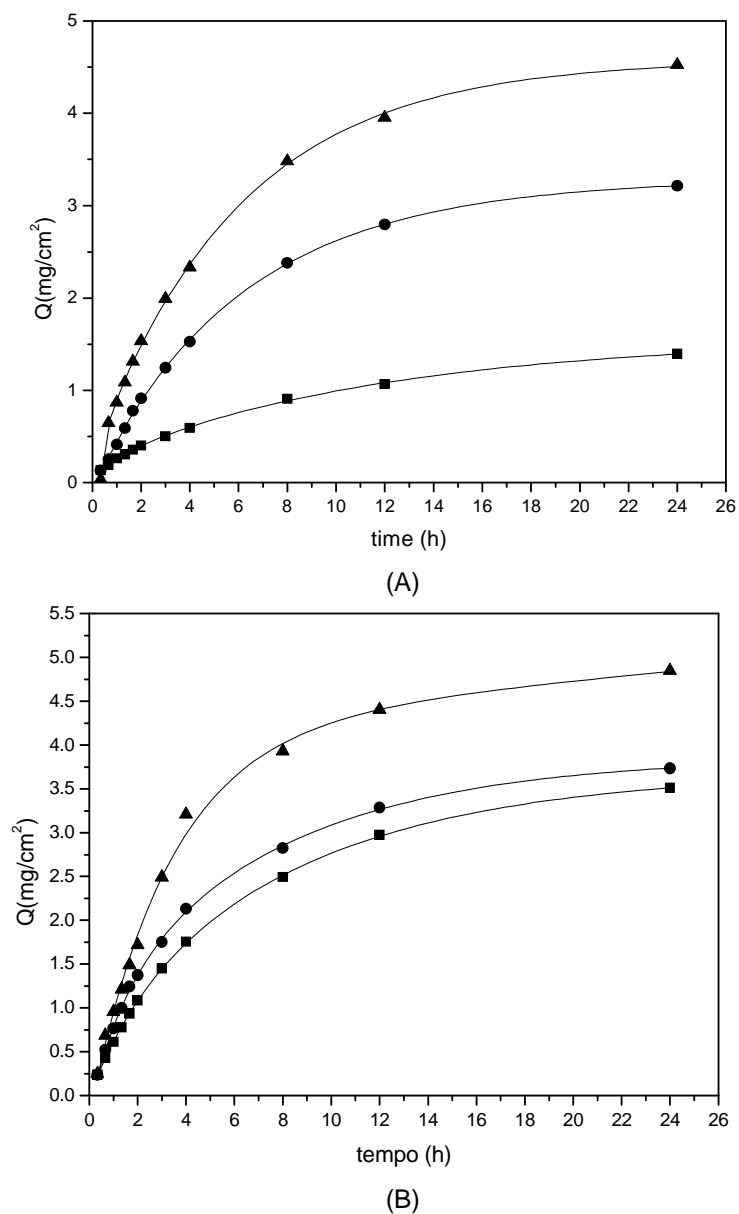


Figura 17 - Perfis de permeação de ácido salicílico através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0, (●) 20 e (▲) 40% com (A) 1,5% e (B) 4,0%.

Analisando-se os perfis de liberação representados nas Figuras 17A e 17B é possível observar diferenças significativas relativamente ao efeito da PCL-T. Em filmes AC/PCL-T com 1,5% de água o efeito plastificante é mais significativo. A quantidade de AS permeado aumenta com a adição de PCL-T, sendo que sem a adição de PCL-T e com adição de 20% de PCL-T a quantidade de fármaco permeado foi de 31% e

71%, respectivamente quando comparado com o mesmo sistema para o filme com 40% de PCL-T. Tipicamente neste sistema é observada a soma de dois efeitos: não solvente e plastificante. No entanto, com 4% de água, praticamente não foram observadas diferenças nos perfis de permeação na ausência e com 20% de PCL-T, sugerindo que a presença do não solvente é o principal fator responsável pelo comportamento observado. Conforme observado por MEV, a presença de 1,5% de água nos filmes de AC/PCL-T gera filmes com poros isolados, ou seja, sem canais interconectados com a superfície dos filmes. Por outro lado, mais fármaco é permeado através destes filmes quando comparados com os filmes densos, sugerindo que as moléculas de ácido salicílico podem percolar através dos poros internos.

Aparentemente, neste filme o fármaco é parcialmente permeado por difusão através da matriz densa de AC/PCL-T (já que a quantidade de PCL-T influencia a permeação) e parcialmente por percolação via a rede de poros interna.

Nos filmes com 4,0% de água, a percolação através dos poros e canais é o principal fator na permeação do fármaco, já que a quantidade de PCL-T não influenciou a permeação de ácido salicílico através dos filmes. Portanto, o efeito da água predomina sobre o efeito do PCL-T e neste filme parece evidente a formação de poros interconectados.

Na Tabela 6 são comparados os coeficientes de permeação do AS e do paracetamol no mesmo sistema AC/PCL-T. Embora, da mesma ordem de grandeza, os coeficientes de permeação para o AS foram maiores que os do paracetamol em função da menor estrutura e maior solubilidade no meio.

Tabela 6: Comparação da permeação (P) de agentes ativos nos filmes de AC/PCL-T

Polímero	Agente ativo	P (cm s⁻¹)	Referência
AC denso	Paracetamol	$2,70 \times 10^{-7}$	57
AC 1,5% poroso	Paracetamol	$1,66 \times 10^{-6}$	57
AC/PCL-T 80/20 denso	Paracetamol	$2,58 \times 10^{-6}$	57
AC/PCL-T 60/40 denso	Paracetamol	$5,32 \times 10^{-6}$	57
AC denso	Acido salicílico	$7,30 \times 10^{-7}$	Este trabalho
AC 1,5% poroso	Acido salicílico	$9,61 \times 10^{-6}$	Este trabalho
AC/PCL-T 80/20 denso	Acido salicílico	$3,70 \times 10^{-6}$	Este trabalho
AC/PCL-T 60/40 denso	Acido salicílico	$24,60 \times 10^{-6}$	Este trabalho

5.4.2 – Liberação de ácido salicílico incorporado em filmes de AC

Na figura 18 são apresentados os perfis de liberação em solução tampão fosfato (pH 7,4) do AS incorporado em filmes de AC com 0, 1,5 e 4,0% de água adicionada à solução polimérica. A quantidade média de fármaco dispersa na área que ficou em contato com a solução tampão foi de 18 mg para os filmes densos e 8,80 mg para os filmes porosos. A liberação durante 24 h foi de 19,0, 35,0 e 38,6%, respectivamente, da quantidade total de fármaco incorporado. Claramente é observado um aumento na liberação do fármaco com o aumento da quantidade de água adicionada à solução polimérica. Este efeito está associado à formação de poros ou canais durante a obtenção do filme por evaporação do solvente. Durante a evaporação da acetona na presença de água ocorre a separação de fases com conseqüente formação de poros devido à presença de água. Para o filme de AC/AS 100/10 (0% de água) a menor liberação se deve ao fato do AS ficar retido no filme que apresenta baixa porosidade e pouca perda de massa.

A maioria do fármaco foi liberada durante as primeiras 4 horas de experimento, e seu comportamento inicial pode estar associado à quantidade do fármaco em contato com o líquido receptor (solução tampão fosfato). Uma pequena quantidade de ácido salicílico existe no estado cristalino distribuído sobre a superfície do filme sendo

rapidamente solubilizada e liberada para o meio receptor (efeito burst). O efeito burst está associado à quantidade de fármaco exposto ao líquido receptor (tampão fosfato), localizado geralmente na superfície do filme.

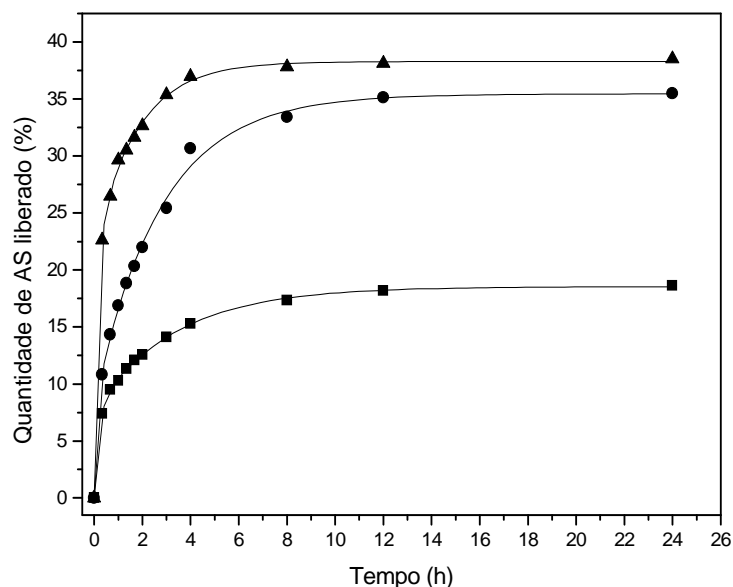
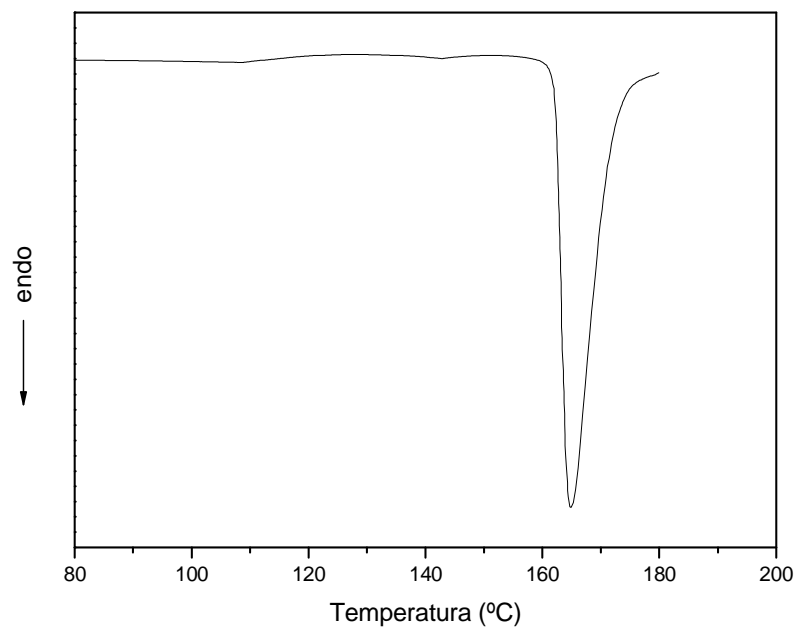


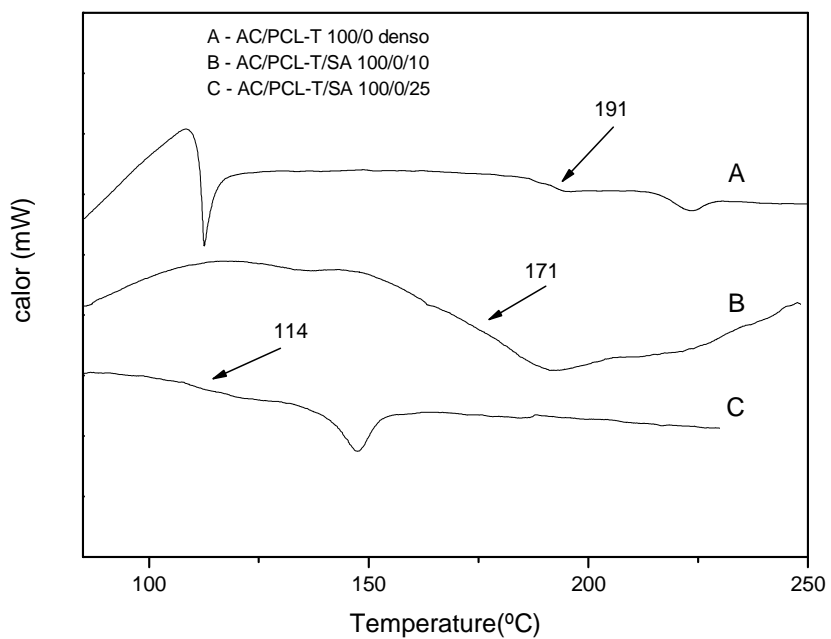
Figura 18 - Perfil de liberação do ácido salicílico nos filmes de AC/AS 100/10 com (■) 0%, (●) 1,5% e (▲) 4,0% de água.

As curvas de DSC para o ácido salicílico puro e para os filmes de AC com adição de 10% e 25% de ácido salicílico são mostradas na figura 19 A e 19 B. Vemos que na curva de AC com adição de 10% de AS não há a presença do pico de fusão do fármaco, porém observa-se uma diminuição do valor de T_g para o filme de AC, indicando que moléculas de AS estão distribuídas entre as cadeias de AC facilitando a sua mobilidade. Já para 25% de AS observa-se um pico de fusão e um valor menor de T_g mostrando que o fármaco atua como plastificante para o AC.

A liberação de AS incorporado em filmes AC/PCL-T ocorreu nos primeiros minutos, sugerindo que este sistema não é adequado para aplicações de liberação controlada.



(A)



(B)

Figura 19 - Curvas de DSC obtidas para o filme de ácido salicílico (A) e filmes de AC puro e AC com adição de 10 e 25% (m/m) de ácido salicílico (B).

5.4.3 – Análise matemática

Neste item os dois sistemas serão analisados considerando os modelos matemáticos de Higuchi e da Lei de Potências. Na Figura 20, 21 e 22 são mostrados os gráficos obtidos aplicando-se a lei de Higuchi e da lei de potências, para os filmes de AC/PCL-T 100/0, 80/20 e 60/40 na ausência de água e com adição de 1,5 e 4,0% de água, para o sistema de liberação tipo reservatório.

Os parâmetros cinéticos obtidos a partir das Figuras 20-22 são mostrados na Tabela 7. Quando aplicado o modelo de Higuchi para $M_t/M_{inf} \leq 0,60$ do total liberado os coeficientes de correlação (R^2) encontrados foram satisfatórios, sugerindo que o mecanismo de liberação é controlado por difusão.

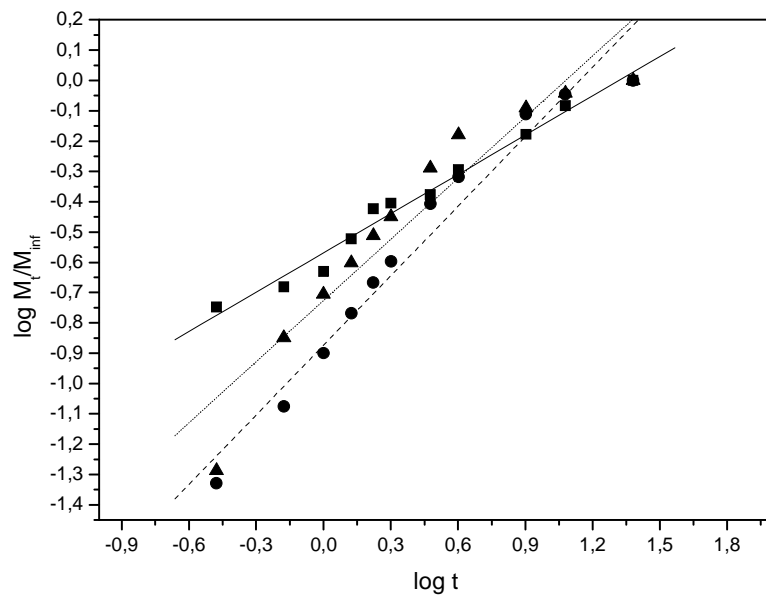
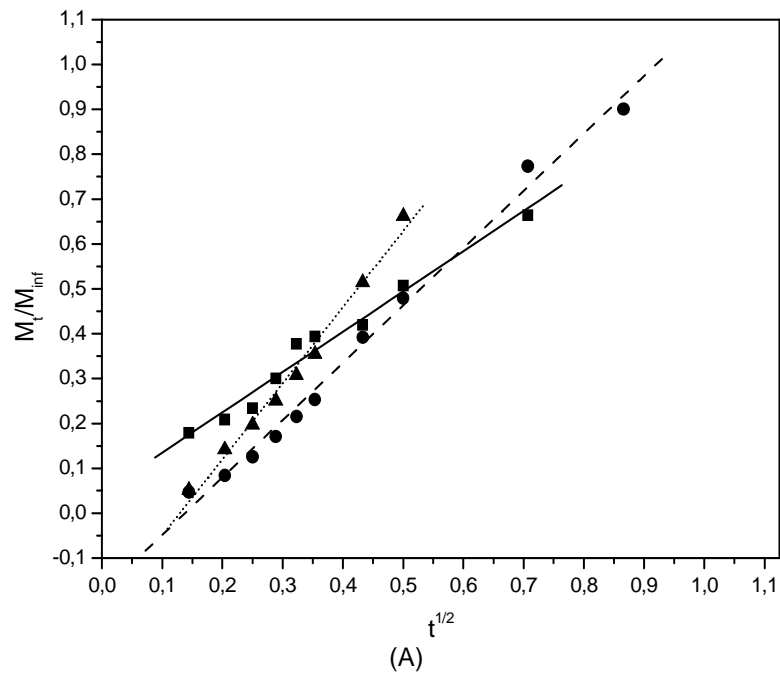
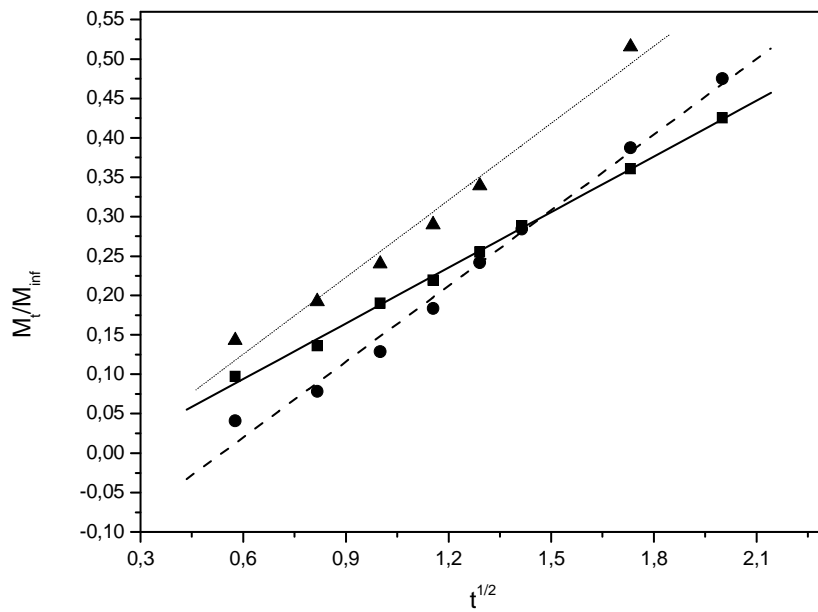
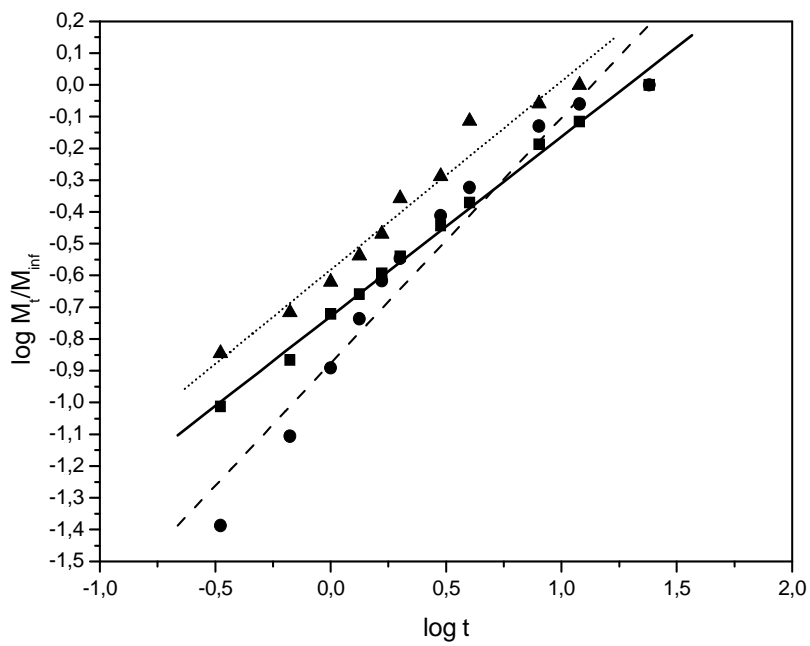


Figura 20 – Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) na ausência de água para o sistema tipo reservatório.

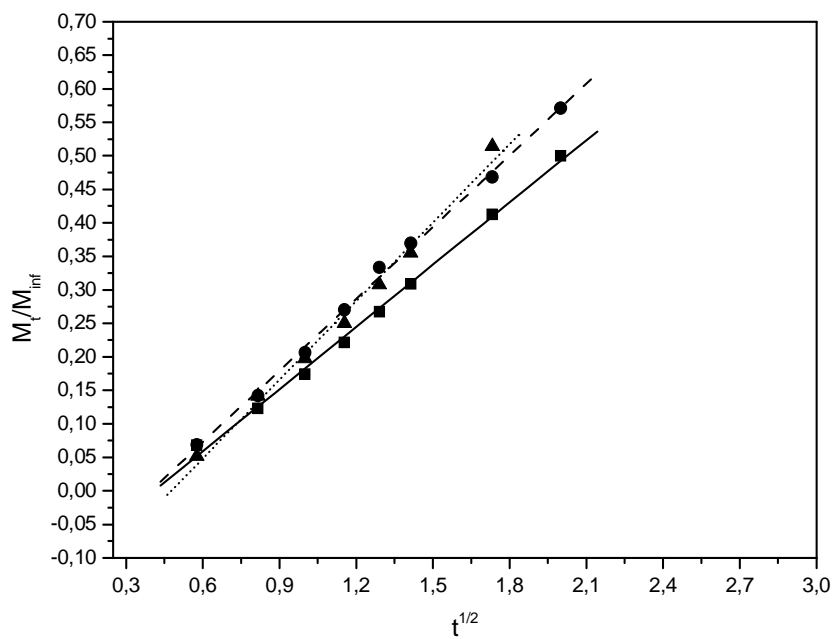


(A)

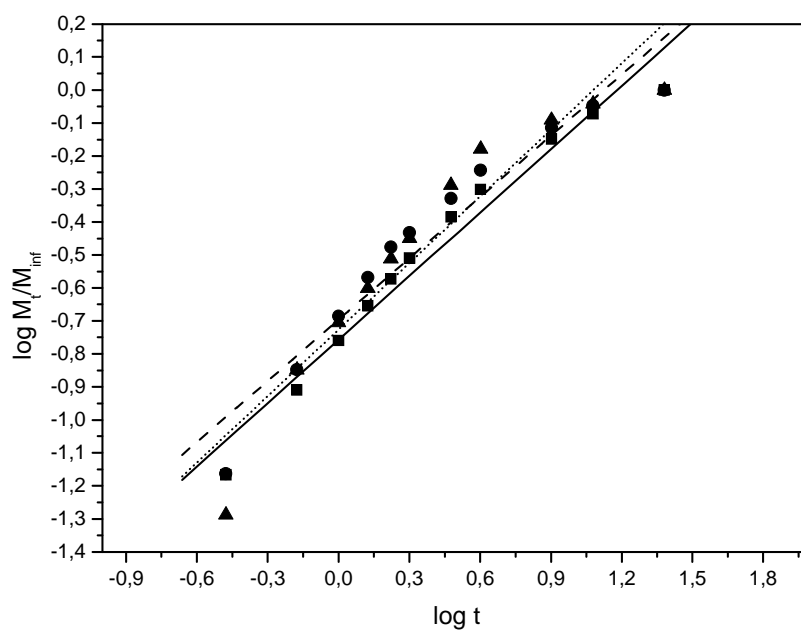


(B)

Figura 21 – Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 1,5% de água para o sistema tipo reservatório.



(A)



(B)

Figura 22 – Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 4,0% de água para o sistema tipo reservatório.

Os valores de n obtidos (0,564 – 0,918) quando foi aplicada a lei das potências indicam que o mecanismo de liberação é controlado pelo transporte anômalo ou não-Fickiano, caracterizado pela sobreposição dos processos de difusão e erosão do filme. O mecanismo anômalo está associado à alterações na cristalinidade (presença de plastificante), relaxação das cadeias poliméricas e redução da quantidade de fármaco no interior da matriz. O filme de AC denso é exceção, apresentando $n = 0,431$, ou seja, próximo do valor do expoente Fickiano ($n = 0,50$) associado a um mecanismo de liberação controlado puramente por difusão.⁵⁰

Tabela 7: Composição, coeficiente de correlação, expoente (n) e constante cinética (k) derivadas do modelo de Higuchi e da lei de potência para os filmes de AC/PCL-T usando os sistemas reservatório.

Composição		Modelo de Higuchi		Lei das potências		
AC/PCL-T	% H ₂ O	k	R	n	k	R
100/0	0	0,22	0,9870	0,43	0,27	0,9814
80/20		0,32	0,9956	0,76	0,13	0,9606
60/40		0,42	0,9936	0,92	0,087	0,9679
100/0	1,5	0,23	0,9988	0,57	0,19	0,9937
80/20		0,32	0,9950	0,77	0,13	0,9467
60/40		0,33	0,9900	0,56	0,21	0,9645
100/0	4,0	0,31	0,9982	0,64	0,17	0,9666
80/20		0,36	0,9988	0,62	0,19	0,9664
60/40		0,39	0,9953	0,67	0,18	0,9515

Na Figura 23 são mostrados os gráficos da aplicação da Lei de Higuchi e da lei das potências, respectivamente para os filmes de AC com 0, 1,5 e 4,0% de água para o sistema matricial.

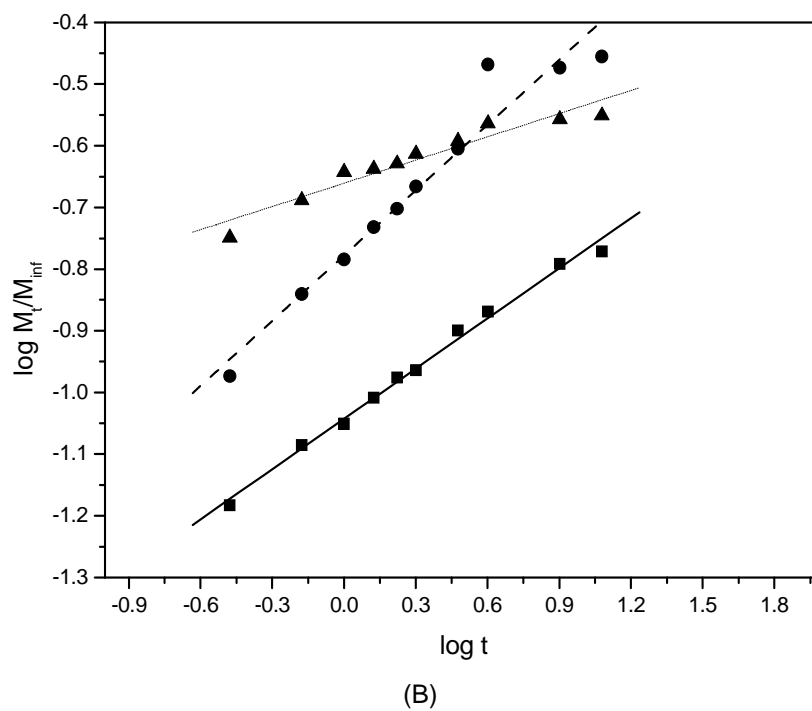
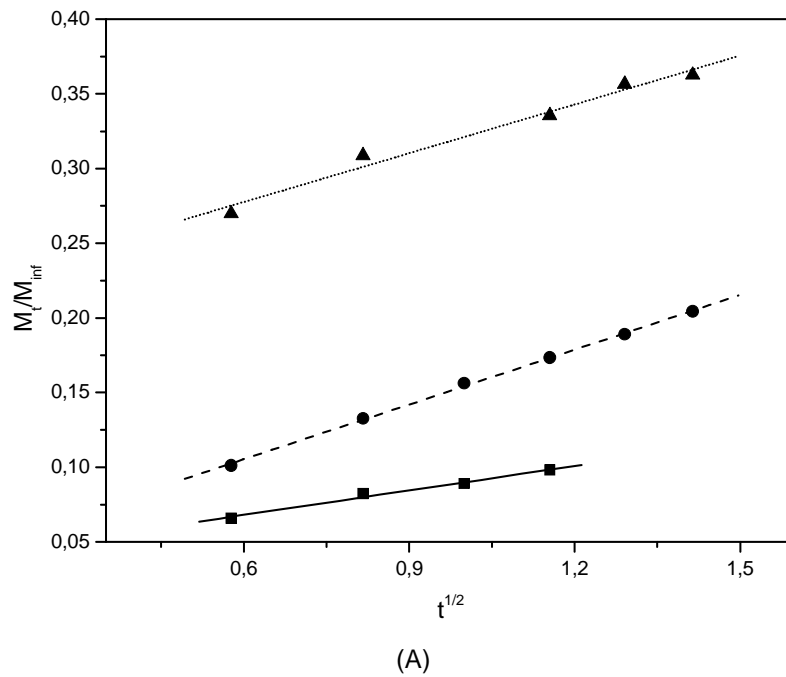


Figura 23 – Curvas resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei das Potências (B) dos filmes de AC puro com 0 (—), 1,5(---) e 4,0 % (.....) de água para o sistema matricial.

Para o sistema matricial (incorporação de AS nos filmes de AC) e considerando o modelo de Higuchi os coeficientes de correlação (R^2) foram razoáveis (Tabela 8), sugerindo novamente que o principal mecanismo envolvido é a difusão. Este mecanismo assume que o fármaco está dissolvido na matriz e é difundido para a superfície da mesma. Tal processo ocorre inicialmente com o fármaco existente próximo à superfície, o qual é imediatamente liberado para o meio (efeito burst). A tendência é que a distância para a difusão aumente progressivamente e, conseqüentemente, a taxa de liberação seja diminuída^{47, 58}. Já para o modelo da lei de potências os valores de n encontrados sugerem que o mecanismo de liberação esta associado à difusão parcial através de uma matriz intumescida e através de poros hidrofílicos.⁵⁰

A literatura mostra vários trabalhos onde se aplica os modelos de Higuchi e da Lei das potências.

Eloíse Berwig encontrou valores de correlação (R^2) satisfatórios (acima de 0,99) para o cloridrato de diltiazem através dos filmes PU/DBF, sugerindo a aplicação do modelo de Higuchi e, portanto o principal mecanismo envolvido na liberação foi à difusão.⁶³

Claudia A. Ogawa e colaboradores mostraram que a liberação de ciprofloxacina de compósitos é controlada pelos poros da matriz seguindo o modelo de Higuchi.⁶⁴

Srinivas Mutalik e colaboradores desenvolveram membranas para sistemas de liberação controlada de glibenclamida. Os perfis de permeação para as formulações das membranas de EC, ERS e ERL quando tratados pela equação de Higuchi obtiveram valores de $R^2 = 0,9976$ para $0,9990$, e pela lei das potências, os valores de n determinados ficaram ($0,3897 \leq n \leq 0,4934$), mostrando que a liberação do fármaco foi dominada por difusão Fickiana para ambos os modelos. Para o sistema reservatório com EVA, os valores de R^2 ficaram $0,9922$ para $0,9995$ seguindo o mesmo mecanismo de difusão.⁶⁵

Tabela 8: Composição, coeficiente de correlação (R), expoente (n) e constante cinética (k) derivadas do modelo de Higuchi e da lei de potência para os filmes de AC 0, 1,5 e 4,0% de água para o sistema matricial.

Composição		Modelo de Higuchi		Lei das potências		
AC/PCL-T	% H ₂ O	k	R	n	k	R
100/0	0	0,05	0,9930	0,27	0,09	0,9965
100/0	1,5	0,12	0,9995	0,35	0,15	0,9945
100/0	4,0	0,11	0,9900	0,12	0,22	0,9613

5.4.4 – Permeação do naproxeno

A permeação do naproxeno (NAP) foi analisada através de filmes de AC/PCL-T nas proporções 100/0, 80/20 e 60/40 na ausência e presença de 1,5 e 4% de água.

Na Figura 24 são mostrados os perfis de permeação do naproxeno nos filmes de AC/PCL-T.

Tabela 9: Coeficientes de permeação obtidos para os filmes de AC/PCL-T densos e porosos.

Composição AC/PCL-T	Água (%)	Coeficiente de permeação (P) (±D. P.) (x 10 ⁻⁵ cm s ⁻¹)
100/0	0	0,052 ± (0,007)
80/20		0,068 ± (0,016)
60/40		0,161 ± (0,068)
100/0	1,5	0,982 ± (0,025)
80/20		4,170 ± (0,112)
60/40		7,620 ± (0,143)
100/0	4,0	1,870 ± (0,055)
80/20		6,090 ± (0,166)
60/40		7,016 ± (0,200)

Os perfis de permeação para esse fármaco apresentaram as mesmas características que os observados para o ácido salicílico. No entanto, a quantidade de naproxeno permeado foi menor devido à baixa solubilidade do fármaco em solução tampão fosfato (1,03 mg ml⁻¹).

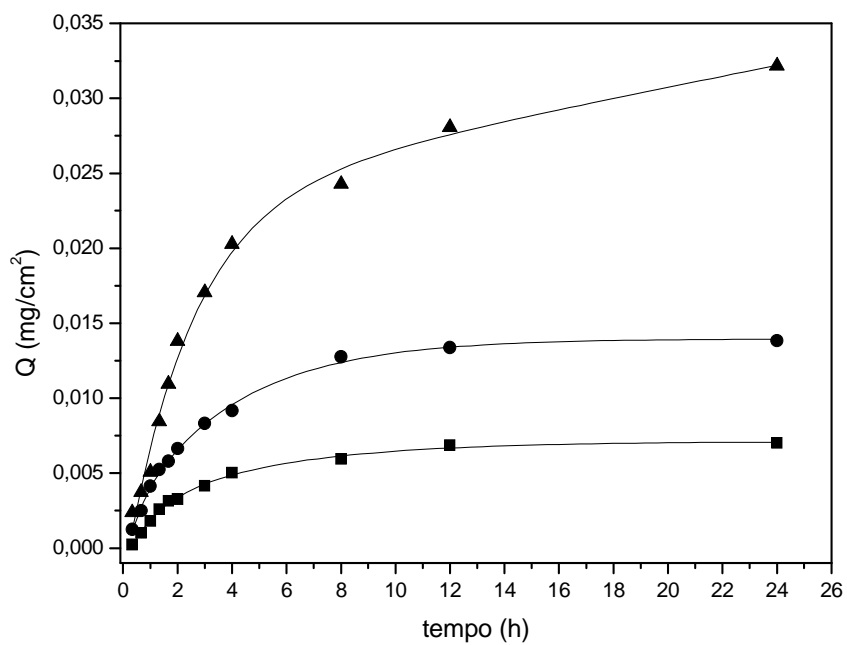
Quando comparamos os coeficientes de permeação do NAP (Tabela 9) para os filmes de AC na ausência e na presença de água (1,5% e 4,0%), observa-se que para o filme de AC denso o valor de P é baixo, devido à ausência de poros, dificultando a permeação de naproxeno através dos filmes. Já para os filmes com 1,5% e 4,0% de água, os valores de P aumentam significativamente, devido à presença de poros e canais interligados durante evaporação do solvente.

Analisando a presença de PCL-T nos filmes de AC denso é observado que o filme com 20% de PCL-T teve um aumento do valor de P não muito maior comparado com o filme de AC denso, mas por outro lado a adição de 40% de PCL-T aumentou o valor de P em aproximadamente três vezes quando comparado ao filme de AC denso. A adição de PCL-T influencia significativamente a permeação do naproxeno, devido principalmente à diminuição das interações polímero-polímero e também pela diluição parcial da PCL-T em solução tampão fosfato, ocasionando a formação de poros e canais, conforme mostrado por experimentos de perda de massa (Tabela 5).

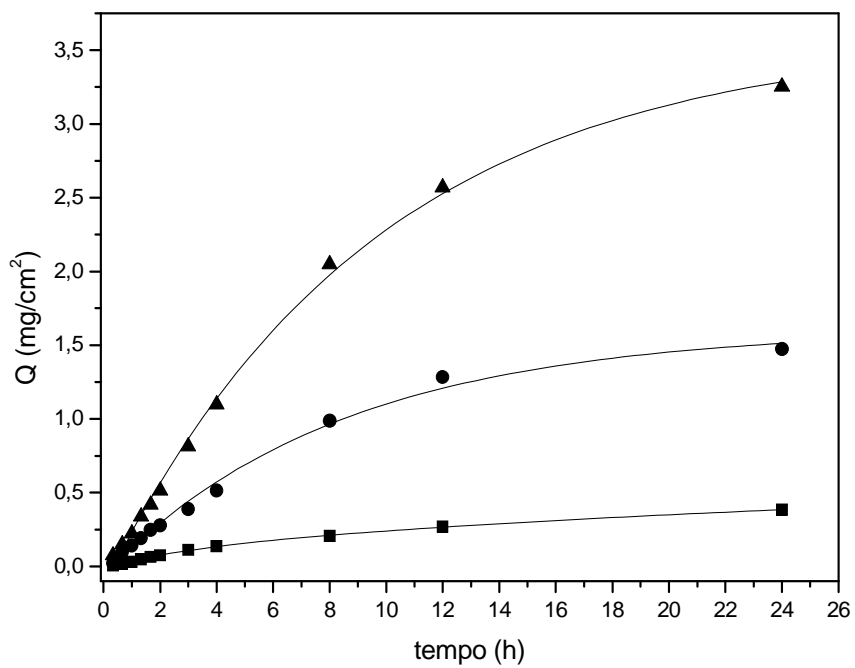
Quando analisamos a contribuição dos dois fatores (não-solvente e plastificante), observamos um grande aumento nos valores de P, ou seja, uma rápida permeação do fármaco através dos filmes de AC/PCL-T devido à presença de poros em maior número e tamanho, provocados pela evaporação do solvente e por dissolução da PCL-T.

Na ausência do PCL-T (filmes densos), as quantidades do NAP liberadas (Figura 24) após 24 h foram iguais a 0,007 mg cm², 0,399 mg cm² e 1,638 mg cm² para os filmes com 0%, 1,5% e 4,0% de água, respectivamente. Estes valores aumentam para 0,014 mg cm², 1,488 mg cm² e 1,914 mg cm² na presença de 20% de PCL-T. Numa análise mais detalhada é possível observar que a presença de 20% de PCL-T aumenta em duas vezes a permeação nos filmes densos e em aproximadamente quatro vezes a permeação nos filmes com 1,5% de água. Estes resultados mostram a contribuição dos dois fatores, não solvente e plastificante em filmes de AC/PCL-T com 1,5% de água adicionada. Ao mesmo tempo é possível observar que os filmes AC/PCL-T com 1,5% de água apresentam-se mais adequados para processos de permeação de naproxeno, tendo em vista que na ausência de água

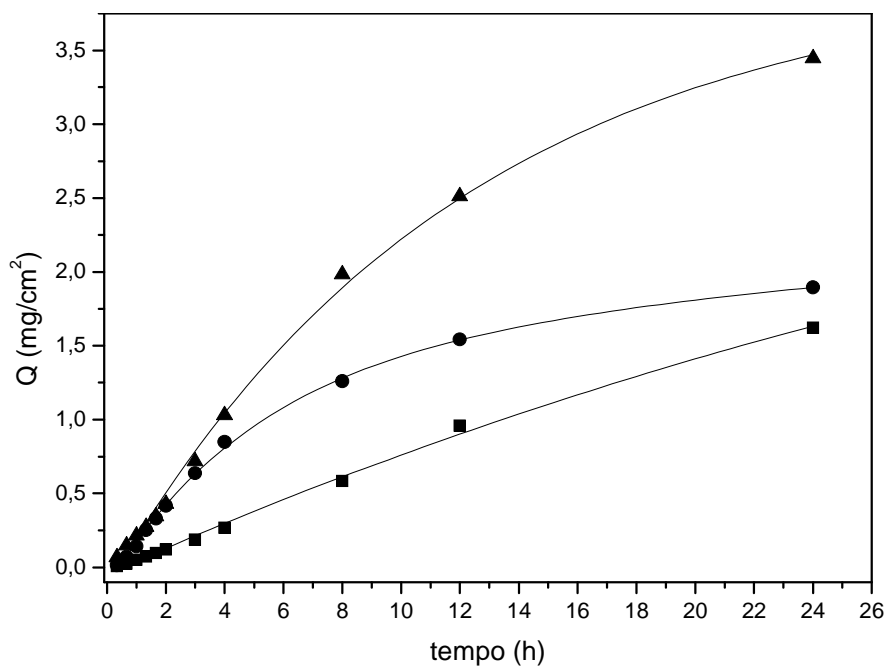
a permeação foi muito baixa e em 4,0% o número e tamanho dos poros parece ser excessivamente grande.



(A)



(B)

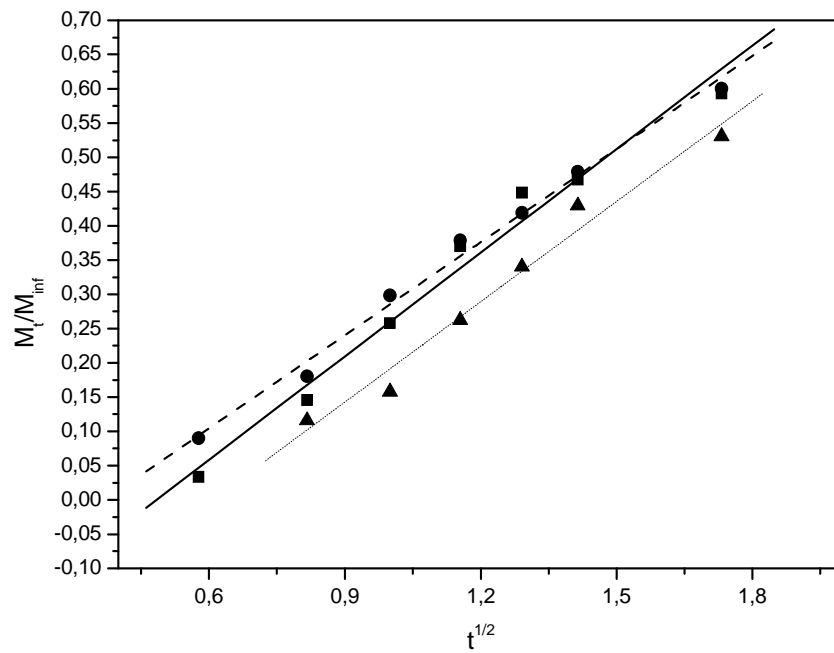


(C)

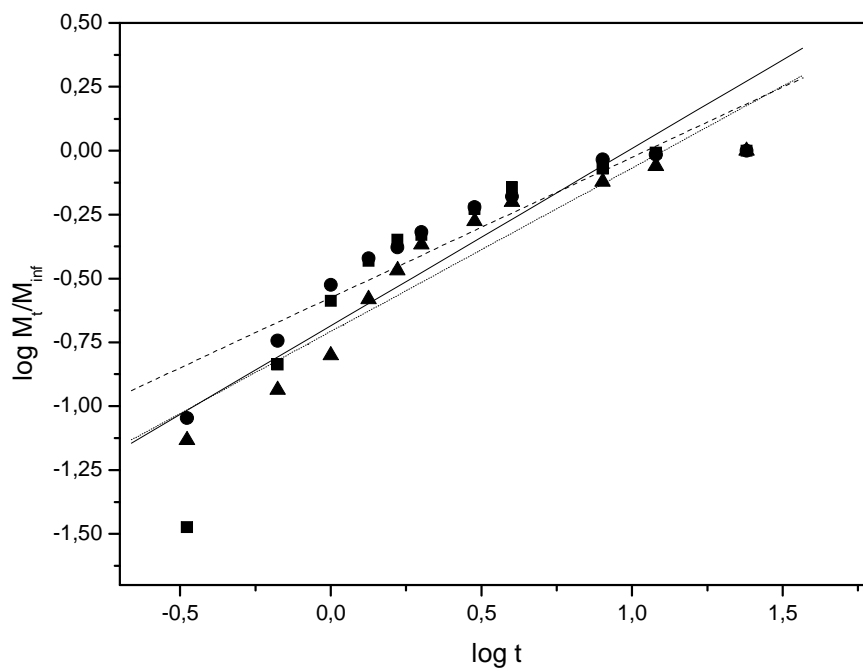
Figura 24 - Perfis de permeação de naproxeno através de filmes de AC/PCL-T preparados com diferentes quantidades de PCL-T (■) 0, (●) 20 e (▲) 40% com (A) 0%, (B) 1,5% e (C) 4,0% (m/m).

5.4.5 – Análise matemática

Quando aplicada à lei de Higuchi nos dados de permeação do naproxeno ($M_t/M_{inf} \leq 0,60$), conforme figuras 25, 26 e 27 (A) os filmes apresentaram bons coeficientes de correlação, exceto para o sistema com 4,0% de água (Tabela 9). O comportamento observado, considerando a Lei de Higuchi, sugere a predominância do mecanismo de difusão na permeação do NAP através dos filmes.



(A)



(B)

Figura 25 – Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 0% de água para o sistema tipo reservatório (naproxeno).

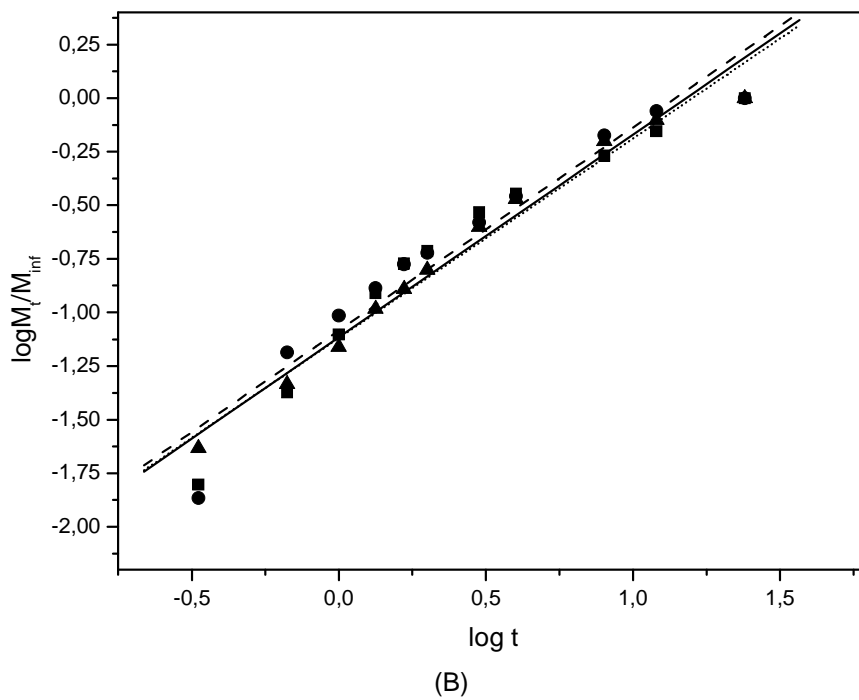
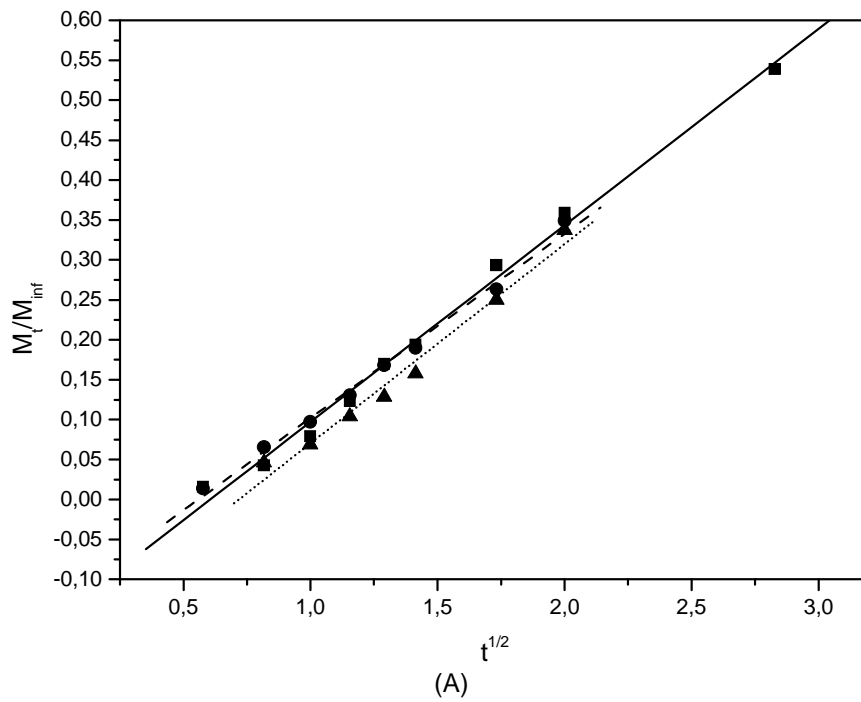
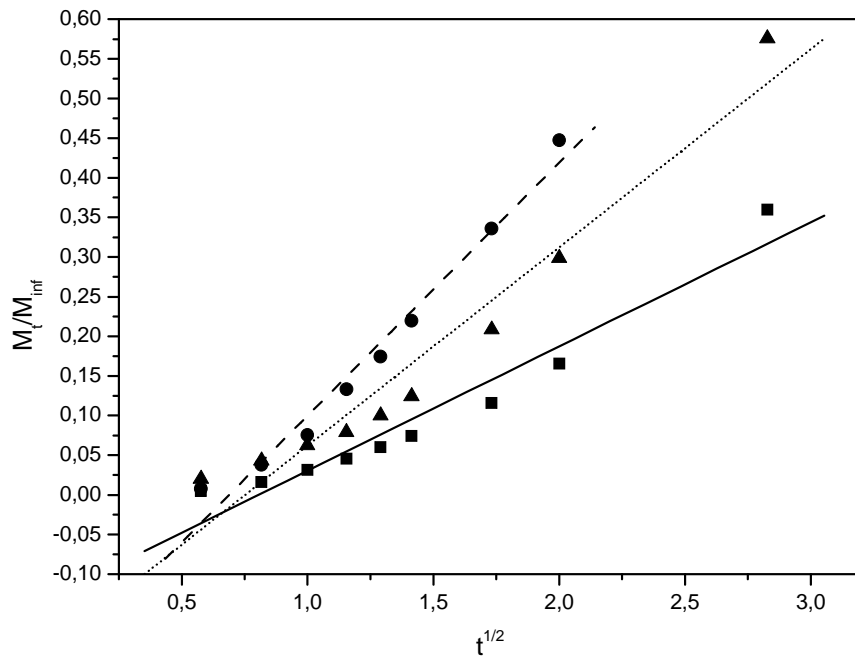
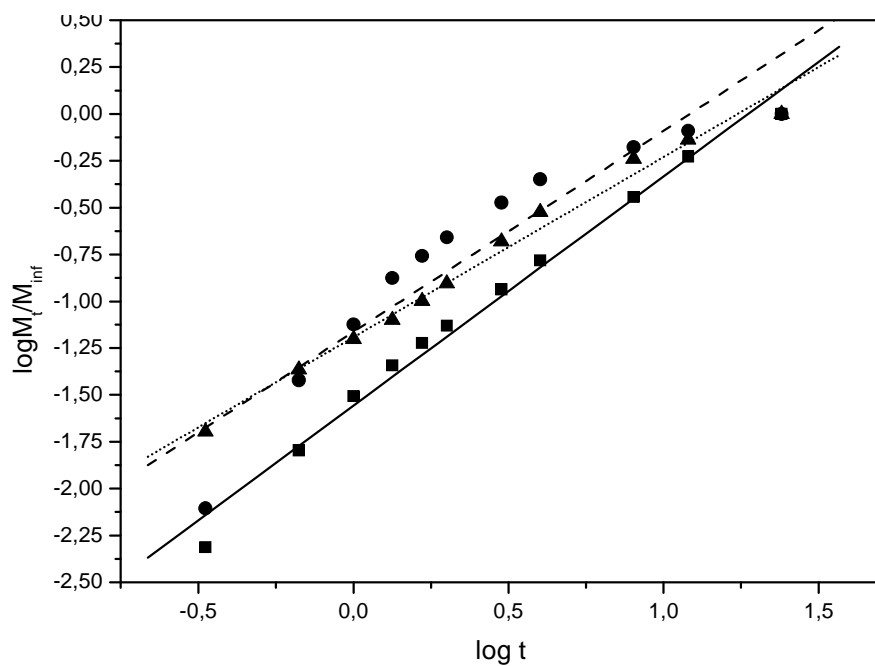


Figura 26 – Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 1,5% de água para o sistema tipo reservatório (naproxeno).



(A)



(B)

Figura 27 – Gráficos resultantes da aplicação da Lei de Higuchi (A) e da Lei de Potências (B) dos filmes de AC/PCL-T 100/0 (—), 80/20(---) e 60/40(.....) com 4,0% de água para o sistema tipo reservatório (naproxeno).

No entanto pela aplicação da Lei de Potências é possível observar uma grande diferença nos valores de n (entre 0,3938 e 1,2240) e, em consequência, nos mecanismos de permeação do naproxeno. Para os filmes sem a presença de água os valores de n variam entre 0,40 - 0,65, sugerindo processos controlados principalmente por difusão, conforme indicado pelo modelo de Higuchi. No entanto, a maioria dos filmes analisados mostra valores de n entre 0,5 - 1,0 sugerindo um mecanismo do tipo anômalo envolvendo tanto a difusão como a erosão do filme. Valores de n maiores que 1 foram observados em filmes AC/PCL-T 100/0 e 80/20 com 4,0% de água, sugerindo processos controlados por difusão, erosão e intumescimento.⁶⁶

Tabela 10 - Composição, coeficiente de correlação, expoente (n) e constante cinética (k) derivadas do modelo de Higuchi e da lei de potência para os filmes de AC/PCL-T usando os sistemas reservatório pra o naproxeno.

Composição		Modelo de Higuchi		Lei das potências		
AC/PCL-T	% H ₂ O	k	R	n	k	R
100/0	0	0,50	0,9900	0,39	0,20	0,8848
80/20		0,45	0,9960	0,55	0,26	0,9407
60/40		0,49	0,9881	0,64	0,19	0,9512
100/0	1,5	0,24	0,9963	0,94	0,07	0,9704
80/20		0,23	0,9965	0,93	0,08	0,9894
60/40		0,25	0,9901	0,95	0,07	0,9661
100/0	4,0	0,16	0,9700	1,22	0,59	0,9932
80/20		0,32	0,9874	1,07	0,74	0,9430
60/40		0,25	0,9740	0,96	0,65	0,9932

Os resultados aqui apresentados devem ser interpretados como uma estimativa dos processos de controle de liberação (mecanismos) tendo em vista que a aplicação da Lei de potências considera em filmes a liberação (permeação) unidimensional. Para os filmes finos onde a superfície é muito grande comparada com a espessura, a análise matemática é restrita a uma dimensão.⁶⁷

CAPITULO 6 - CONCLUSÕES

Estudos das propriedades térmicas mostraram uma diminuição da T_g e T_m dos filmes plastificados com PLC-T. A adição de água como não solvente foi um fator importante para formação de filmes mais porosos, principalmente quando 4,0% de água foram adicionadas ao sistema, ocorrendo a formação de canais e poros interconectados aumentando a permeabilidade para fármacos. Quando 1,5% de água é adicionada ao sistema, pequenos poros ou canais são formados, sendo que esses não estão em conexão entre si ou com a superfície do filme.

Quando o não-solvente e o plastificante são analisados juntos, o filme AC/PCL-T com 1,5% de água é mais influenciado pela quantidade de PCL-T nos perfis de permeação.

Os filmes quando analisados por Higuchi e pela Lei de potências apresentam mecanismos de liberação do ácido salicílico controlado por difusão e pelo mecanismo anômalo ou não-Fickiano caracterizado pela sobreposição dos processos de difusão e erosão do filme, respectivamente. Para o naproxeno os mecanismos foram idênticos ao anterior.

Foram encontrados valores de coeficiente de permeação para os dois fármacos estudados na faixa de 10^{-7} e 10^{-5} cm/s, nas diferentes proporções de PCL-T e porosidade dos filmes.

Para se obter uma melhor permeação, a quantidade de água e de PCL-T mostrou-se uma ferramenta útil e barato para se produzir filmes com porosidades variadas.

CAPITULO 7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Thompson, R., The Science of Controlled Release and Delivery. *Controlled Release Society*, Briefing: Pharmatech, 2004.
- 2- Ansel, H. C., Allen L. V. Jr., Popovich N. G., Formas Farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos, 8ª ed., Artmed editora S.A., 2005;
- 3- Peppas, L. B., *Biomaterials - Polymers in Controlled Drug Delivery*; Disponível em <http://www.device-link.com/mpb/archive/97/11/003.html>, acesso em 12/2007.
- 4- Sunil Shah and Surekha Devi, Polymeric Systems for Controlled Drugs Delivery, disponível em www.ncl-india.org/macro2006/upload/CD-/macro/Lecture/PHC/PHC-2/PHC-2-O-4.pdf, acesso em 12/2007.
- 5- Panchangnula, R., Transdermal Delivery of Drugs, *Indian Journal of Pharmacology*, 29, 140-156, 1997.
- 6- Dash, A. K. and Cudworth II, G. C., Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems, *Journal of Pharmacological and Toxicological methods*, 40, 1-12, 1998.
- 7 - Lawrence K. Fung, W. Mark Saltzman; Polymeric implants for cancer chemotherapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 26, 209–230, 1997.
- 8 - R. Chandra, R. Rustgi, Biodegradable Polymers, *Prog. Polym. Sci.*, 23, 1273–1335, Elsevier Science Ltd, 1998.
- 9 - Wen-Jen Lin*, Chia-Hui Lu, Characterization and permeation of microporous poly(ϵ -caprolactone) films. *Journal of Membrane Science*, 198, 109–118, 2002.
- 10 - Cicek, H.; Tuncel, A.; Tuncel, M.; Piskin, E. Degradation and drug release characteristics of monosize polyethylcyanoacrylate microspheres. *J. Biomater. Sci. Polym.*, 6, 845-856, 1995.
- 11 - Mi, F. L.; Lin, Y. M.; Wu, Y. B.; Shyu, S. S.; Tsai, Y. H. Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation and release behavior. *Biomaterials*, 23, 3257-3267, 2002.
- 12 - Zhang, Y.; Chu, C. C. In vitro release behavior of insulin from biodegradable hybrid hydrogel networks of polysaccharide and synthetic biodegradable polyester. *J. Biomater. Appl.*, 16, 305-325, 2002.
- 13 - Abraham, G. A.; Gallardo, A.; San Roman, J.; Fernandez-Mayoralas, A.; Zurita, M.; Vaquero, J., Polymeric matrices based on graft copolymers of PCL onto acrylic backbones for releasing antitumoral drugs. *J. Biomed. Mater. Res.*, 64A, 638-647, 2003.

- 14 - Calandrelli, L.; De Rosa, G.; Errico, M. E.; La Rotonda, M. I.; Laurienzo, P.; Malinconico, M.; Oliva, A.; Quaglia, F., Novel graft PLLA-based copolymers: potential of their application to particle technology. *J. Biomed. Mater. Res*, 62, 244-253, 2002.
- 15 - Liu, J.; Xiao, Y.; Allen, C. Polymer-drug compatibility: a guide to the development of delivery systems for the anticancer agent, ellipticine. *J. Pharm. Sci.*, 93, 132-143, 2004.
- 16 - Chen, B. H.; Lee, D. J., Slow release of drug through deformed coating film: effects of morphology and drug diffusivity in the coating film. *J. Pharm. Sci.* 90, 1478-1496, 2001.
- 17 - Tunon, A.; Grasjo, J.; Alderborn, G., Effect of intragranular porosity on compression behaviour of and drug release from reservoir pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 19, 333-344, 2003.
- 18 - Fulzele, S. V.; Satturwar, P. M.; Kasliwal, R. H.; Dorle, A. K., Preparation and evaluation of microcapsules using polymerized rosin as a novel wall forming material. *J. Microencapsul.*, 21, 83-89, 2004.
- 19 - Park, J., H., Ye, M. and Park, K., Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs, *Molecules Review*, 10, 146-161, 2005.
- 20- Middleton, J. C., Tripton, A. J. Synthetic Biodegradable Polymers as Medical Devices. (Disponível em <http://www.devicelink.com/mpb/archive/98/03/002.html> Acesso em 12/2007.)
- 21- Nascimento, A., Laranjeira, M.C., Favere, V. T., Josué, A. Impregnation and release of aspirin from chitosan/poly (acrylic acid) graft copolymer microspheres. *J. Microencapsul.*, v.3, n.5, p.679-684, 2001.
- 22- Brannon-Peppas, L. Polymers in Controlled Drug Delivery. Disponível em <http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>. Acesso em 12/2007.
- 23- Beppu, M. M., Arruda, J. C., Eduardo J. e Santana, C. C., Síntese e Caracterização de Estruturas Densas e Porosas de Quitosana, *Polímeros: Ciência e Tecnologia* - Out/Dez, 1999.
- 24- Fialho, S.L., e Júnior, A. S. C., Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações, *Arq. Brás. Oftalmol.* 70(1), 173-179, 2007.

- 25- Ha, J. C., Lee, Y. M., Kim, S. Y. J., Poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide)-Poly (ethyleneoxide) (pluronic)/poly (epsilon-caprolactone) (PCL) amphiphilic block copolymeric nanospheres - I. Preparation and characterization *J. Control. Release*, v.62, n.3 p.381-392, 2000.
- 26- Pinto U. F., Monteiro E. E. C., *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 34, vol. 15, nº3, p. 156-162, 2005.
- 27- Van de Witte, P., Dijkstra, P., J., van den Berg, W., A., Feijen, J. - Phase separation processes in polymer solutions in relation to membrane formation, *Journal of Membrane Science*, 117, 1-31, 1996.
- 28- Kim, J., H., Lee, K., H., Effect of PEG additive on membrane formation by phase inversion, *Journal of Membrane Science*, 138, 153-163, 1998.
- 29- 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. *Chem. Pharm. Bull.* 41, 329-334, 1993.
- 30- Meier, M. M., Kanis, L. A., Lima, J. C., Pires, A. T. N., Soldi, V., *Polymer Advanced Technology*, 15, 1, 2004.
- 31- Godwin, A.D., *Plasticizers, in applied polymer science: 21 Century*, J.C.E. Carraher, Elsevier: New York, 2000.
- 32- Frisbee, S.E., McGinity, J.W., Influence of nonionic surfactants on the physical and chemical properties of biodegradable pseudolatex. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40, 355-363, 1994.
- 33 - O'Donnell, P.B., Wu, C.B., Wang, J., Oshlach, B., Chasin, M., Bodmeier, R., McGinity, J.W., An aqueous based pseudolatex of zein protein for film coating of solid dosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43, 83-89, 1997.
- 34- Wu, C., McGinity, J., W., Non-traditional plasticization of polymeric films *International Journal of Pharmaceutics*, 177, 15-27, 1999.
- 35- Wang, F.-J., Yang, Y., Zhang, X., Zhu., X., Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base, *Materials Science and Engineering C*, v. 20, 93- 100, 2002.
- 36- Rao P., R., Diwan P., V., Permeability studies of cellulose acetate free films for transdermal use: Influence of plasticizers, *Pharmaceutics Acta Helvetiae*, v. 72, 47-51, 1997.
- 37- Arthanareeswaran, G., Thanikaivelan, P., Srinivasn, K., Mohan, D., Rajendran M., Synthesis, characterization and thermal studies on cellulose acetate membranes with additive, *European Polymer Journal* 40, 2153-2159, 2004.

- 38- Keely, C., M., Zhang, X., McBrierty, V., J., Hydration and plasticization effects in cellulose acetate: a solid-state NMR study. *Journal of Molecular Structure*, 355, 33-46, 1995
- 39- Chien, YW, Novel drug delivery systems, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol.50, Marcel Dekker, New York, NY, 797, 1992.
- 40- Roberts, M., S., Targeted drug delivery to the skin and deeper tissues: role of physiology, solute structure and disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 24 (11) :874-9, 1997.
- 41- Cabral, P., K., A., MONOGRAFIA - Sistemas de Liberação Controlada de Drogas: Uma Revisão, 2004.
- 42- Heller, J., Membranes and barriers: Targeted drug delivery; National institute on drug abuse Research; monograph series; Capitulo - The Use of Polymers in the Construction of Controlled-Release Devices, v. 154; 1995.
- 43- Fung, L., K., Saltzman, W., M., Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Advanced Drug delivery Reviews*, v. 26, p. 209-230, 1997.
- 44- George, S., C. and Thomas, S., Transport phenomena through polymeric systems, *Prog. Polym. Sci.* 26, 985-1017, 2001.
- 45- Sinhá, S., C., and Byun, S., Y., Controlled released of ethinylestradiol from ethylvinyl acetate membrane. *International Journal of pharmaceuticals*, Elsevier Science: n. 137, p. 95-102, 1996.
- 46- Armani, K. D. and Liu, C., Microfabrication technology for caprolactona, a biodegradable polymer, *J. Micromch. Micronng.*, n. 10, p. 80-84, 2000.
- 47 - Schröder, I., Z., Film forming polymeric solutions as drug delivery systems for the skin, Dissertation zur Erlangung des Grades des Doktors der Naturwissenschaften der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 2007
- 48- Martin, A., Physical pharmacy, 4^a ed. Pensilvania: Lippincott Williams & Willians. 1993.
- 49- Higuchi, T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drug in suspensions, *Journal of Pharmaceutical sciences*, v.50, p. 874-875, 1961.

- 50- Peppas, N. A. And Siepmann, J., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Advanced Drug delivery Reviews*, 48, 139-157, 2001.
- 51- Kalia, Y. N., Guy, R. H., Modeling transdermal drug release, *Advanced Drug delivery Reviews*, v. 48, p. 159-172, 2001.
- 52- Chien, Y. W. Advanced in transdermal systemic medication, New York: Marcel Dekker, 1987. p. 1-22)
- 53- Barry, B., Liberação transdérmica de fármacos. In. Aulton, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª edição, São Paulo: Artmed, 2005
- 54- M.R. Calil, F. Gaboardi, C.G.F. Guedes, D.S. Rosa, Comparison of the biodegradation of poly(ϵ -caprolactone), cellulose acetate and their blends by the Sturm test and selected cultured fungi, *Polymer Testing*, 25, 597-604, 2006.
- 55- Dias, C., R., Rosa, M., J., Pinho, M., N., Structure of water in asymmetric cellulose ester membranes - an ATR-FTIR study. *Journal of Membrane Science*, 138, 259-267, 1998.
- 56- Kanis, L., A., Generoso, M., Méier, M., M., Pires, A., T., N., Soldi, V. Poly(ethylene-co-methyl acrylate) membranes as rate-controlling barriers for drug delivery systems: characterization, mechanical properties and permeability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, V. 60, 383-390, 2005.
- 57- Méier, M., M., 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*, v. 278, 99-110, 2004.
- 58 - Valenta, C. and Auner B. G., The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *European Journal of pharmaceutics and Biopharmaceutics*, in press, 2004.
- 59- Laity P. R., Glover P. M., Barry A., Hay J. N., Studies of non-solvent induced polymer coagulation by magnetic resonance imaging, *Polymer*, v. 42, p. 7701-7710, 2001.
- 60- Vaessen D. M., McCormick, A.V, Francis, L. F. Effects of phase separation on stress development in polymeric coatings, *Polymer*, v. 43, p. 2267-2277, 2002.
- 61- Costa, P., Lobo, J. M. S. Formas Farmacêuticas de Liberação modificada. *Revista portuguesa de farmácia*, v. XLIX, n.4, p. 181-190, 1999.
- 62- Veiga, F.J.B. Medicamentos orais de liberação controlada. *Coimbra: Bol. Farm. Coimbra*; v. 12, n.2, p.17-87, 1988.

- 63- Berwig, E., Dissertação de Mestrado. Preparação e caracterização de filmes de poliuretano com potencial aplicação na liberação controlada de fármacos. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2006.
- 64- Ogawa, A. C., Plepis, G. M. A., Liberação *in vitro* de Cloridrato de Ciproflaxina em compósitos hidroxiapatita:Colágeno, Polímeros – Ciência e tecnologia, v. 12, n. 2, p. 115-122, 2002.
- 65- Mutalik, S., Udupa, N., Formulation development, *in vitro* and *in vivo* evaluation of membrane controlled transdermal systems of glibenclamide. J. Pharm. Pharmaceut Science, v. 8, p. 26-38, 2005.
- 66- Llabor, J. M., Manzo, R. H., 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.
- 67- Siepmann, F., Le Brun, V., Siepmann J., Drug acting as plasticizers in polymeric systems: A quantitative treatment. *Journal of controlled Release*, n. 115, p. 298-306, 2006.