



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

Italo Rennan Sousa Vieira

**Síntese e caracterização de poliuretanos em dispersão aquosa para
aplicação como filmes para a liberação controlada de fármacos**

Rio de Janeiro

2017

Italo Rennan Sousa Vieira

**Síntese e caracterização de poliuretanos em dispersão aquosa para aplicação
como filmes para a liberação controlada de fármacos**



a, como requisito
o título de mestre,
;-Graduação em
de do Estado do
a de pesquisa:

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Cerqueira Delpech

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Ricci Júnior

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CTC/Q

V658 Vieira, Italo Rennan Sousa Vieira
Síntese e caracterização de poliuretanos em dispersão aquosa para aplicação como filmes para a liberação controlada de fármacos./ Italo Rennan Sousa Vieira – 2017.
146 f.

Orientador: Marcia Cerqueira Delpech

Coorientador: Eduardo Ricci Júnior

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Química.

1. Síntese de poliuretanos – Teses. 2. Dispersões aquosas – Teses. 3. Fármacos – Teses I. Delpech, Marcia Cerqueira. II. Ricci Júnior, Eduardo. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. IV. Título.

CDU 541.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese.

Assinatura

Data

Italo Rennan Sousa Vieira

**Síntese e caracterização de poliuretanos em dispersão aquosa para aplicação
como filmes para a liberação controlada de fármacos**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Linha de pesquisa: Polímeros.

Aprovada em 10 de fevereiro de 2017.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Marcia Cerqueira Delpech (Orientadora)
Instituto de Química – UERJ

Prof. Dr. Eduardo Ricci Júnior (Coorientador)
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Prof. Dr. Marcos Antonio da Silva Costa
Instituto de Química – UERJ

Profa. Dra. Zaida Maria Faria de Freitas
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, José Reinaldo e Vauna Maria, razões do meu viver; à minha amada irmã, Áurea Crystina e ao meu amor, Daniele Costa, por todo incentivo ao longo desta importante caminhada.

AGRADECIMENTOS

A Deus por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

À minha família em especial aos meus pais, José Reinaldo e Vauna Maria, amor incondicional; e à minha irmã, Áurea Crystina, por todo amor, carinho, força e incentivo ao longo de toda caminhada acadêmica. Ao meu amor, Daniele Costa, por toda cumplicidade, incentivo, respeito e paciência, pois a distância é apenas um detalhe.

À minha orientadora e amiga, Márcia Delpech, pela amizade, paciência, orientação e pelos conhecimentos e experiências compartilhadas durante toda a execução deste trabalho. Obrigado por me acolher de braços abertos ao mundo dos polímeros. Que venha o Doutorado!

Ao meu coorientador e amigo, Eduardo Ricci, por toda experiência adquirida nos últimos anos, que iniciou com os estágios de iniciação científica na graduação em Química, e que continua até hoje. Serei eternamente grato pelo acolhimento da família LADEG.

À minha amiga, Gisele Miranda, e colaboradora deste trabalho. Sou grato por me apresentar ao mundo dos poliuretanos, que com toda paciência e bom humor, me preparou com treinamentos diários para que eu pudesse seguir com as primeiras reações em laboratório.

Aos meus amigos, Elisson Brum e Daniele Rosendo, por toda parceria ao longo desta importante trajetória que foi o mestrado. Agradeço por todo apoio, carinho e pela ajuda nas horas difíceis. Que possamos continuar a trilhar novos horizontes.

Aos meus professores do PPGQ pelos valiosos ensinamentos nas disciplinas do mestrado.

À Nitriflex por ceder o laboratório para realização das análises de FTIR, em especial à Suelen que disponibilizou seu tempo para execução das análises.

À CAPES pelo apoio financeiro e a todos que ajudaram na execução deste trabalho.

O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.

José de Alencar

RESUMO

Vieira, I. R. S. *Síntese e caracterização de poliuretanos em dispersão aquosa para aplicação como filmes para a liberação controlada de fármacos*. 2017. 140f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) foram sintetizadas na ausência de solvente orgânico, visando a obtenção de filmes biocompatíveis, aplicados em sistemas de liberação controlada de fármacos (DDS) de caráter hidrofílico e hidrofóbico. Os monômeros empregados foram: diisocianato de isoforona (IPDI), ácido dimetilolpropilônico (DMPA) e dois tipos de poliálcool poliéter: poli(glicol propilênico) (PPG) e quatro copolímeros em bloco à base de poli(glicol etilênico) e de poli(glicol propilênico) (PEG-b-PPG), com variação na proporção de segmentos à base de PEG (7%, 17%, 25% e 38%, em relação à massa molar do copolímero). A hidrazina, como extensor de cadeia, deu origem a grupos ureia. A proporção entre os segmentos flexíveis e rígidos foi mantida a mesma (NCO/OH=2,3) para todos os sistemas. A melhor forma de incorporação dos fármacos hidroxizina (HDZ) e cetoconazol (CTZ), de naturezas hidrofílica e hidrofóbica, respectivamente, nas dispersões pré-formadas foi avaliada. As WPU foram caracterizadas quanto ao teor de sólidos, pH, viscosidade aparente e tamanho médio de partículas por espalhamento de luz (LS). Os filmes produzidos a partir do vazamento das dispersões foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA) e microscopia eletrônica de varredura (SEM). Os testes de liberação *in vitro* dos fármacos foram efetuados a $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ por dissolução em diferentes meios similares às condições fisiológicas do sistema gastrointestinal: suco gástrico simulado (solução HCl 0,1 N, pH 1,2) e suco entérico simulado (solução de tampão fosfato-salino - PBS, pH 7,4). A quantificação dos fármacos foi determinada por espectroscopia na região do ultravioleta visível (UV-Vis). Os mecanismos envolvidos e a cinética de liberação dos fármacos foram determinados através da aplicação de modelos matemáticos e análise da regressão linear. Os resultados indicaram que os fármacos mantiveram sua integridade química após dispersão nos sistemas WPU, que se mantiveram estáveis em termos de sedimentação ao longo do período do estudo. Não foram verificadas diferenças significativas na morfologia dos filmes contendo os fármacos. Os filmes poliuretânicos propiciaram a liberação da HDZ e do CTZ por um período de 8 h, sem que picos de liberação dos fármacos fossem detectados, indicando vantagem no emprego desses sistemas. Em geral, obteve-se uma combinação de difusão do fármaco e erosão do polímero. De acordo com os modelos cinéticos, sistemas contendo HDZ obedeceram ao modelo de ordem zero e os sistemas com CTZ obedeceram aos modelos de ordem zero e de Higuchi. Os sistemas WPU contendo maiores quantidades de segmentos à base de PEG (25 e 38%) apresentaram maior eficiência em termos de dissolução e liberação dos fármacos. No entanto, as dispersões contendo menores quantidades (7 e 17%) se mostraram mais apropriadas, visto que a liberação ocorreu de forma mais lenta.

Palavras-chave: Dispersões aquosas poliuretânicas. Liberação controlada de fármacos. Hidroxizina. Cetoconazol.

ABSTRACT

Vieira, I. R. S. *Synthesis and characterization of aqueous dispersion polyurethanes for application as films for the controlled release of drug*. 2017. 140f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

In this work, waterborne polyurethane (WPU) were synthesized in the absence of organic solvent in order to obtain biocompatible films, which can be applied in controlled hydrophilic or hydrophobic drug delivery systems (DDS). The monomers used were isophoronediiisocyanate (IPDI), dimethylolpropionic acid (DMPA) and two types of polyether polyol: poly(propylene glycol) (PPG) and four block copolymers of poly(ethylene glycol) and poly(propylene glycol) (PEG-b-PPG), with different PEG-segments ratio (7%, 17%, 25% and 38%, in terms of copolymer molar mass). Urea groups were formed on the main chains due to the use of hydrazine as a chain extender. The ratio between soft and hard segments was kept the same (NCO/ OH=2.3) to all systems. The incorporation of two different drugs: hydroxyzine (HDZ) and ketoconazole (CTZ), of hydrophilic and hydrophobic natures, respectively, to WPU was evaluated. The WPU were characterized in terms of solids content, pH, viscosity and average particle size, by light scattering (LS). The cast films were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetric analysis (TGA) and scanning electron microscopy (SEM). Release tests were carried out at $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ in different environments similar to physiological conditions of the gastrointestinal system: simulated gastric juice (HCl solution 0.1 N, pH 1.2) and simulated intestinal fluids (phosphate buffered saline solution - PBS, pH 7.4). The content of the released drug was determined by ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy. The mechanisms involved and the kinetics of drug release were assessed employing mathematical models and linear regression. The drugs retained their chemical integrity after the dispersion in WPU systems, and the dispersions remained stable by means of sedimentation throughout the study. No significant differences were observed in the morphology of films containing drugs. Polyurethane films studied released HDZ and CTZ for a period of 8h without detecting peaks of drug release, which represents an advantage in the use of these systems. In general, a combination of drug diffusion and polymer erosion was observed. According to kinetic models, HDZ systems followed zero order models and the CTZ systems followed zero order and Higuchi models. WPU systems containing higher amounts of PEG segments (25 and 38%) showed greater efficiency in terms of dissolution and release of the drugs. Therefore, systems with lower contents of PEG (7 and 17%) were most suitable as sustained delivery systems, whereas the release was slower.

Keywords: Waterborne polyurethane. Controlled release of drugs. Hydroxyzine. Ketoconazole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Esquema básico de formação da ligação uretânica.....	19
Figura 2 –	Representação esquemática do processo de síntese do PU em massa.....	20
Figura 3 –	Variação na concentração do fármaco com o tempo.....	24
Figura 4 –	Estrutura dos copolímeros PEG-b-PPG e PEG-b-PPG-b-PEG...	31
Figura 5 –	Reações de formação dos copolímeros PEO-b-PPO-b-PEO.....	31
Figura 6 –	Mecanismo de formação de micelas em meio aquoso a partir do copolímero tribloco PEO-b-PPO-b-PEO.....	33
Figura 7–	Mecanismos de liberação controlada de fármacos.....	36
Figura 8–	Estrutura química do cetoconazol.....	41
Figura 9–	Estrutura química da hidroxizina.....	42
Figura 10–	Parâmetros reacionais avaliados.....	47
Figura 11 –	Representação esquemática das reações químicas envolvidas no processo de síntese das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU).....	51
Figura 12 –	Preparo dos filmes a partir das WPU.....	54
Figura 13 –	Ensaio de dissolução dos fármacos <i>in vitro</i>	63
Figura 14 –	Representação do corte das amostras em formato quadrado.....	64
Figura 15 –	Aspecto visual das formulações de WPU.....	67
Figura 16 –	Representação esquemática de formação da partícula de WPU..	69
Figura 17 –	Perfis de distribuição do tamanho de partículas das WPU.....	72
Figura 18 –	Tamanho médio de partícula (APS) e PDI das WPU e WPU + fármacos.....	73
Figura 19 –	Algumas possibilidades de interação entre fármacos e micelas poliméricas.....	73
Figura 20 –	Representação esquemática das interações entre os fármacos e as partículas de WPU.....	75
Figura 21 –	Perfis de distribuição do tamanho de partículas das WPU + fármacos.....	77
Figura 22 –	Curvas de viscosidade das dispersões aquosas poliuretânicas	

	(WPU).....	80
Figura 23 –	Filmes de WPU antes e após a incorporação de fármacos.....	81
Figura 24 –	Espectros de absorção FTIR dos filmes de WPU.....	83
Figura 25 –	Detalhamento das regiões do espectro de FTIR dos filmes de WPU.....	84
	
Figura 26 –	Espectros de absorção FTIR do CTZ e da HDZ.....	87
Figura 27 –	Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-7, WPU-7+CTZ e WPU-7+HDZ.....	88
Figura 28 –	Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-17, WPU-17+CTZ e WPU-17+HDZ.....	89
Figura 29 –	Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-25, WPU-25+CTZ e WPU-25+HDZ.....	89
Figura 30 –	Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-38, WPU-38+CTZ e WPU-38+HDZ.....	90
Figura 31 –	Curvas de degradação térmica (TG) e de derivada DTG dos fármacos CTZ e HDZ.....	96
Figura 32 –	Curvas de degradação térmica (TG) dos filmes de WPU e WPU + fármacos.....	97
Figura 33 –	Curvas de derivada DTG dos filmes de WPU e WPU + fármacos.....	97
Figura 34 –	Micrografias em SEM dos filmes WPU-7 e WPU-7+CTZ ou HDZ	99
Figura 35 –	Micrografias em SEM dos filmes WPU-38 e WPU-38+CTZ ou HDZ.....	100
Figura 36 -	Espectros de absorção UV-Vis do CTZ e HDZ.....	103
Figura 37 –	Curvas padrão do CTZ em diferentes meios.....	104
Figura 38 –	Curvas padrão da HDZ em diferentes meios.....	104
Figura 39 –	Representação esquemática dos mecanismos de liberação do CTZ e da HDZ a partir dos filmes de WPU.....	106
Figura 40 –	Perfis de liberação do CTZ a partir dos filmes de WPU.....	108
Figura 41 –	Perfis de liberação da HDZ a partir dos filmes de WPU.....	111
Figura 42 –	Correlação entre o teor de segmentos PEG (%), quantidade máxima de fármaco liberada após as 8 horas (Q_8) e a eficiência	

de dissolução (%)..... 114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados utilizados na síntese referentes à massa molar e ao equivalente grama de cada monômero e reagente.....	48
Tabela 2 –	Proporção em massa (g) dos monômeros e reagentes utilizados na síntese.....	49
Tabela 3 –	Testes de solubilidade dos fármacos nas WPU.....	52
Tabela 4 –	Testes de solubilidade dos fármacos nos meios receptores.....	60
Tabela 5 –	Condições <i>sinkadotadas</i> para os meios receptores usados no ensaio de dissolução dos fármacos cetozonazol e hidroxizina.....	61
Tabela 6 –	Valores de sólidos totais e pH das dispersões aquosas WPU.....	68
Tabela 7 –	Tamanho médio de partículas (APS) e PDI das dispersões WPU.....	70
Tabela 8 –	Tamanho médio de partículas (APS) e PDI das dispersões WPU + fármacos.....	73
Tabela 9 –	Principais bandas de absorção para os grupamentos identificados nos filmes de WPU.....	84
Tabela 10 –	Comparação das principais bandas de absorção para os grupamentos identificados nos filmes de WPU e WPU+fármacos (APÊNDICE A).....	133
Tabela 11 –	Dados obtidos das curvas de TG e DTG dos fármacos, filmes de WPU e WPU + fármacos.....	93
Tabela 12 –	Percentual cumulativo de liberação do CTZ a partir dos filmes de WPU.....	134
Tabela 13 –	Percentual cumulativo de liberação da HDZ a partir dos filmes de WPU.....	134
Tabela 14 –	Otimização dos modelos matemáticos na cinética de liberação dos fármacos CTZ e HDZ.....	109
Tabela 15 –	Eficiência de dissolução (DE %) dos fármacos.....	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	acetaminofeno
ACT	acetato de dexametasona
ANOVA	análise de variância
APS	tamanho médio de partícula
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
ATR	refletância total atenuada
CMC	concentração micelar crítica
COO ⁻	grupos carboxílicos
CTZ	cetoconazol
DDS	<i>drug delivery system</i>
DE (%)	Eficiência de dissolução
DMPA	ácido dimetilolpropiónico
DOX	doxorrubicina
DTG	curva de derivada de perda de massa
DTZ	diltiazem
EDA	etilenodiamina
EG	glicol etilênico
EO	óxido de etileno
E _g	equivalente-grama
FTIR	espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
H ₁₂ MDI	4,4'- diisocianato de diciclo-hexilmetano
HDI	diisocianato de hexametileno
HDZ	hidroxizina
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HYD	hidrazina
IMC	indometacina
IPDI	diisocianato de isoforona
LDDFA	extensor de cadeia à base de folato conjugado
LDI	diisocianato de éster etílico de L-lisina
MA	azul de metileno
MDI	di(<i>p</i> -fenil-isocianato) de metileno
\bar{M}_n	massa molar numérica média
MMT	argila montmorilonita
mPEG	metoxi poli(glicol etilênico)
NCO/OH	razão entre o número de equivalentes-grama de grupamentos isocianato e hidroxila
NIC	nicardipina
NIF	nifedipino

PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>
PCL	poli(ϵ -caprolactona)
PDI	índice de polidispersividade
PE	pentaeritritol
PE	polietileno
PEA	poli(adipato de etileno)
PEG	poli(glicol etilênico)
PEG-b-PPG	copolímero em bloco à base de poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico)
PEO	poli(óxido de etileno)
PEO-b-PPO-b-PEO	copolímero tribloco à base de poli(óxido de etileno) e poli(óxido de propileno)
PLA	poli(ácido láctico)
<i>p</i> -NA	<i>p</i> -nitroanila
PO	óxido de propileno
PPG	poli(glicol propilênico)
PPO	poli(óxido de propileno)
PPO-PDMS-PPO	copolímero α , ω -dihidroxi poli (óxido de propileno) – poli(dimetilsiloxano) – poli(óxido de propileno)
PUU	poli(uretano-ureia)s
PU	poliuretano
Q_8	quantidade de fármaco liberado após 8 horas
R^2	coeficiente de correlação
SD	desvio-padrão
SEM	microscopia eletrônica de varredura
TA	triancinolona acetonida
TDI	diisocianato de tolileno
TEA	triethylamina
T_g	temperatura de transição vítrea
TGA	termogravimetria
$T_{m\acute{a}x}$	temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima
T_{onset}	temperatura inicial de degradação
TPU	poliuretano termoplástico
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
UV-Vis	espectroscopia na região do ultravioleta visível
VOC	compostos orgânicos voláteis
WPU	poliuretanos dispersos em água

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	OBJETIVOS	18
1.1	Objetivo geral.....	18
1.2	Objetivos específicos.....	18
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	Poliuretanos dispersos em água (WPU)	19
2.2	Sistemas de liberação controlada de fármacos (DDS)	23
2.3	Incorporação de fármacos em dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)	25
2.4	Copolímeros em bloco à base de poli(glicol etilênico) (PEG) e poli(glicol propilênico) (PPG) (PEG-b-PPG)	30
2.5	Mecanismos de liberação controlada	33
2.5.1	<u>Modelos cinéticos de liberação de fármacos</u>	37
2.6	Fármacos modelo	40
2.6.1	<u>Cetoconazol (CTZ)</u>	40
2.6.2	<u>Hidroxizina (HDZ)</u>	41
3	METODOLOGIA	43
3.1	Materiais	43
3.1.1	Reagentes.....	43
3.1.2	Equipamentos e acessórios.....	44
3.2	Métodos	46
3.2.1	<u>Síntese das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)</u>	46
3.2.1.1	Formulações estudadas.....	46
3.2.1.2	Etapas da síntese.....	49
3.2.1.2.1	Síntese do prepolímero e neutralização dos grupos carboxílicos.....	49
3.2.1.2.2	Dispersão aquosa e extensão de cadeia.....	50
3.2.2	<u>Testes de incorporação de fármacos nas dispersões WPU para obtenção de filmes</u>	52
3.2.3	<u>Preparação de filmes a partir das dispersões WPU</u>	53
3.2.4	<u>Caracterização</u>	54

3.2.4.1	Caracterização das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU).....	55
3.2.4.1.1	Teor de sólidos (%)......	55
3.2.4.1.2	Determinação do pH.....	56
3.2.4.1.3	Tamanho médio de partícula (APS) por espalhamento de luz (LS)..	56
3.2.4.1.4	Viscosidade aparente.....	56
3.2.4.2	Caracterização dos filmes WPU puros e WPU + fármacos (hidrofílico e hidrofóbico).....	57
3.2.4.2.1	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	57
3.2.4.2.2	Análise termogravimétrica (TGA).....	57
3.2.4.2.3	Microscopia eletrônica de varredura (SEM).....	58
3.2.5	<u>Ensaio de liberação de fármacos <i>in vitro</i></u>	59
3.2.5.1	Testes de solubilidade dos fármacos.....	59
3.2.5.2	Meios de dissolução e condições <i>sink</i>	60
3.2.5.3	Identificação por UV-Vis.....	61
3.2.5.4	Curvas padrão.....	62
3.2.5.5	Perfil de dissolução – testes de liberação de fármacos <i>in vitro</i>	62
3.2.5.5.1	Cálculos para obtenção das amostras de filmes.....	63
3.2.5.6	Modelos cinéticos de liberação de fármacos.....	64
3.2.5.7	Eficiência de dissolução – DE (%)......	64
3.2.5.8	Análise estatística.....	65
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
4.1	Síntese e caracterização	66
4.1.1	<u>Aspecto e estabilidade</u>	66
4.1.2	<u>Caracterização</u>	67
4.1.2.1	Caracterização das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU).....	67
4.1.2.1.1	Teor de sólidos totais e determinação do pH.....	67
4.1.2.1.2	Tamanho médio de partícula (APS) das dispersões WPU.....	68
4.1.2.1.2.1	Influência da incorporação de fármacos hidrofílico e hidrofóbico no tamanho médio de partícula das WPU.....	72
4.1.2.1.3	Viscosidade aparente.....	78
4.1.2.2	Caracterização dos filmes WPU puros e WPU + fármacos	

	(hidrofílico e hidrofóbico).....	81
4.1.2.2.1	Aspecto dos filmes antes e após a incorporação de fármacos.....	81
4.1.2.2.2	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	82
4.1.2.2.3	Análise termogravimétrica (TGA).....	91
4.1.2.2.4	Microscopia eletrônica de varredura (SEM).....	98
4.2.3	Estudos de liberação <i>in vitro</i> dos fármacos cetozonazol e hidroxizina a partir dos filmes WPU.....	102
4.2.3.1	Solubilidade e meios de dissolução.....	102
4.2.3.2	Identificação por UV-Vis.....	102
4.2.4.3	Curvas padrão.....	103
4.2.5.4	Perfil de dissolução – testes de liberação de fármacos <i>in vitro</i>	105
4.2.5.4.1	Liberação do fármaco hidrofóbico.....	107
4.2.5.4.2	Liberação do fármaco hidrofílico.....	110
4.2.5.4.3	Eficiência de dissolução – DE (%).....	112
	CONCLUSÃO	116
	REFERÊNCIAS	118
	APÊNDICE A –Principais bandas de absorção FTIR dos filmes de WPU e WPU + fármacos.....	133
	APÊNDICE B –Percentual cumulativo de liberação dos fármacos..	134
	APÊNDICE C –Aplicação de modelos cinéticos aos perfis de liberação do cetozonazol.....	135
	APÊNDICE D –Aplicação de modelos cinéticos aos perfis de liberação da hidroxizina.....	138

INTRODUÇÃO

A pesquisa e o desenvolvimento de novos sistemas químicos menos agressivos, não somente do ponto de vista ambiental, mas também em termos de biocompatibilidade, têm sido foco de grande interesse acadêmico e industrial. Em virtude disso, o estudo de dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) vem ganhando cada vez mais destaque.

Com o advento da medicina moderna aliado ao desenvolvimento da ciência de novos materiais, muitos dispositivos biomédicos têm sido criados a partir de materiais poliméricos, visando oferecer um efeito terapêutico adequado. Os poliuretanos (PU), em especial, formam uma classe de polímeros muito versáteis que têm encontrado diversas aplicações, tanto na medicina como na indústria farmacêutica. A literatura tem destacado sua utilização como biomaterial (PAN *et al.*, 2014; SEO, NA, 2014; SOLANKI *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2014).

Dentre as principais aplicações dos poliuretanos na área biomédica, destacam-se os filmes: transdérmicos, para implantes e para recobrimento de *stents* esofágicos. Os materiais uretânicos são usados na produção de cateteres, válvulas cardíacas e em sistemas de liberação controlada de fármacos (*drug delivery system*) (DDS) (BASAK, ADHIKARI, 2012; MOURA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2009a, 2009b, 2011).

A aplicação de materiais poliméricos em nível biológico requer propriedades indispensáveis, como não toxicidade e biocompatibilidade. Outras propriedades, como biodegradabilidade, dependem da aplicação final do material (ALISHIRI *et al.*, 2014; GUELCHER, 2008; HASHIZUME *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2010, 2013; SONG *et al.*, 2013). Nessa classe de materiais, os poliuretanos em dispersão aquosa (WPU) também apresentam boas propriedades *in vitro* e *in vivo* possibilitando a sua utilização como um biomaterial. Apesar dos poucos estudos publicados recentemente para esta aplicação, alguns materiais à base de WPU já demonstram boa biocompatibilidade com os tecidos vivos (DIAS *et al.*, 2010; MOURA *et al.*, 2011; PINTO *et al.*, 2011, 2012; PEREIRA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2013).

Diferentemente dos materiais que utilizam solvente orgânico na etapa de síntese, as WPU possuem grande diferencial, além do menor custo, não são tóxicas e nem inflamáveis, pois a utilização de água como meio de dispersão torna esses

sistemas não poluentes (COUTINHO *et al.*, 2000, 2002a, 2007, 2008; DELPECH, COUTINHO, 2000; DELPECH *et al.*, 2011; SARDON *et al.*, 2010). Por isso, alguns tipos de poliuretanos obtidos por dispersão aquosa mostram-se como excelente alternativa para produção de novos biomateriais com propriedades promissoras.

A incorporação de fármacos em matrizes poliméricas, visando a sua utilização como sistemas de liberação controlada, tem sido efetuada com sucesso. Além do efeito terapêutico oferecido pelo fármaco, que é indispensável, alguns outros objetivos são essenciais, como o aumento no intervalo das dosagens do medicamento, o que oferece menos trauma ao paciente e possibilita mais conforto e comodidade ao tratamento.

Dispersões aquosas poliuretânicas têm mostrado grande versatilidade para o desenvolvimento de sistemas DDS, principalmente aquelas utilizando polióis à base de poli(glicol etilênico) (PEG) e poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e diisocianato de isoforona (IPDI) (MOURA *et al.*, 2011; PINTO *et al.*, 2011, 2012; SILVA *et al.*, 2009a, 2009b, 2010, 2013). Esses materiais permitiram a incorporação de diferentes fármacos, com caráter hidrofóbico, como por exemplo: triancinolona acetona (PINTO *et al.*, 2011, 2012) e acetato de dexametasona (MOURA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2009a, 2009b).

Diante do referencial teórico, este Trabalho tem como objetivo, investigar a possibilidade de incorporação dos fármacos hidroxizina (hidrofílico) e cetoconazol (hidrofóbico) em dispersões aquosas poliuretânicas à base de diisocianato de isoforona (IPDI), poli(glicol propilênico) (PPG) e copolímeros em bloco à base de poli(glicol etilênico) e de poli(glicol propilênico) (PEG-b-PPG), para formação de filmes aplicados como sistemas de liberação controlada de fármacos de administração por via oral.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Sintetizar poliuretanos dispersos em água com diferentes teores de segmentos hidrofílicos à base de poli(glicol etilênico) (PEG), incorporar fármacos de natureza hidrofílica e hidrofóbica aos sistemas e testar a liberação desses últimos em soluções padrão.

1.2 Objetivos específicos

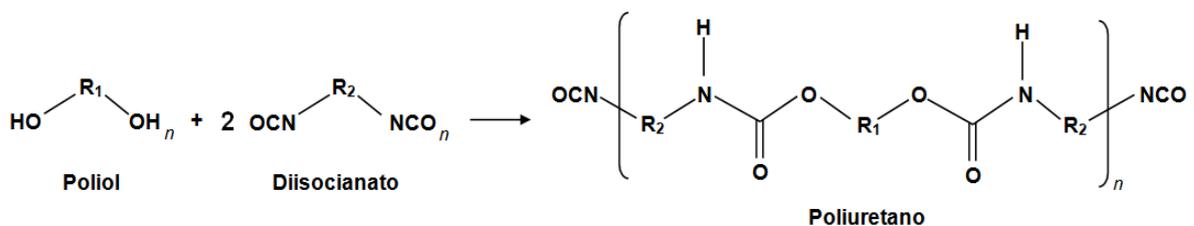
- ✚ Preparar e caracterizar dispersões aquosas de poliuretano com diferentes composições de segmentos à base de PEG, de acordo com método já estudado pelo grupo de pesquisa.
- ✚ Estudar a melhor forma de incorporação dos fármacos hidroxizina (hidrofílico) e cetoconazol (hidrofóbico) nas dispersões aquosas de poliuretano.
- ✚ Vazar filmes com os sistemas dispersão/fármaco.
- ✚ Avaliar a taxa de liberação *in vitro* dos fármacos a partir dos filmes.
- ✚ Estudar a influência dos diferentes percentuais de PEG presentes nos segmentos flexíveis na taxa de liberação dos fármacos.
- ✚ Indicar os mecanismos envolvidos na liberação dos fármacos, através da aplicação dos modelos cinéticos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Poliuretanos dispersos em água (WPU)

Os poliuretanos (PU) representam uma classe de polímeros muito versáteis, que permitem a incorporação de diferentes funcionalidades químicas. Primariamente, os compostos envolvidos na polimerização são diisocianatos e di- ou polióis (COUTINHO *et al.*, 2008; KRÓL, 2007) (Figura 1).

Figura 1 - Esquema básico de formação da ligação uretânica



Legenda: R₁ é um segmento derivado do polioli e R₂ um segmento alifático ou aromático derivado a partir do diisocianato.

Fonte: O autor, 2017.

Poliuretanos podem dar origem a termoplásticos, termorrígidos, fibras, e elastômeros, de acordo com as combinações de monômeros utilizados para a obtenção do material (ENGELS *et al.*, 2013). São encontrados nas mais diversas aplicações em áreas distintas, como em praticamente todos os setores industriais, passando pela indústria de revestimentos, têxtil, aeroespacial, automobilística e biomédica (CHATTOPADHYAY, WEBSTER, 2009; COUTINHO *et al.*, 2008; ENGELS *et al.*, 2013; GOPALAKRISHNAN, FERNANDO 2011; GURUNATHAN *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2012).

O desenvolvimento de poliuretanos em dispersão aquosa (WPU) para a produção de filmes e membranas para aplicações diversas tem se mostrado como uma alternativa ambientalmente amigável para a redução da emissão de compostos orgânicos voláteis (VOC) para a atmosfera (CHATTOPADHYAY, RAJU, 2007;

Os polióis mais empregados na síntese de poliuretanos em dispersão aquosa são à base de poliéteres e poliésteres. Dentre os poliéteres mais utilizados estão o poli(glicol etilênico) (PEG), poli(glicol propilênico) (PPG), poli(glicol tetrametilênico) (PTMG) e seus copolímeros. Esses polióis são menos vulneráveis à hidrólise, apresentam maior biocompatibilidade e menor custo. Os poliésteres como poli(adipato de etileno) (PEA) e poli(ϵ -caprolactona) (PCL) podem ser utilizados na síntese de PU e são mais suscetíveis à degradação enzimática (CAKIC *et al.*, 2013; CHATTOPADHYAY, WEBSTER, 2009; COUTINHO *et al.*, 2002a, 2002b).

De uma maneira geral, os diisocianatos alifáticos dão origem a PU mais flexíveis e resistentes às intempéries. Os diisocianatos aromáticos dão origem a PU menos resistentes à oxidação e mais viscosos. Os monômeros alifáticos mais usados são o diisocianato de hexametileno (HDI), o diisocianato de isoforona (IPDI) e o 4,4'- diisocianato de dicitlo-hexilmetano (H_{12} MDI). Dentre os monômeros aromáticos mais usados estão o diisocianato de tolileno (TDI) e di(p-fenil-isocianato) de metileno (MDI) (CHATTOPADHYAY, WEBSTER, 2009).

Usualmente, os PU são hidrofóbicos (imiscíveis com a água), e para que a dispersão aquosa possa ser formada é necessária a incorporação de grupos hidrofílicos iônicos (catiônicos ou aniônicos) provenientes de um emulsificante interno, passíveis de neutralização. Pode-se também incorporar um segmento hidrofílico não iônico (COUTINHO *et al.*, 2008; MOHAGHEGH *et al.*, 2005).

Os extensores de cadeia são moléculas difuncionais pequenas que têm a função de aumentar a massa molar do poliuretano, pela reação com grupos terminais do prepolímero, geralmente isocianato ($-NCO$). De uma forma geral podem ser dióis, dando origem a ligações uretânicas, ou diaminas, resultando em um poli(uretano-ureia) (PUU) (BARBOZA *et al.*, 2014; DELPECH *et al.*, 2011; COUTINHO *et al.*, 2008; DELPECH, COUTINHO *et al.*, 2000; MAGALHÃES *et al.*, 2007).

Estruturalmente, as cadeias poliuretânicas são constituídas por segmentos flexíveis e rígidos, dispostos alternadamente. Os domínios de segmentos rígidos, que proporcionam reforço para o polímero, são compostos principalmente pelo diisocianato e pelo extensor de cadeia, enquanto a matriz de segmentos flexíveis, de natureza elastomérica, é composta basicamente por polióis. As características são específicas para cada composição e estequiometria, levando a diferenças

expressivas nas propriedades do produto (VERMETTE *et al.*, 2001; CHATTOPADHYAY, WEBSTER, 2009).

Atualmente, alguns PU possuem grande interesse para aplicações biomédicas, devido à ampla possibilidade de escolha de monômeros. Poliuretanos podem ser sintetizados com características biocompatíveis a sistemas biológicos (sangue, órgãos e tecidos do organismo) e biodegradabilidade (DIAS *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2010; SONG *et al.*, 2013; WILLIAMS *et al.*, 2005). Um polímero biocompatível é caracterizado pela capacidade de coexistir com as células ou organismos vivos sem provocar uma resposta imunológica indesejada ou tóxica. Já os polímeros biodegradáveis sofrem degradação química *in vivo*, por hidrólise ou ação enzimática, originando produtos não tóxicos. Tais características se constituem como requisito mínimo para os biomateriais (LU *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2013).

Em particular, alguns materiais à base de PU já demonstram baixa toxicidade e biodegradabilidade para diferentes aplicações biomédicas, incluindo medicina regenerativa e engenharia de tecidos (HASHIZUME *et al.*, 2010; GUELCHER, 2008; MCDEVITT *et al.*, 2003), tais como filmes/membranas para liberação controlada de fármacos (BASAK, ADHIKARI, 2012; DIAS *et al.*, 2010; MOURA *et al.*, 2011; PAN *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2010; PINTO *et al.*, 2011; SARKAR *et al.*, 2008a; SEO, NA, 2014; SILVA *et al.*, 2009a, 2009b, 2011; SOLANKI *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2014; WILLIAMS *et al.*, 2005).

Geralmente, os poliuretanos biocompatíveis com características termoplásticas (TPU) são os mais utilizados na produção de dispositivos implantáveis, uma vez que apresentam, de uma forma geral, boa resistência à tração, à abrasão e à degradação (LAMBA *et al.*, 1998). Além da biocompatibilidade, a bioestabilidade do material também é um fator importante para algumas aplicações como válvulas e próteses, já que alguns materiais bioestáveis precisam atuar por longos períodos de tempo, sendo resistentes à degradação no ambiente agressivo dos tecidos vivos (OLIVEIRA, 2011). Em contrapartida, outros precisam degradar mais rapidamente, como os carreadores de medicamentos, administrados por via oral.

Poliuretanos têm sido desenvolvidos como matrizes para aprimorar a liberação controlada de fármacos. Vários fatores que relacionam o polímero e o fármaco podem favorecer este processo de liberação. Os principais são: estímulos

com o pH e a temperatura, propriedade de inchamento do material e interações intermoleculares entre ambos (CHEN *et al.*, 2011; CHERNG, 2013; ISTANBULLU *et al.*, 2013; SAHA *et al.*, 2014; SEO, NA, 2014; YANG *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2014; ZHOU *et al.*, 2012).

As interações entre a estrutura do PU e a do fármaco são imprescindíveis para a escolha adequada do sistema, levando em conta o tipo de medicamento e sua compatibilidade estrutural com os monômeros. Os poliuretanos, portanto, apresentam um potencial para superar os desafios biológicos e uma grande promessa como dispositivos eficazes para administração terapêutica (SANTOS, 2014).

Nos últimos anos, alguns trabalhos têm demonstrado interesse em relação à aplicação das WPU nas áreas médica e farmacêutica, em especial para sistemas de liberação controlada de fármacos (BASAK, ADHIKARI, 2012; MOURA *et al.*, 2011; PINTO *et al.*, 2011, 2012; SILVA *et al.*, 2009a, 2009b, 2011, 2013).

2.2 Sistemas de liberação controlada de fármacos (DDS)

Nas últimas décadas, muita atenção tem sido dada para o desenvolvimento de novos sistemas para o transporte de fármacos. Dentre esses, os sistemas de liberação controlada de fármacos ou *drug delivery system* (DDS) têm despertado grande interesse por parte dos pesquisadores, principalmente, porque a utilização da maioria dos compostos terapêuticos é sempre limitada pela impossibilidade de aumento de dosagem.

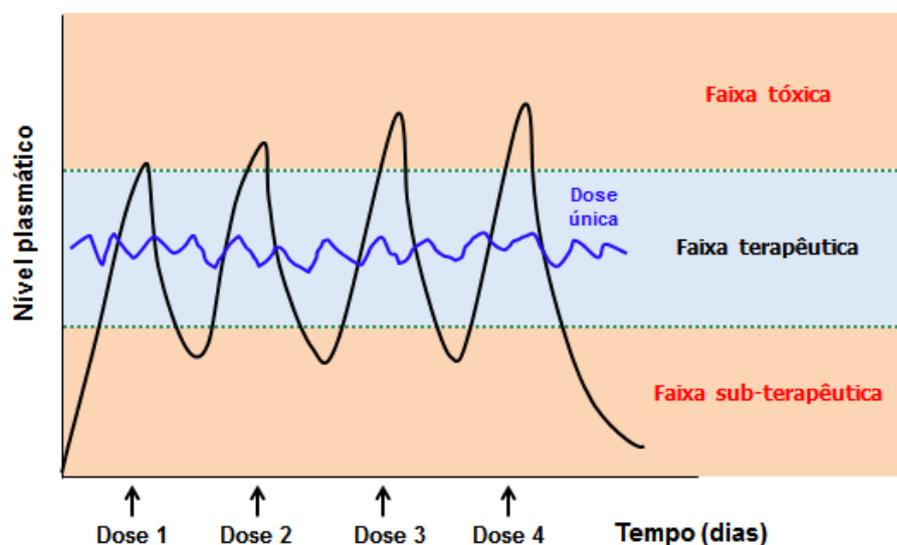
Nos sistemas DDS, o fármaco está ligado a um transportador ou carreador (óleos vegetais e/ou essenciais, nanoemulsões, lipossomas, ciclodextrinas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, etc.) que é responsável por contornar as propriedades físico-químicas limitantes dos fármacos encapsulados, melhorando, desta forma, a farmacodinâmica (potencialização do efeito terapêutico), farmacocinética (controle da absorção e distribuição tecidual) e os efeitos toxicológicos (redução da toxicidade local e sistêmica) dos mesmos (ARAÚJO *et al.*, 2003).

De acordo com Swarbrick (2007) e Villanova (2010), os principais objetivos dos sistemas DDS são:

- ✚ prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo;
- ✚ sustentar sua concentração plasmática, assegurando uma maior biodisponibilidade;
- ✚ controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios biológicos e químicos;
- ✚ reduzir os efeitos colaterais, realçando, assim, a adesão do paciente ao tratamento com um menor número de dosagens diárias.

Com base na Figura 3, a utilização de sistemas DDS oferece grande vantagem em relação aos sistemas convencionais, pois a concentração do fármaco se mantém constante na faixa terapêutica por um longo período, ministrando-se uma única dosagem. Nos sistemas convencionais a concentração do fármaco na corrente sanguínea apresenta um pico máximo e, então, declina (KENAWY *et al.*, 2009; LYRA *et al.*, 2007), ou seja, existem faixas em que a concentração do fármaco na corrente sanguínea pode ser mínima (faixa sub-terapêutica), impossibilitando o efeito terapêutico ou pode estar acima do efeito desejado (faixa tóxica).

Figura 3 - Variação na concentração do fármaco com o tempo



Fonte: Adaptado de LYRA *et al.*, 2007.

Segundo Bergmann (2008), outras vantagens dos sistemas DDS podem ser apresentadas em relação aos sistemas convencionais, tais como:

- ✚ maior controle da liberação do princípio ativo, diminuindo o aparecimento de doses tóxicas e sub-terapêuticas;
- ✚ utilização de menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo;
- ✚ maior intervalo de administração;
- ✚ melhor aceitação do tratamento pelo paciente;
- ✚ possibilidade de direcionamento do princípio ativo para seu alvo específico.

O desenvolvimento atual de novos sistemas DDS mais sofisticados e eficientes anda em consonância com o desenvolvimento de novos polímeros, que podem ser desenhados para apresentar propriedades cada vez mais específicas, formando a classe de materiais mais investigada no desenvolvimento de sistemas DDS (KIM *et al.*, 2009).

Um requisito fundamental para que os polímeros possam ser utilizados na preparação de um sistema DDS é que nem eles nem seus produtos de degradação sejam tóxicos, e que apresentem boa biocompatibilidade, pelo menos nos tecidos com os quais vão ter contato direto. Conforme ressaltado anteriormente, por essas razões, os WPU podem ser extensamente aplicados, pois dependendo de sua constituição química podem ser biocompatíveis, biodegradáveis e acima de tudo isentos de solventes tóxicos orgânicos, que possam ser prejudiciais para o paciente e para o meio ambiente.

2.3. Incorporação de fármacos em dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)

Estudos de incorporação e controle de liberação de fármacos em filmes/membranas de PU têm aumentado muito nos últimos anos. Porém, a utilização de solventes orgânicos na etapa de síntese dos PU pode comprometer esta aplicação, devido à possibilidade de apresentarem algum grau de toxicidade proveniente do solvente.

Atualmente, existem muitos meios de incorporação de fármacos em WPU para a realização de estudos de liberação controlada. Um método corriqueiro e muito utilizado é a simples incorporação do fármaco (hidrofílico ou hidrofóbico) diretamente nas dispersões de PU (MACOCINSCHI *et al.*, 2012; SAHA *et al.*, 2014; SEO, NA, 2014; YANG *et al.*, 2014). Em outro método, os fármacos podem ser dissolvidos previamente em solventes (como etanol, metanol, cloreto de metileno, tetrahidrofurano, etc.) e incorporados às dispersões de PU, com posterior vazamento para produção dos filmes. Geralmente, utiliza-se uma solução tampão fosfato-salino ou *phosphate-buffered saline* (PBS) para imersão dos filmes e avaliam-se os perfis de liberação (BASAK, ADHIKARI, 2012; ISTANBULLU *et al.*, 2013; NAGARAJAN *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014).

Existe ainda a possibilidade de realizar estudos de liberação controlada de fármacos pelo método de permeação. Em um sistema, produzem-se filmes que são utilizados como barreira para avaliar a permeação de uma solução saturada do fármaco através da matriz polimérica. Em outro, o filme contendo o fármaco incorporado na matriz polimérica é permeado pela a solução PBS, que carrega o medicamento. Em ambos os casos, pode-se utilizar uma célula de difusão horizontal ou uma célula de difusão de *Franz* (BERWIG, 2006; SOLANKI *et al.*, 2015).

Silva *et al.* (2009a) produziram implantes oftálmicos biodegradáveis à base de WPU, contendo segmentos flexíveis provenientes de PEG ($\bar{M}_n = 1500 \text{ g.mol}^{-1}$) e PCL ($\bar{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}), e IPDI dando origem aos segmentos rígidos, razão entre o número de equivalentes-grama de diisocianato e diol (NCO/OH) = 2,3; como agente emulsificante interno, ácido dimetilolpropiônico (DMPA) e agente neutralizante trietilamina (TEA); e extensor de cadeia hidrazina (HYD).

Acetato de dexametasona, um importante tipo de corticóide utilizado no tratamento de uveíte foi incorporado como fármaco modelo. A incorporação do fármaco ocorreu pelo método direto, em que uma composição em massa de fármaco (300 mg) foi adicionada diretamente nas dispersões de PU, visando a obtenção de uma concentração de 5% (m/m) de fármaco em cada amostra de filme (amostras de filmes com formato de círculos de 4,5 mm de diâmetro). Os estudos de liberação *in vitro* foram realizados em solução PBS, pH 7,4 a 37°C, e o percentual de fármaco liberado foi quantificado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), com a validação do método. A avaliação da liberação do fármaco *in vitro* demonstrou que

os PU biodegradáveis obtidos foram bem sucedidos no fornecimento do fármaco por um período de quase 53 semanas. Foi observado ainda, que a presença de segmentos à base de PEG juntamente com PCL formando os domínios flexíveis, foi capaz de aumentar a taxa de liberação do fármaco, quando comparado com PU análogo contendo somente segmentos à base de PCL.

Em um estudo mais recente, Silva *et al.* (2011) realizaram a incorporação de 5% de nanopartículas de argila montmorilonita (MMT) hidrofílica nas WPU para produção de filmes biodegradáveis. Os PU foram constituídos por PCL ($\bar{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e IPDI (razão NCO/OH de 2,3), DMPA, TEA e HYD. O mesmo fármaco do estudo anterior foi incorporado, dispersando-se diretamente nas WPU antes da moldagem dos filmes para produção de materiais com 6% do fármaco. Os filmes secos foram cortados em discos (6,0 mm de diâmetro e 100 μm de espessura). O peso médio dos implantes foi de $4,00 \pm 0,35 \text{ mg}$, correspondente a cerca de 2 mg do medicamento. O estudo de liberação foi realizado sob as mesmas condições do estudo anterior. Os resultados demonstraram que a adição de nanopartículas derivadas de argila foi eficaz, ajudando nas propriedades mecânicas dos poliuretanos atingindo valores que podem coincidir com as propriedades dos tecidos moles oculares. Nesse sistema, a presença de nanopartículas de argila aumentou a taxa de liberação do fármaco medida *in vitro*. Pigmentos das células epiteliais da retina humana foram cultivadas em contato com os PU e seus nanocompósitos e a viabilidade deles (após 7 dias) mostrou que nenhum componente tóxico foi liberado a partir de PU sem a presença do fármaco, durante o teste.

Pinto *et al.* (2011) produziram filmes de WPU biodegradáveis aplicados como implantes subcutâneos, à base de PEG ($\bar{M}_n = 1500 \text{ g.mol}^{-1}$) e PCL ($\bar{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}), IPDI, DMPA, TEA, HYD e nanopartículas de argila MMT hidrofílica para obtenção de nanocompósitos (5%). A razão NCO/OH foi também igual a 2,3. O fármaco modelo utilizado foi a triancinolona acetona (TA), um importante corticóide usado no tratamento de artrite ocular e desordens neuroinflamatórias. O método de incorporação do fármaco TA foi o mesmo reportado nos estudos de Silva *et al.* (2009a e 2011), visando obter filmes com 20,5% em massa do fármaco (filmes secos foram cortados em quadrados com 5,0 mm de diâmetro). Estudos de liberação *in vitro* e *in vivo* foram realizados. O método *in vitro*, baseado na Farmacopeia Americana (USP, 2008), consistiu na imersão dos implantes em solução PBS, pH

7,4 a 37°C e a taxa de liberação do fármaco foi determinada por HPLC. No método *in vivo*, os filmes foram implantados no tecido subcutâneo de camundongos e permaneceram durante 30 dias, após esse período, os implantes foram retirados e a quantidade de fármaco liberado foi quantificada por HPLC, como no método *in vitro*. A incorporação de partículas de MMT na matriz polimérica carregada com o fármaco diminuiu a taxa de liberação do fármaco ao longo do tempo (30 dias). Isto pode ter ocorrido devido a diferentes tipos de interações entre as nanopartículas de argila intercaladas na matriz em presença do fármaco. Observou-se que aproximadamente 31% do mesmo foram liberados a partir de implantes em ensaios *in vitro* e 73% liberados por implantes em ensaios *in vivo*, durante 30 dias. As diferenças entre o ambiente fisiológico (teste *in vivo*) e as condições fisiológicas simuladas (teste *in vitro*) explicam a falta de correlação entre os perfis de liberação do fármaco *in vivo* e *in vitro* a partir de implantes de PU.

Em outro estudo, Pinto *et al.* (2012) produziram implantes à base de WPU contendo PCL ($\overline{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e IPDI, DMPA, TEA, HYD e razão NCO/OH = 2,3. Diferentemente do estudo anterior, neste sistema não foi incorporado PEG e nem argila. O mesmo fármaco foi utilizado, triancinolona acetona (TA). Uma massa de fármaco foi adicionada diretamente à dispersão aquosa (mesmo método utilizado no estudo anterior), visando obter filmes com 20,5% em massa do fármaco. Filmes secos foram cortados em quadrados com 5,0 mm de diâmetro. Estudos de liberação *in vitro* e *in vivo* foram realizados, pelo mesmo método do estudo anterior. Nos testes *in vitro*, o fármaco foi liberado de forma brusca nos primeiros 7 dias, seguida por uma liberação sustentada de TA durante um período de aproximadamente 8 meses (64% do fármaco). A liberação de TA na primeira fase, foi controlada principalmente pelo mecanismo de difusão. Na segunda fase, houve a combinação de degradação do polímero e difusão do fármaco. Nos testes *in vivo*, o fármaco foi liberado em maior intensidade ao longo dos primeiros 7 dias. Durante a primeira fase, a concentração de TA liberado pelos filmes foi cerca de 28,3 µg/ dia. Na segunda fase, que ocorreu entre o 8º ao 45º dias de teste, implantes forneceram uma liberação sustentada de TA dentro do tecido subcutâneo dos ratos. Durante esse período, os implantes de PU lançaram o fármaco em uma dose diária de aproximadamente 18,2 µg e 81% do fármaco foi liberado em 45 dias. O mecanismo de liberação de TA a partir dos implantes de PU deu-se por degradação simultânea do PU e difusão do fármaco através da matriz

polimérica. No entanto, a degradação do PU *in vivo* pode envolver outros mecanismos, tais como a hidrólise enzimática pela presença de esterases e oxidação do polímero devido às condições do corpo que contém porções ativas, tais como radicais livres.

Moura *et al.* (2011) sintetizaram filmes de PU biodegradável, a partir de WPU à base de PEG ($\overline{M}_n = 1500 \text{ g.mol}^{-1}$), PCL ($\overline{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e IPDI, na razão NCO/OH = 2,3, carregados com acetato de dexametasona. No estudo de liberação *in vitro* os filmes foram imersos em solução PBS (pH 7,4) a 37°C , e avaliados. Nos testes *in vivo*, os filmes foram implantados no tecido subcutâneo de ratos para avaliar a eficácia dos filmes em minimizar a angiogênese inflamatória dos animais. Nos dois casos, o perfil de liberação revelou que aproximadamente a mesma quantidade de fármaco (80%) foi liberada em períodos distintos, 120 dias e 45 dias em testes *in vitro* e *in vivo*, respectivamente. A relação quase linear entre o tempo e a liberação do fármaco foi resultado de uma combinação dos mecanismos de erosão do polímero e posterior difusão do fármaco.

Yang *et al.* (2014) trabalharam com quatro PU à base de L-tirosina biodegradável, utilizando como segmentos flexíveis PEG ($\overline{M}_n = 1000 \text{ g.mol}^{-1}$) e PCL ($\overline{M}_n = 1250 \text{ g.mol}^{-1}$), e diisocianato de hexametileno (HDI) e 4,4'-diisocianato de diciclo-hexilmetano (H_{12}MDI) como segmentos rígidos. A liberação controlada de dois fármacos modelo, *p*-nitroanila (*p*-NA) (hidrofóbico) e azul de metileno (MA) (hidrofílico), foram testadas na presença de solução PBS (não-enzimática) e de α -quimotripsina (enzimática). Curiosamente, a liberação dos fármacos dependeu dos segmentos rígidos (HDI e H_{12}MDI) e não dos segmentos flexíveis (PEG e PCL). A taxa de liberação de *p*-NA foi maior para segmentos H_{12}MDI independente das soluções PBS e α -quimotripsina, o que pode indicar diferentes interações entre fármaco-polímero. Já para o fármaco MA, a taxa de liberação foi aumentada em razão da degradação do PU na presença de solução enzimática, mostrando claramente uma característica de liberação de fármaco enzima-dependente.

Segundo Yang *et al.* (2014), em estudos anteriores (SARKAR *et al.*, 2008a; SARKAR *et al.*, 2008b; SARKAR, LOPINA, 2007), amostras de PU à base de PEG tiveram uma taxa de degradação mais rápida do que aqueles à base de PCL. A explicação é que o PEG pode absorver quantidades significativas de água devido ao domínio hidrofílico, enquanto o PCL degrada por hidrólise o grupo carbonila do éster

e a ligação uretânica, mas a taxa de degradação é significativamente lenta devido à hidrofobicidade do PU estudado.

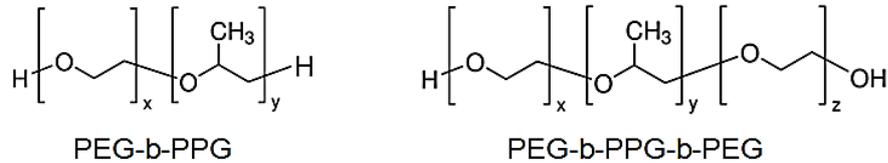
Pariset *et al.* (2013) produziram hidrogéis de PU à base de PCL (hidrofóbico e biodegradável), PEG (hidrofílico) e PEG multifuncionais com diferentes massas molares, HDI e cloridrato de diltiazem, um fármaco anti-hipertensivo. Observou-se que o uso de PEG multifuncionais levou à formação de pontos de reticulação que permitem um controle adicional da capacidade de inchamento do polímero. Assim, verificou-se que o ajuste do equilíbrio hidrofílico/hidrofóbico e o grau de reticulação, alterando a composição do polímero, resultaram em diferentes comportamentos de resposta térmica e propriedades de inchamento destes hidrogéis. Além disso, hidrogéis de PU preparados à base PEG apresentaram excelentes propriedades físico-químicas e biológicas, incluindo a hidrofiliabilidade, solubilidade em água, a falta de toxicidade e falta de imunogenicidade. Estes novos hidrogéis de poliuretano foram capazes de incorporar uma quantidade elevada de fármaco fornecendo uma liberação sustentada após um efeito inicial de ruptura.

A síntese de PU biodegradáveis à base de PEG e PCL tem sido reportada por diversos autores (GUAN *et al.*, 2004, 2005; MAHKAM *et al.*, 2003), e estes demonstraram que existe uma relação entre a estrutura química desses PU e a biodegradação. Estudos mostram que o PCL aumenta a cristalinidade dos PU, enquanto que o PEG aumenta a hidrofiliabilidade e absorção aquosa (SILVA *et al.*, 2009). Com base nisso, o PEG vem sendo um dos polímeros mais utilizados para aplicação em sistemas DDS. Além disso, o PEG reduz a tendência das partículas para agregar por estereoidimpedimento, produzindo assim, formulações com maior estabilidade durante o armazenamento e aplicação (KNOP *et al.*, 2010).

2.4 Copolímeros em bloco à base de poli(glicol etilênico) (PEG) e poli(glicol propilênico) (PPG) (PEG-b-PPG)

Nas últimas décadas, consideráveis esforços têm sido feitos para compreender as propriedades dos copolímeros em bloco e triblocos à base de poli(glicol etilênico) (PEG) e poli(glicol propilênico) (PPG), (PEG-b-PPG) e (PEG-b-PPG-b-PEG) representados na Figura 4 (LIU *et al.*, 2015; LIU, LI, 2015).

Figura 4 – Estrutura dos copolímeros PEG-b-PPG e PEG-b-PPG-b-PEG



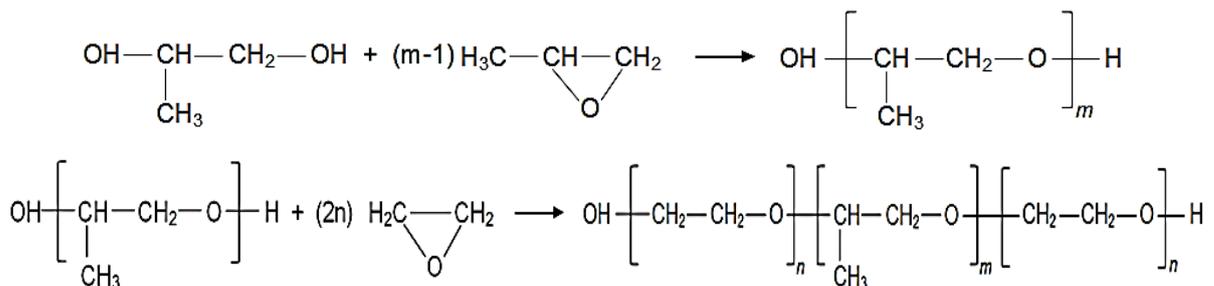
Fonte: O autor, 2017.

Os monômeros PEG e PPG são também denominados, por alguns autores, como poli(óxido de etileno) (PEO) e poli(óxido de propileno) (PPO), conhecidos industrialmente como Voranol, Poloxamer, Pluronic ou Lutrol (BONACUCINA *et al.*, 2011). Doravante, no texto desta Dissertação as diferentes nomenclaturas serão mencionadas, conforme foram citadas nas respectivas referências.

Esses copolímeros são utilizados em numerosas aplicações, tais como: detergentes, estabilizantes de dispersão, agentes de formação de espuma, surfactantes não iônicos, solubilizantes de fármacos e veículos para liberação controlada de fármacos (BARTHEL *et al.*, 2014; HOUSHIA, WILKINS, 2012; SANTILLI *et al.*, 2009).

Copolímeros tribloco PEO-b-PPO-b-PEO são sintetizados por adição sequencial de óxido de propileno (PO) e em seguida de óxido de etileno (EO), com moléculas de PO de baixa massa molar solúveis em água. Os passos da oxialquilação são realizados na presença de um catalisador alcalino, como por exemplo, KOH ou à base de Na. O catalisador é então neutralizado e removido do produto final (Figura 5) (BONACUCINA *et al.*, 2011).

Figura 5 – Reações de formação dos copolímeros PEO-b-PPO-b-PEO



Fonte: Adaptado de BONACUCINA *et al.*, 2011.

Os copolímeros em bloco de PEG-b-PPG possuem características anfifílicas, pois o segmento PEG possui caráter hidrofílico e o segmento PPG é hidrofóbico. Estão disponíveis comercialmente em uma grande variedade de composições e massas moleculares. Além disso, a sua biocompatibilidade os torna muito atraentes para aplicações biomédicas, farmacêutica e em indústrias químicas. São polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, possuindo capacidade para formar hidrogéis e micelas em água, devido às características anfifílicas dos segmentos PEG e PPG (HOUSHIA, BARTHEL *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2015; LOIOLA *et al.*, 2015; WILKINS, 2012).

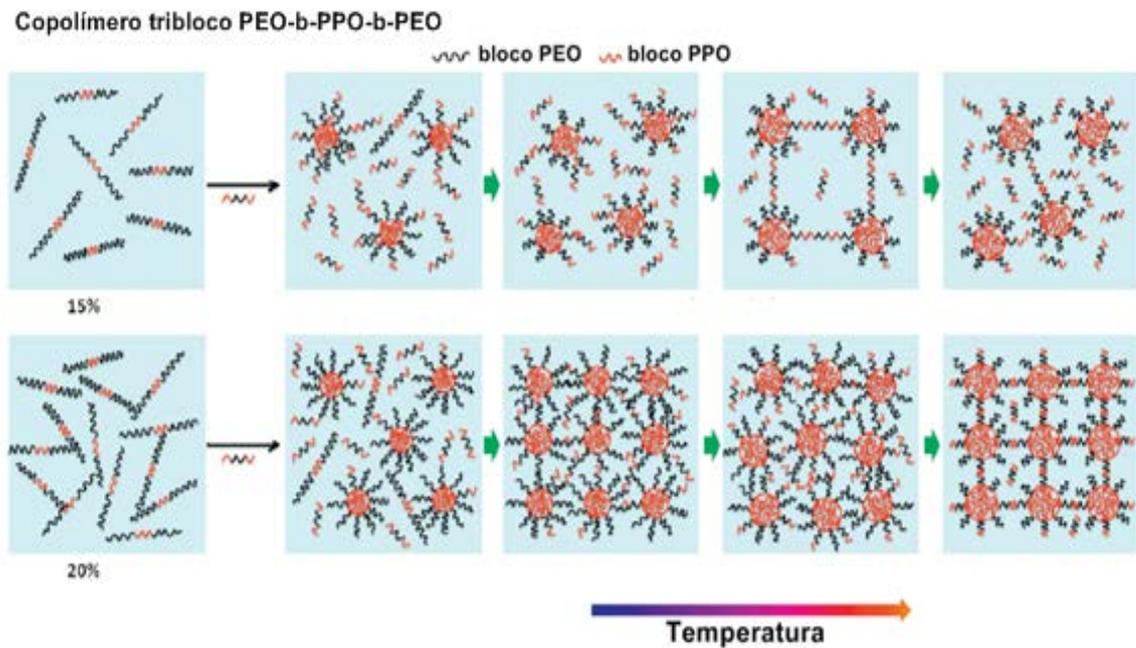
Os sistemas de liberação controlada de fármacos temporais muitas vezes utilizam tanto homopolímeros hidrofílicos sintéticos e/ou naturais, ou copolímeros anfifílicos, como transportadores de fármacos, na forma de micro/nanoesferas, micro/nanocápsulas, dendrímeros, micelas, lipossomas e hidrogéis. Normalmente, estes dispositivos são projetados para operar em condições estáticas, o que exige uma velocidade constante de transporte do fármaco a partir do transportador para o organismo. Isto pode ser conseguido controlando a dissolução, difusão, e os processos de relaxação, usando polímeros que se dissolvam a uma taxa inferior à do fármaco (SANTILLI *et al.*, 2009).

Copolímeros anfifílicos triblocos constituídos, por exemplo, de um segmento hidrofóbico de poli(óxido de propileno) (PPO), outro de poli(ácido láctico) (PLA) e o último bloco de poli(óxido de etileno) (PEO) hidrofílico, com diferentes arquiteturas, têm gerado grande interesse para o uso em aplicações biomédicas. A natureza hidrofílica do PEO inibe a adsorção de proteínas e a adesão celular, mas a sua solubilidade em água permite processos como a erosão do polímero e fornece grandes quantidades de liberação do fármaco (SANTILLI *et al.*, 2009).

A formação micelar em meio aquoso de copolímeros anfifílicos triblocos PEO-b-PPO-b-PEO foram estudados por Dinget *et al.* (2012), Liu *et al.* (2015), Liu & Li (2015) e Filip *et al.* (2012), e mostram que a agregação molecular dos blocos hidrofóbicos de PPO, tendem a modificar-se com o aumento da temperatura. A agregação desses blocos leva à formação de micelas acima da concentração micelar crítica (CMC). A estrutura de uma micela é frequentemente relatada como um núcleo em forma de coroa formado por blocos hidrofóbicos de PPO, circundados por segmentos hidrofílicos de PEO. Em altas concentrações de copolímero, as micelas esféricas estão intimamente organizadas em uma estrutura cúbica ordenada

e o sistema exibe um comportamento semelhante a gel. Com o aumento da temperatura, alguns copolímeros podem formar outro tipo de gel que consiste em micelas semelhantes a hastes empacotadas numa estrutura hexagonal (Figura 6).

Figura 6 – Mecanismo de formação de micelas em meio aquoso a partir do copolímero tribloco PEO-b-PPO-b-PEO



Fonte: Adaptado de LIU & LI, 2015.

2.5 Mecanismos de liberação de fármacos

A liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos refere-se a um processo em que as moléculas dos fármacos migram da sua posição inicial dentro de uma matriz polimérica para o meio de liberação. Alternativamente, as moléculas do fármaco que inicialmente são adsorvidas em um material de superfície podem ser liberadas quando expostas com um meio externo (CHERNG *et al.*, 2013). Em geral, são divididos em sistemas monolíticos ou matriciais e em sistemas reservatórios.

Nos sistemas matriciais, partículas de fármacos encontram-se dissolvidas numa matriz polimérica e a taxa de liberação é controlada por diferentes

mecanismos, como: difusão do fármaco através da matriz polimérica, intumescimento do polímero e erosão (degradação) da matriz polimérica (NOKHODCHI *et al.*, 2012).

Nos sistemas reservatórios, uma membrana polimérica reveste um núcleo onde o fármaco está contido. O principal mecanismo envolvido é a difusão do fármaco através da membrana polimérica e a taxa de liberação do fármaco depende do grau de porosidade dessa última (PEZZINI *et al.*, 2007).

Segundo Fredenberget *al.* (2011) e Nokhodchiet *al.* (2012), os principais mecanismos que podem envolver a liberação de um fármaco a partir de um sistema polimérico são:

- ✚ difusão através de uma matriz polimérica;
- ✚ difusão a partir de um sistema reservatório;
- ✚ erosão;
- ✚ intumescimento da matriz polimérica;
- ✚ bombeamento osmótico.

Para polímeros não biodegradáveis a liberação pode envolver mecanismos como difusão ou intumescimento (inchamento). Em contrapartida, polímeros biodegradáveis possibilitam a liberação por difusão, erosão ou ambos os mecanismos (FREDENBERG *et al.*, 2011). Todos estes mecanismos empregam transformação física de componentes envolvidos no sistema quando eles são colocados em um ambiente biológico. A seguir, serão discutidos esses mecanismos, representados no esquema da Figura 7.

A difusão é definida como um processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico, associado a um gradiente de concentração (MARTIN *et al.*, 1993). A difusão de um fármaco através de uma matriz polimérica, de acordo com a Figura 7 (a), ocorre preferencialmente através das regiões amorfas do polímero, ou seja, através de regiões onde as cadeias encontram-se mais desordenadas e existe um volume livre por onde as partículas do fármaco conseguem ultrapassar e ser liberadas (FU, KAO, 2010). O aumento do volume livre entre as cadeias depende principalmente da temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero. Portanto, em temperaturas próximas à T_g o volume livre disponível para a difusão diminui,

diminuindo, em consequência, a difusividade das partículas (EVANGELISTA, 1998; FLORENCE, 1998).

Existem várias maneiras de controlar a difusão de um fármaco através de uma matriz polimérica: formação de ligações cruzadas (reticulação), adição de plastificantes (WANG *et al.*, 2002) e adição de nanopartículas (por exemplo à base de argila) formando nanocompósitos (SILVA *et al.*, 2011). O aumento do grau de reticulação do polímero diminui o movimento das cadeias poliméricas e o volume livre, diminuindo, portanto, a difusividade do fármaco. Por outro lado, os plastificantes têm a capacidade de interpor-se entre as cadeias poliméricas, diminuindo as interações intramoleculares e reduzindo a Tg e, conseqüentemente, aumentam o volume livre e a difusão do fármaco (MARTIN *et al.*, 1993; RAO, 1997). Nanopartículas à base de argilas funcionam como barreira física, controlando assim, a taxa e a velocidade de liberação do fármaco, em muitas vezes por períodos prolongados (SILVA *et al.*, 2011).

De acordo com a Figura 7 (b), no sistema reservatório uma suspensão do agente ativo (fármaco) é armazenada entre as paredes formadas pelo polímero. A liberação ocorre pela dissolução e posterior difusão do agente ativo através da parede polimérica, que pode ser microporosa ou não apresentar poros (NOKHODCHI *et al.*, 2012; PEZZINI *et al.*, 2007).

Na liberação por erosão, representada na Figura 7 (c), o polímero pode sofrer degradação, promovida por ação enzimática, que possibilita a entrada do solvente e posterior liberação do agente ativo (NOKHODCHI *et al.*, 2012; PEPPAS, 2001). A liberação por erosão depende da fragmentação (degradação) do polímero devido a reações químicas, liberando o agente ativo para o meio externo. Os sistemas de liberação por erosão incluem processos de imobilização física ou química do agente ativo e têm sido aplicados com vantagens em implantes ou administração oral, visto que o dispositivo (matriz polimérica) sofrerá degradação, dispensando intervenções cirúrgicas para remoção (EVANGELISTA, 1998).

No mecanismo de liberação por intumescimento, mostrado na Figura 7 (d), à medida que o solvente (água ou fluido biológico) entra em contato com o sistema polimérico, ocorre a relaxação das cadeias poliméricas com expansão do volume, permitindo a difusão do agente ativo inicialmente incorporado (PEPPAS, 2001). Quando o material polimérico entra em contato com a água, por exemplo, pode ocorrer a hidratação (inchamento) do material e a progressiva gelificação das

cadeias poliméricas, formando uma camada de alta viscosidade na interface água-polímero, cuja espessura aumenta à medida que a hidratação ou intumescimento progride. Dessa forma, a velocidade de intumescimento do polímero é o processo determinante para a liberação do agente ativo (EVANGELISTA, 1998).

O bombeamento osmótico, como mostrado na Figura 7 (e), é um fenômeno que ocorre quando a pressão osmótica, causada por absorção de água, conduz à ruptura do polímero, liberando o fármaco lentamente (JONNALAGADDA, ROBINSON, 2000; NOKHODCHI *et al.*, 2012). Sistemas osmóticos são constituídos por um núcleo, revestido com uma membrana semipermeável. Alguns sistemas osmóticos possuem dois compartimentos: um contém a substância ativa e outro, um polímero hidrofílico (agente osmótico). Quando o solvente penetra no sistema, o polímero é hidratado e intumesce, impulsionando o fármaco junto com o solvente para fora, através do orifício no revestimento. No entanto, o bombeamento osmótico não é um mecanismo comum em sistemas DDS (NOKHODCHI *et al.*, 2012; VERMA *et al.*, 2002; WONG *et al.*, 2002).

Figura 7–Mecanismos de liberação controlada de fármacos (continua)

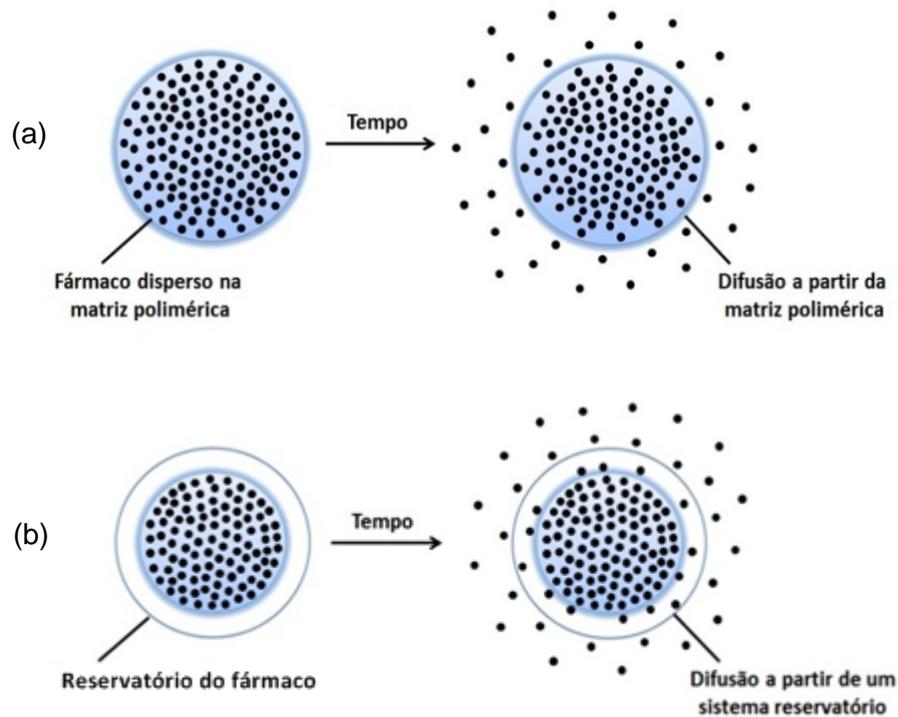
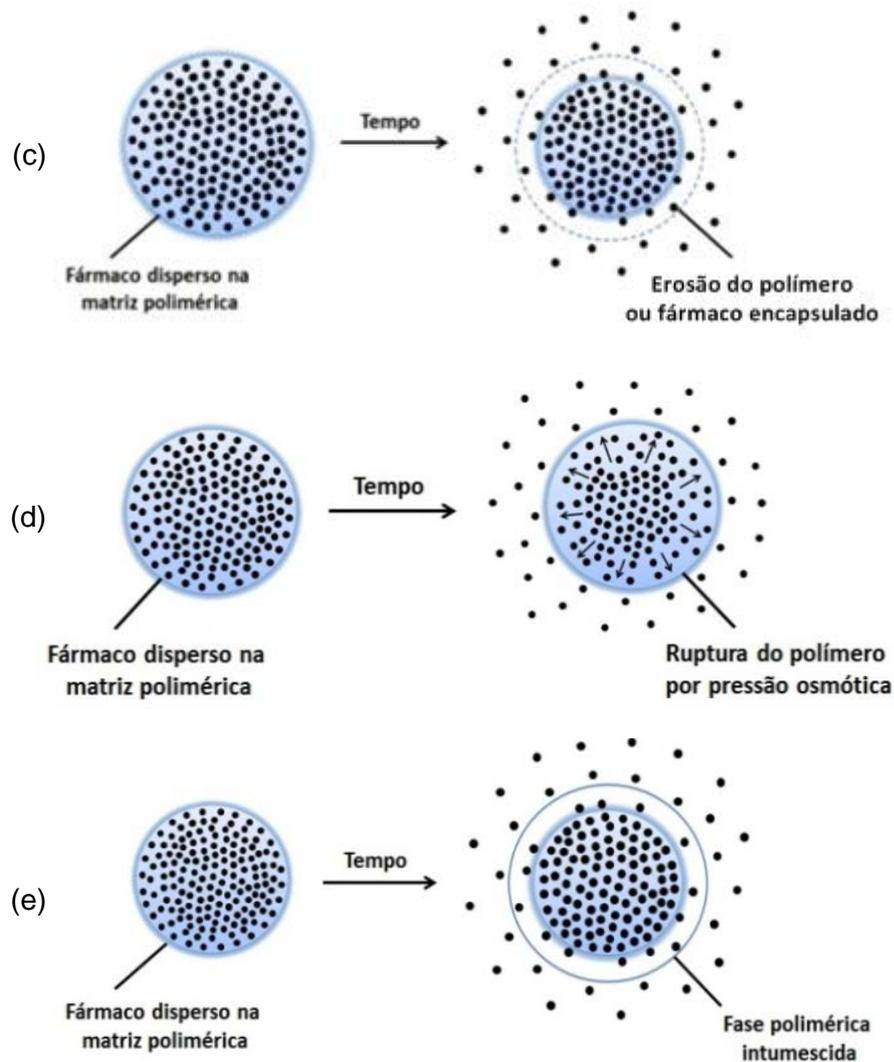


Figura 7–Mecanismos de liberação controlada de fármacos (continuação)



Legenda: (a) - difusão do fármaco através de uma matriz polimérica; (b) - difusão do fármaco a partir de um sistema reservatório; (c) - erosão da superfície polimérica ou do fármaco encapsulado; (d) - intumescimento da matriz polimérica; (e) - bombeamento osmótico.

Fonte: Adaptado de FUNG, SALTZMAN, 1997.

2.5.1 Modelos cinéticos de liberação de fármacos

Para explicar o perfil cinético de liberação de fármacos, foram propostas algumas teorias e utilização de modelos matemáticos, que visam avaliar de maneira quantitativa o processo de liberação de fármacos. Os modelos de liberação mais

aplicados e que melhor descrevem os fenômenos são, em geral, os modelos de ordem zero e primeira ordem, de Higuchi, de Weibull e de Korsmeyer-Peppas (COSTA & LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2001; SIEPMANN, GOPFERICH, 2001; SIEPMANN, SIEPMANN, 2012, 2013).

2.5.1.1 Ordem zero

O modelo cinético de ordem zero é aplicado a formas farmacêuticas que não sofrem desagregação e que liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo. Por se tratar de uma liberação lenta, constitui-se como um método ideal de liberação para ação prolongada. Deste modo, um gráfico da fração de fármaco dissolvido *versus* tempo será linear (COSTA, LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2001). Este modelo pode ser representado pela Equação 1.

$$Q_t = Q_0 + K_0t \quad (1)$$

Onde:

Q_t = quantidade de fármaco liberado no tempo t ;

Q_0 = quantidade inicial do fármaco dissolvido na solução;

K_0 = constante de liberação de ordem zero.

2.5.1.2 Primeira ordem

As formas farmacêuticas que seguem este perfil de dissolução possuem liberação proporcional à quantidade de fármaco que permanece no seu interior, de modo que a quantidade de fármaco liberado por unidade de tempo diminui ao longo do tempo. Desta forma, o perfil cinético representado pelo gráfico do logaritmo natural da quantidade de fármaco liberado *versus* o tempo será linear (COSTA, LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2001). O modelo é representado pela Equação 2.

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t \quad (2)$$

Onde:

Q_t = quantidade de fármaco liberado no tempo t ;

Q_0 = quantidade inicial do fármaco na solução;

K_1 = constante de liberação de primeira ordem.

2.5.1.3 Higuchi

Baseado no processo de difusão da Lei de Fick, o modelo cinético proposto por Higuchi, descreve a liberação do fármaco como um processo dependente da raiz quadrada do tempo. Higuchi desenvolveu ainda outros modelos teóricos para estudar a liberação de fármacos hidrossolúveis e pouco solúveis em matrizes semi-sólidas e sólidas (COSTA, LOBO, 2001). O modelo de Higuchi é resumido pela Equação 3.

$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad (3)$$

Onde:

Q_t = quantidade de fármaco liberado no tempo t ;

K_H = constante de liberação de Higuchi.

Os modelos cinéticos de ordem zero e de primeira ordem, e o de Higuchi (pseudo-ordem zero), foram aplicados nos perfis de liberação desta Dissertação, para melhor elucidação dos mecanismos de liberação dos fármacos. A escolha do modelo que melhor se ajusta à cinética de liberação foi escolhida a partir do coeficiente de correlação linear (R^2) obtido em cada análise de regressão linear.

2.6 Fármacos modelo

2.6.1 Cetoconazol (CTZ)

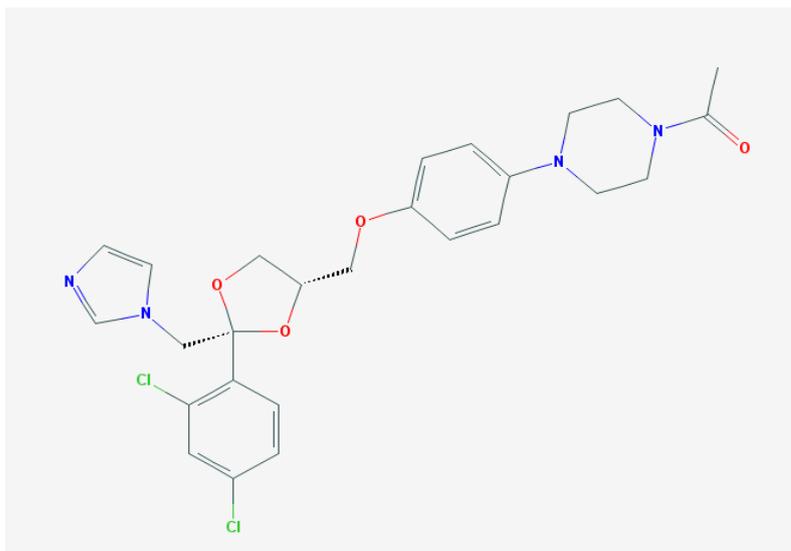
O cetoconazol é um fármaco derivado sintético de fenilpiperazina com amplas propriedades antifúngicas e potencial atividade antineoplásica. Agente antifúngico de amplo espectro que inibe *in vitro* o crescimento de dermatófitos, como por exemplo, *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* e leveduras mais comuns, como a *Candidaalbicans* (TENG *et al.*, 2017).

Este fármaco é utilizado por longos períodos em doses elevadas, usualmente na dosagem de 200 mg ao dia, principalmente em pacientes imunodeprimidos. Inibe o esteroide 14- α -dimetilase, uma enzima dependente de citocromo P450 microsomal, interrompendo assim a síntese de ergosterol, um importante componente da parede celular fúngica (TRIPATHI *et al.*, 2013). Possui meia-vida de eliminação bifásica, com uma meia-vida de 2 horas durante as 10 primeiras horas e 8 horas após. Apresenta-se na forma de comprimidos, creme (pomada) e shampoo (PUBCHEM, 2016).

Apresenta-se na forma de cristais incolores ou pó branco, insolúvel em água (hidrofóbico), facilmente solúvel em cloreto de metila, metanol e ligeiramente solúvel em álcool, com ponto de fusão entre 148°C e 152°C. Quando aquecido até a decomposição emite fumos tóxicos de cloreto de hidrogênio e óxidos de nitrogênio. O fármaco puro deve conter no mínimo 98% e no máximo 102% de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ e massa molar de $531,43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (PUBCHEM, 2016).

A designação química do cetoconazol segundo a IUPAC é 1-[4-[4-[(2R,4S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]methoxi] fenil] piperazina-1-il] etanona. Sua estrutura química, representada na Figura 8, apresenta dois grupos básicos, a piperazina e o imidazol com valores de pKa de 2,94 e 6,51, respectivamente (PUBCHEM, 2016).

Figura 8 - Estrutura química do cetoconazol



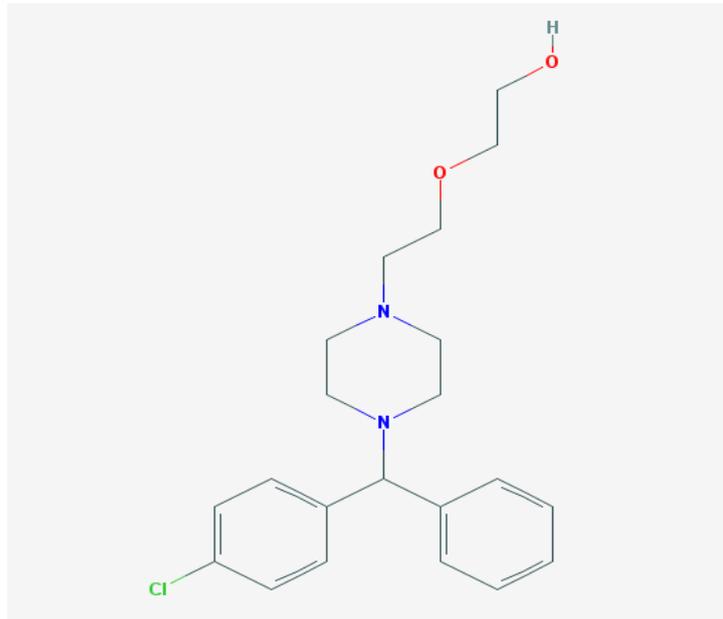
Fonte: PUBCHEM, 2016.

2.6.2. Hidroxizina (HDZ)

Hidroxizina ou cloridrato de hidroxizina é um antagonista do receptor H1 de histamina, que é eficaz no tratamento de urticária crônica, dermatite atópica e prurido. Possui meia vida de cerca de 3 a 4 horas (GADE *et al.*, 2013; RIZKALLA *et al.*, 2011). Também é indicada em manifestações alérgicas, náuseas, vômito e vertigem associados à doença do movimento (WANNMACHER, 2015). Ao contrário de seu principal metabólito cetirizina, ela causa sonolência. É também eficaz como um antiemético, para o alívio da ansiedade e tensão, e como um sedativo. É administrada por via oral, na forma de comprimidos ou solução oral. (PUBCHEM, 2016).

O medicamento apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco, inodoro e higroscópico, facilmente solúvel em água (hidrofílico), praticamente insolúvel em éter, ligeiramente solúvel em etanol e acetona, com ponto de fusão de 193°C. Possui fórmula molecular $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$ e massa molar de 374,90 g.mol⁻¹ (PUBCHEM, 2016). Segundo nomenclatura IUPAC, é chamado 2-[2-[4-[(4-clorofenil)-fenilmetil] piperazin-1-il] etoxi] etanol, sua estrutura química apresenta dois grupamentos amina, com valores de pKa de 2,47 e 6,95. Possui a seguinte fórmula estrutural (Figura 9).

Figura 9 - Estrutura química da hidroxizina



Fonte: PUBCHEM, 2016.

Com base em trabalhos anteriores, alguns sistemas já utilizaram as dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) como material para obtenção de filmes para a liberação controlada de fármacos, que em sua maioria, foram utilizados como implantes internos. Porém, nenhum estudo atual relata sistemas à base de WPU na área biomédica, utilizando:

- (1) segmentos hidrofílicos à base de copolímeros em bloco de poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico) (PEG-b-PPG), com diferentes variações na proporção dos segmentos hidrofílicos (PEG);**
- (2) estudo de liberação controlada de fármacos hidrofílico (HDZ) e hidrofóbico (CTZ);**
- (3) possibilidade de aplicação desses materiais como sistemas de liberação controlada de fármacos por via oral e/ou utilização como filmes transdérmicos (aplicados diretamente na pele).**

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais

3.1.1 Reagentes

Todos os reagentes empregados nos experimentos foram utilizados como recebidos.

Ácido dimetilolpropiónico (DMPA) – AldrichChemicalCompany, Inc.; grau de pureza: P.A.

Cetoconazol – Pharma Nostra; Lote: KET/11407233; Teor: 100,91%; Fab.: 07/2013; Val.: 07/2017.

Copolímero em bloco de poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico) (PEG-b-PPG) com 7% de PEG – Dow Química S.A, número de hidroxilas (n° OH) = 60,6 mg KOH/g, massa molar numérica média (\overline{M}_n) = 1850 g.mol⁻¹ (Dados fornecidos pelo fabricante).

Copolímero em bloco de poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico) (PEG-b-PPG) com 17% de PEG – Dow Química S.A, número de hidroxilas (n° OH) = 54,2 mg KOH/g, massa molar numérica média (\overline{M}_n) = 2250g.mol⁻¹ (Dados fornecidos pelo fabricante).

Copolímero em bloco de poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico) (PEG-b-PPG) com 25% de PEG – Dow Química S.A, número de hidroxilas (n° OH) = 47,7 mg KOH/g, massa molar numérica média (\overline{M}_n) = 2350 g.mol⁻¹ (Dados fornecidos pelo fabricante).

Copolímero em bloco de poli(glicol etilênico-b-glicol propilênico) (PEG-b-PPG) com 38% de PEG – Dow Química S.A, número de hidroxilas (n° OH) = 38,7 mg

KOH/g, massa molar numérica média (\overline{M}_n) = 2900 g.mol⁻¹ (Dados fornecidos pelo fabricante).

Diisocianato de isoforona (IPDI) – Hüls AG; doação: do Centro Técnico Aeroespacial CTA; grau de pureza: P.A.

Etanol P.A. – TecLabLtda; 99,5% de pureza.

Fosfato de potássio monobásico (KH₂PO₄) – Spectrum Chemical MFG. CORP.; 99% de pureza.

Hidróxido de sódio P.A. (NaOH) – Vetec Química Fina Ltda P.A..

Hidrato de hidrazina (HYD) – Vetec Química Fina Ltda; 64% de pureza.

Hidroxizina – Fagron; Lote: S/1300701; Teor: 99,44%; Fab.: 07/2013; Val.: 06/2017.

Poli(glicol propilênico) (PPG) - Dow Química S.A; PPG FLUENT CANE 612; número de hidroxilas (nº OH) = 108 mg KOH.g⁻¹; massa molar numérica média (\overline{M}_n) = 1000 g.mol⁻¹. Dados fornecidos pelo fabricante.

Trietilamina (TEA) - Vetec Química Fina Ltda.

3.1.2 Equipamentos e acessórios

Os equipamentos utilizados na síntese das dispersões e sua posterior caracterização são mostrados a seguir.

Agitador mecânico – IKA Labortechnik, Mod. RW-20M; munido de haste de agitação tipo cruz.

Agitador magnético com aquecimento – IKA HS 7.

Agitador de tubos Vortex - IKA[®] LabDancer.

Analizador de tamanho de partícula – Malvern Instruments, Zetasizer, Mod. NANO-ZS.

Analizador termogravimétrico (TGA) – TA Instruments, Mod. TGA Q.50.

Aparelho de ultrassom – UniqueGroup, Mod. USC-1600.

Dispersador Ultra-Turrax – IKA[®], Mod T25 Basic.

Dissolutor – Nova Ética, Mod. 299; Aparato cesta. ⁽¹⁾

Estufa – Icamo, Mod. 3.

Espectrômetro de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) – Perkin Elmer, Mod. SpectrunOne, com acessório de refletância total atenuada (ATR). ⁽²⁾

Espectrofotômetro de varredura na região do Ultravioleta Visível (UV-Vis) – JascoLtda – Mod. V-630; software Spectra Manager. ⁽¹⁾

Microscópico eletrônico de varredura - JEOL, Mod. 6510LV.

Paquímetro eletrônico digital – Starret, série 727.

pHmetro digital – Banteinstruments, Mod. 922; calibrado com soluções padrão 4,0 e 10.0 (Hanna instruments). ⁽¹⁾

Ultra-som–Thornton, Mod. T14.

Viscosímetro rotacional – Brookfield LV DV II + Pro, spindles SCA-18 e SCA- 31.

⁽¹⁾ Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ (Faculdade de Farmácia, Laboratório de Desenvolvimento Galênico – LADEG).

⁽²⁾ Nitriflex S/A - Indústria e Comércio (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento).

3.2 Métodos

3.2.1 Síntese das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)

A partir das contribuições do grupo de pesquisa do Laboratório de Materiais Poliméricos Sustentáveis, liderado por Marcia C. Delpech foram selecionados como monômeros para a síntese dos WPU estudados nesta Dissertação: PPG, copolímeros em bloco de PEG-b-PPG e IPDI; DMPA, como gerador de sítios iônicos; TEA, como agente de neutralização; água deionizada como meio dispersante e HYD como agente extensor de cadeia.

Em relação aos copolímeros utilizados, foram empregados PEG-b-PPG com diferentes proporções de PEG no copolímero (7%, 17%, 25% e 38% em relação à massa molar total). O poli(glicol etilênico) (PEG), por ser um material biocompatível e não tóxico ao organismo, foi escolhido juntamente com o PPG ($\overline{M}_n = 1000 \text{ g.mol}^{-1}$) como monômeros para formação dos segmentos flexíveis das WPU.

A escolha desses monômeros teve como objetivo avaliar quais sistemas poderiam oferecer as propriedades desejadas e, conseqüentemente, materiais promissores para a incorporação de fármacos (com caráter tanto hidrofílico quanto hidrofóbico), e utilização desses sistemas na produção de filmes aplicados como sistemas de liberação controlada de fármacos (DDS).

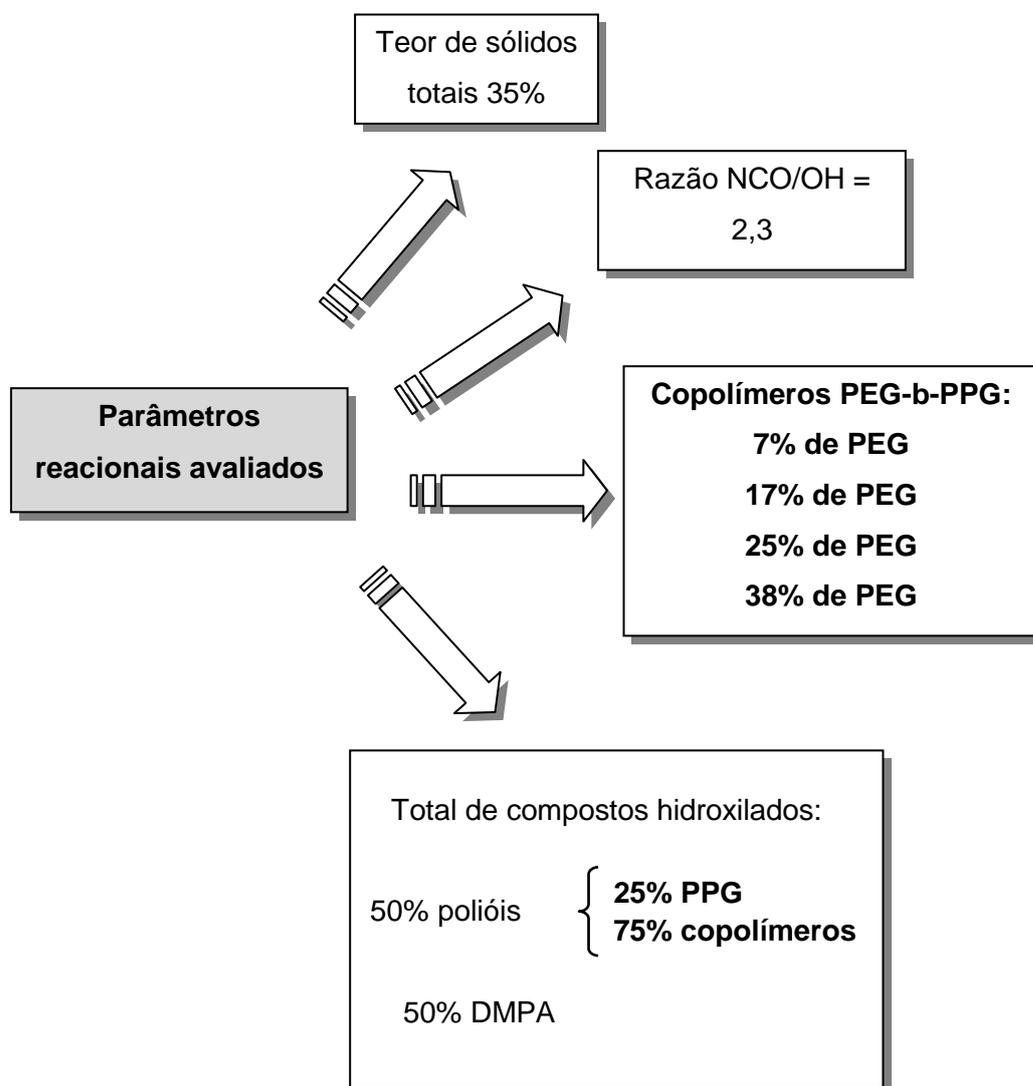
3.2.1.1 Formulações estudadas

Foram sintetizadas quatro diferentes formulações, denominadas: WPU-7, WPU-17, WPU-25 e WPU-38; e enumeradas com relação aos diferentes teores de segmentos PEG do copolímero. Os parâmetros reacionais avaliados foram descritos de acordo com a Figura 10.

É possível observar que o único fator de diferenciação entre as quatro formulações, foi a adição de diferentes teores de copolímeros em bloco PEG-b-PPG, os demais parâmetros foram fixados. Os cálculos das formulações foram feitos de

modo a serem obtidas dispersões com teor de sólidos teórico de 35% e foi fixada razão entre o número de equivalentes-grama de grupos isocianato e hidroxilas, razão NCO/OH = 2,3 para todos os sistemas. O teor de DMPA em relação ao número de equivalentes-grama total de dióis foi de 50%.

Figura 10 – Parâmetros reacionais avaliados^[PL1]



Fonte: O autor, 2017.

A Tabela 1 apresenta os dados referentes aos monômeros e suas proporções na síntese: os valores de massa molar ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) e dos equivalentes-grama dos monômeros e demais reagentes utilizados nas sínteses das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) deste trabalho.

Tabela 1 - Dados utilizados na síntese referentes à massa molar e ao equivalente_[PL2] grama de cada monômero e reagente

Monômeros e reagentes	\bar{M}_n ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Equivalentes-grama (g)
PPG	1000	519,44 ^(a)
PEG-b-PPG (7% de PEG)	1850	925,74 ^(b)
PEG-b-PPG (17% de PEG)	2250	1035,05 ^(c)
PEG-b-PPG (25% de PEG)	2350	1176,10 ^(d)
PEG-b-PPG (38% de PEG)	2900	1449,61 ^(e)
DMPA	134	67
IPDI	222	111
TEA	101	101
HYD	32	16

^(a) Eqg do PPG (1000) = $56,1 \times 1000 / 108$ (n° de OH do polioli);

^(b) Eqg do copolímero PEG-b-PPG (7% de PEG) = $56,1 \times 1000 / 60,6$ (n° de OH do polioli);

^(c) Eqg do copolímero PEG-b-PPG (17% de PEG) = $56,1 \times 1000 / 54,2$ (n° de OH do polioli);

^(d) Eqg do copolímero PEG-b-PPG (25% de PEG) = $56,1 \times 1000 / 47,7$ (n° de OH do polioli);

^(e) Eqg do copolímero PEG-b-PPG (38% de PEG) = $56,1 \times 1000 / 38,7$ (n° de OH do polioli);

Dados fornecidos pelo fabricante.

Fonte: O autor, 2017.

Vale ressaltar, que todos os cálculos estequiométricos para a determinação das massas dos monômeros e reagentes empregados nas sínteses das WPU foram baseados em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa, que relacionam o número de equivalentes-grama (n° Eqg) (GARCIA, 2010; MIRANDA, 2009, 2015). Os valores das massas (g) calculados com base no n° de equivalente-grama são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Proporção em massa (g) dos monômeros e reagentes utilizados na síntese

Monômeros e reagentes	Massa (g) em cada formulação			
	WPU-7	WPU-17	WPU-25	WPU-38
PPG	15,00	15,00	15,00	15,00
PEG-b-PPG (7% de PEG)	45,00	-	-	-
PEG-b-PPG (17% de PEG)	-	45,00	-	-
PEG-b-PPG (25% de PEG)	-	-	45,00	-
PEG-b-PPG (38% de PEG)	-	-	-	45,00
DMPA	05,19	04,84	04,50	04,01
IPDI	39,57	36,98	34,31	30,58
TEA	03,91	03,65	03,39	03,02
HYD	05,04	04,70	04,37	03,89
Água deionizada	211,17	204,60	197,92	188,50

Fonte: O autor, 2017.

3.2.1.2 Etapas da síntese

A síntese das dispersões aquosas poliuretânicas foi conduzida em quatro etapas: (1) síntese de um prepolímero em massa (ausência de solvente orgânico) contendo grupos pendentes passíveis de neutralização; (2) neutralização dos grupamentos carboxílicos formando ionômeros; (3) dispersão em água das cadeias ionoméricas e (4) reação de extensão de cadeia, entre os grupos terminais reativos e uma molécula difuncional de baixa massa molar, para aumento da massa molar do polímero. Uma representação esquemática das reações químicas e passos de processamentos utilizados para produzir as dispersões poliuretânicas são mostrados na Figura 11.

3.2.1.2.1 Síntese do prepolímero e neutralização dos grupos carboxílicos

Na primeira etapa (1), procedeu-se à síntese do prepolímero em massa, na ausência de solvente orgânico. Em um reator tipo *kettle* (capacidade de 500 mL) acoplado a um agitador mecânico e termômetro digital, foram adicionados os polióis (PPG/ PEG-b-PPG), o DMPA (gerador de sítios iônicos) e o IPDI, e a reação foi conduzida na faixa de temperatura de 90-100 °C, durante 40 minutos, sob alta velocidade de agitação. Em seguida, na segunda etapa (2), a temperatura do sistema foi diminuída próxima a 20°C com banho de gelo, e os grupos carboxílicos foram neutralizados com adição de trietilamina (TEA) e a mistura foi agitada durante mais 40 minutos (GARCIA, 2010; MIRANDA, 2009, 2015; MIRANDA *et al.*, 2015).

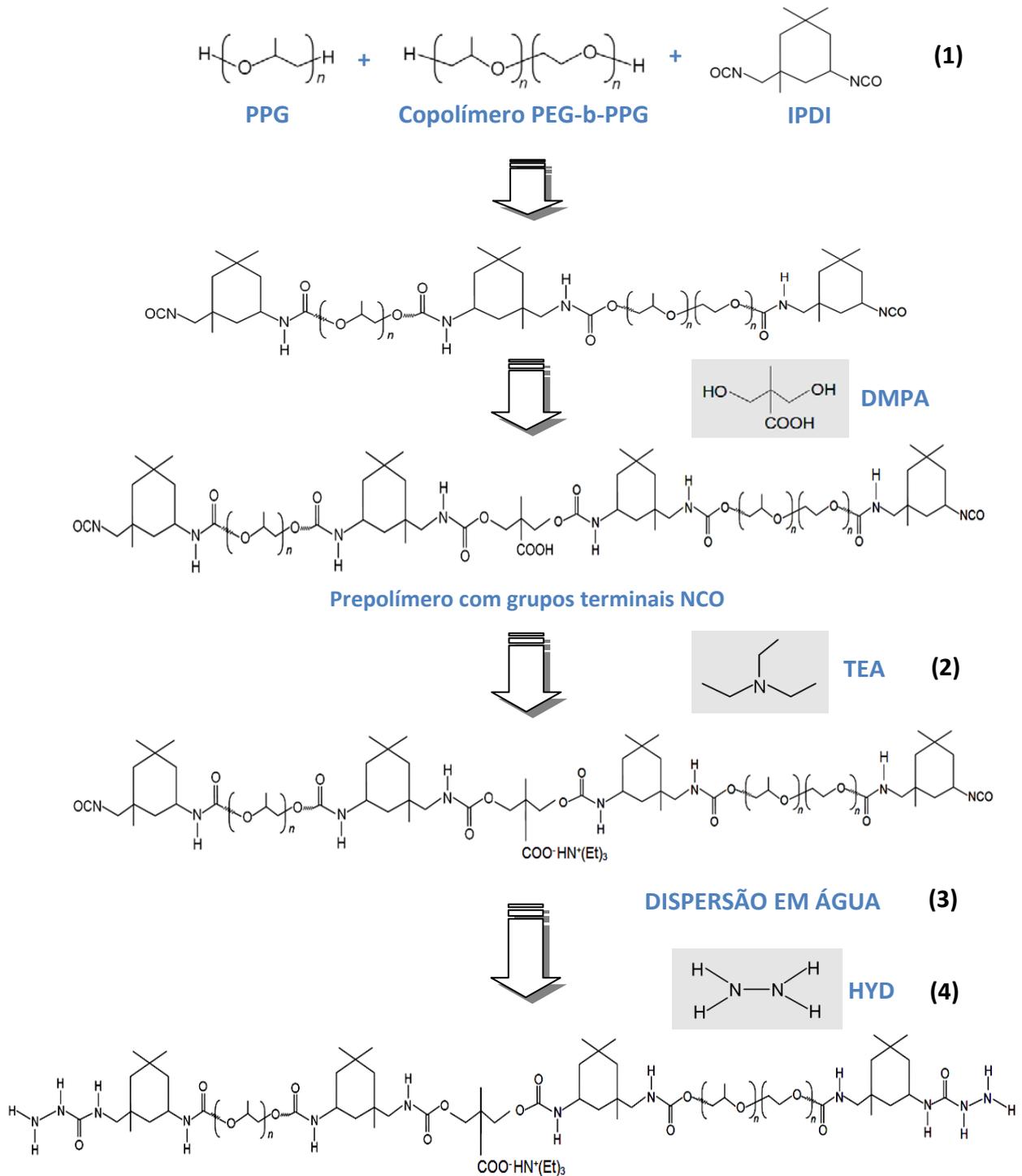
3.2.1.2.2 Dispersão aquosa e extensão de cadeia

Na terceira etapa (3), foi realizada a dispersão da mistura reacional em água deionizada, sob forte agitação e temperatura controlada por 60 minutos. Em seguida, na última etapa (4) foi realizada a reação de extensão de cadeia com hidrazina (HYD), resultando no aumento da massa molar do polímero por mais 40 minutos (GARCIA, 2010; MIRANDA, 2009, 2015; MIRANDA *et al.*, 2015).

Nos sistemas com maiores teores de PEG no copolímero, foi necessária a adição de mais água na etapa de extensão de cadeia, em função do aumento da viscosidade do sistema, o que poderia acarretar dispersões com teores de sólidos inferiores ao teórico estipulado (35%) (DELPECH *et al.*, 2011; MIRANDA, 2009).

Ao final das sínteses, as dispersões aquosas poliuretânicas foram filtradas em tela de nylon para eliminação de partículas grosseiras, sendo envasadas em garrafas plásticas, identificadas e armazenadas à temperatura ambiente para posterior caracterização e aplicação.

Figura 11 – Representação esquemática das reações químicas envolvidas no processo de síntese das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)



Legenda: (1) etapa 1 - síntese do prepolímero em massa; (2) etapa 2 - neutralização; (3) etapa 3 - dispersão em água e (4) etapa 4 - extensão de cadeia.

Fonte: O autor, 2017.

3.2.2 Testes de incorporação de fármacos nas WPU para obtenção de filmes

De acordo com a Tabela 3, foram realizados testes preliminares de solubilidade dos fármacos CTZ e HDZ (hidrofóbico e hidrofílico, respectivamente) nas dispersões aquosas (WPU) e em solventes de diferentes polaridades. Dois métodos de incorporação foram utilizados, visando avaliar o método mais adequado de homogeneização dos fármacos:

Método 1– 500 mg de ambos os fármacos foram adicionados diretamente em 15,0 mL das dispersões aquosas (visando obter filmes com 5% de fármaco), homogeneizados por 15 minutos em banho de ultrassom e dispersos por 20 minutos em um dispersador ultra-turrax a 3.500 rpm (MOURA *et al.*, 2011; PARÍS *et al.*, 2013; PINTO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2009a, 2011).

Método 2– 500 mg de ambos os fármacos foram solubilizados em 15 mL de diferentes solventes: água, etanol P.A. e acetona. Os fármacos foram homogeneizados usando um agitador de tubos tipo vortex, a 2.800 rpm, por 5 minutos, e, em banho de ultrassom, por 15 minutos. Após a solubilização dos fármacos, as soluções (fármaco-solvente) foram vertidas nas dispersões de WPU (1:1), e homogeneizadas por 24 horas em agitador magnético, a 25°C (BASAK, ADHIKARI, 2012; NAGARAJAN *et al.*, 2013; ISTANBULLU *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014).

Tabela 3 - Testes de solubilidade dos fármacos nas WPU |

[PL4] Método 1	Solubilidade	
	CTZ	HDZ
Diretamente na dispersão (WPU)	Solúvel	Insolúvel/ precipitado
Método 2	CTZ	HDZ
Água	Insolúvel	Solúvel
Etanol P.A.	Solúvel	Solúvel
Acetona	Solúvel	Solúvel

Fonte: O autor, 2017.

A partir dos ensaios preliminares de solubilidade dos fármacos, descritos anteriormente, avaliou-se qual método (os) seria mais adequado para a incorporação dos medicamentos nas WPU, para posterior formação dos filmes.

O cetoconazol (CTZ), embora seja um fármaco de natureza hidrofóbica, solubilizou completamente nas dispersões de WPU, de acordo com o Método 1 (método direto), dispensando a prévia solubilização em outros solventes. Este método foi escolhido para a etapa seguinte de produção dos filmes.

Já a hidroxizina (HDZ), de natureza hidrofílica, não solubilizou diretamente nas dispersões, formando um precipitado insolúvel. De acordo com a Tabela 3, a HDZ apresentou-se 100% solúvel em água e ligeiramente solúvel em etanol e acetona (Método 2). Primeiramente, testou-se a solução aquosa do fármaco, que se apresentou insolúvel nas WPU (1:1), formando precipitado. Em seguida, utilizou-se a mistura de etanol-fármaco, que se apresentou solúvel das WPU, sendo este o método escolhido para a etapa posterior de produção dos filmes. A acetona também incorporou nas WPU, mas optou-se por utilizar o etanol, por ser um co-solvente muito utilizado na solubilização de fármacos, assim como o Tween 80, PEG, PPG, etc. (LIU, 2008).

3.2.3Preparação de filmes a partir das WPU

Filmes de poliuretano foram obtidos a partir do vazamento de 15 mL de dispersão aquosa poliuretânica (WPU) em suportes de madeira nivelados, utilizando bastidores de madeira revestidos com teflon, que prendiam substratos flexíveis de polietileno de modo a mantê-los bem esticados e livres de quaisquer rugosidades, como mostra a Figura 12.

Os filmes de poliuretano foram obtidos após evaporação da água por sete dias, a 25°C, e por 24 horas em estufa, a 60°C, com o objetivo de eliminar toda água presente no sistema. Essas condições foram determinadas em trabalhos anteriores (ALMEIDA, 2007; DELPECH, 1996; MAGALHÃES, 2006; MIRANDA *et al.*, 2015, MIRANDA,2009, 2015; SANTOS 2007). Os filmes tiveram suas dimensões medidas com paquímetro digital, escolhendo 5 pontos aleatórios em torno dos filmes. Com o

volume de dispersão utilizado, puderam-se obter filmes com espessura média de $0,32 \text{ mm} \pm 0,03$ e $8,8 \text{ cm}$ de diâmetro.

Figura 12 – Preparo dos filmes a partir das WPU



Fonte: O autor, 2017.

3.2.4 Caracterização

Os métodos e/ou técnicas empregadas na caracterização das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) desta Dissertação, foram: teor de sólidos totais, determinação do pH, viscosidade aparente e determinação do tamanho médio de partícula por espalhamento de luz (LS).

Para caracterização dos filmes de WPU puros e WPU + fármacos (hidrofílico e hidrofóbico), obtidos por vazamento das dispersões, foram utilizadas as seguintes técnicas: espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), com acessório de refletância total atenuada (ATR); análise termogravimétrica (TGA) e microscopia eletrônica de varredura (SEM).

3.2.4.1 Caracterização das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)

3.2.4.1.1 Teor de sólidos totais

Nesta Dissertação, foi fixado o teor de sólidos totais em 35%, esse limite tem obtido boas dispersões, sem perda considerável de sólidos, conforme observado em trabalhos anteriores do grupo (COUTINHO, DELPECH, 2002; DELPECH, MIRANDA, 2012; MAGALHÃES *et al.*, 2007; MIRANDA *et al.*, 2015). O procedimento adotado para a determinação dos sólidos totais seguiu o método adaptado ASTM D 2834 - 72, adotado por Delpech *et al.* (2011), Miranda (2015) e Miranda *et al.* (2015).

Neste método, foram utilizadas 3 cápsulas de alumínio (n=3), anteriormente pesadas em balança analítica com ausência da amostra (mC). Em cada cápsula foi adicionada, aproximadamente, 1,0000 grama de dispersão de WPU, que em seguida foi pesada e deixada à temperatura ambiente (em torno de 25°C) até completa evaporação da água (mCA). Ao término da evaporação da água, as cápsulas foram colocadas em estufa por 24 horas, a 60°C, para garantir que toda água fosse eliminada. Por último, as cápsulas foram pesadas (mCR) e o teor de sólidos totais foi determinado pela aplicação da Equação 4.

$$S.T. = \frac{mCR - mC \times 100}{mCA - mC} \quad (4)$$

Onde:

S.T.(%) = percentual de sólidos totais da dispersão aquosa

mCR = massa da cápsula de alumínio + resíduo (g)

mCA = massa da cápsula de alumínio + amostra (g)

mC = massa da cápsula de alumínio vazia (g)

3.2.4.1.2 Determinação do pH

Os valores de pH das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) foram determinadas inserindo o eletrodo (Bantel Instruments – Mod. 922) diretamente nas dispersões. O pHmetro foi calibrado com soluções padrão 4,0 e 10,0 (Hanna Instruments). As medidas de pH foram realizadas a 25°C e as leituras foram realizadas em triplicata (n=3).

3.2.4.1.3 Tamanho médio de partícula (APS) por espalhamento de luz (LS)

As medidas dos diâmetros das partículas foram realizadas em um determinador de tamanho de partículas (Zetasizer Nano ZS), a 25°C ± 0,1°C, num comprimento de onda de radiação laser de 633 nm e ângulo de detecção de 90°. As amostras foram diluídas (1:100) e colocadas em cubetas de poliestireno (PS). O índice de polidispersividade (PDI) que mede a variação na curva de distribuição de tamanho de partícula, também foi analisado. As leituras foram realizadas em triplicata (n=3) (MIRANDA *et al.*, 2015).

3.2.4.1.4 Viscosidade aparente

A análise viscosimétrica das dispersões foi realizada em um viscosímetro digital Brookfield, utilizando dois rotores (*spindles*), SCA-31 e SCA-18 (em função das diferentes viscosidades das formulações), empregando-se um adaptador UL universal para volumes reduzidos de amostra, associado a um banho termostatizado com temperatura fixada em 25 ± 0,1°C. A faixa de torque utilizado como parâmetro de leitura, foi de 10 a 90% para validar as velocidades e os *spindles* empregados em cada medição. As velocidades de cisalhamento não puderam ser fixadas porque as formulações estudadas apresentaram diferentes viscosidades. As leituras foram

realizadas observando a volta (da maior rotação para a menor) a fim de eliminar as bolhas e permitir a reprodução dos resultados (MIRANDA *et al.*, 2015).

3.2.4.2 Caracterização dos filmes WPU puros e WPU + fármacos (hidrofílico e hidrofóbico)

3.2.4.2.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os filmes vazados foram analisados em um espectrômetro de absorção na região do infravermelho (Perkin Elmer – Frontier), utilizando acessório de refletância total atenuada (ATR). O acessório de ATR possui um cristal de diamante/ZnSe, no qual foram realizadas as leituras. O aparelho de FTIR operou com resolução de 4 cm^{-1} , com acúmulo de 4 varreduras na faixa de radiação infravermelha entre 4000 e 650 cm^{-1} e velocidade de $0,2\text{ cm/s}$ (MIRANDA *et al.*, 2015).

3.2.4.2.2 Análise termogravimétrica (TGA)

A caracterização por análise termogravimétrica (TGA) ou termogravimetria (TG) identificou as temperaturas iniciais de decomposição (T_{onset}) e quantificou o percentual de perda de massa (%) nas etapas de degradação dos materiais (MIRANDA, 2009, 2015).

As condições de análise empregadas neste estudo foram as seguintes:

- ✚ velocidade ou taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min.}$;
- ✚ aquecimento na faixa de temperatura de 50 a 500°C ;
- ✚ atmosfera inerte de nitrogênio (N_2), com vazão constante de $60\text{ mL}/\text{min}$ da amostra;
- ✚ padrões de níquel (Ni), alumínio (Al) e *perkalloy* para a calibração.

- ✚ massa das amostras analisadas sob a forma de filmes na faixa de 2 a 4 mg, analisadas em cápsula de platina.

Foram obtidas curvas de perda de massa com a temperatura (curva TG) e sua respectiva derivada (curva DTG). A partir da curva de TG foram obtidas as temperaturas iniciais de degradação de cada estágio (T_{onset1} e T_{onset2}) e os respectivos percentuais de perda de massa ($\%_{m1}$ e $\%_{m2}$). E a partir das curvas de DTG, foi possível mostrar estágios de degradação pouco acentuados e de difícil visualização. Os mínimos de DTG correspondem às temperaturas nas quais a velocidade de degradação dos respectivos estágios são máxima.

Os valores de temperatura inicial de degradação (T_{onset}) foram determinados manualmente a partir das curvas de TG, pelo traçado de tangente e determinação do ponto da inflexão da curva no respectivo estágio de degradação (MIRANDA, 2009, 2015).

3.2.4.2.3 Microscopia eletrônica de varredura (SEM)

Na técnica de microscopia eletrônica de varredura (SEM), as amostras são bombardeadas por um feixe de elétrons, gerando imagens de alta resolução da topografia superficial. Essas imagens possuem um aspecto tridimensional, resultado direto da grande profundidade de campo, sendo úteis para avaliar a morfologia superficial das amostras e em outros casos avaliar a forma dos poros e determinação da distribuição / tamanho dos componentes de misturas poliméricas (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

As amostras foram fixadas em fita de carbono, dispostas no suporte de análise e recobertas com uma fina camada de ouro para aumentar a condutibilidade elétrica, aumentando o sinal obtido pelo equipamento. As imagens foram obtidas, sob alto vácuo, com uma aceleração de voltagem de 20 kV no aumento de 1000x.

3.2.5 Ensaio de liberação de fármacos *in vitro*

3.2.5.1 Testes de solubilidade dos fármacos

De acordo com a Tabela 4, foram realizados testes preliminares de solubilidade para os fármacos: cetoconazol (CTZ) e hidroxizina (HDZ), em diferentes meios de dissolução. Os meios selecionados foram utilizados na etapa seguinte, para o estudo do perfil de dissolução.

Os meios de dissolução foram utilizados a fim de simular as condições fisiológicas: meio gástrico (pH 1,2) e meio intestinal (pH 7,4). Um ponto importante a ser considerado é que, na presença de alimentos, tanto o estômago quanto o intestino, apresentam variações de pH (MOGHIMIPOUR *et al.*, 2015).

Para o meio ácido (pH 1,2), foi testado solução de HCl 0,1 N e para o meio alcalino (pH 7,4), solução tampão fosfato-salino (PBS). Na solução PBS também foram adicionados: etanol P.A., monoestearato de sorbitanetoxilado 20 EO (Tween 20) (tensoativo não-iônico) e lauril éter sulfato de sódio (tensoativo aniônico), em proporções variadas. Esses últimos foram incorporados, pois, em condições fisiológicas, a solubilidade de fármacos no organismo pode sofrer alterações devido à presença de sais biliares que contribuem para a emulsificação e aumento da solubilidade (MOGHIMIPOUR *et al.*, 2015; MOURA, REYES, 2002).

Para o preparo da solução de HCl 0,1 N (pH 1,2), transferiu-se 8,32 mL de HCl (ácido clorídrico) para um balão volumétrico de 1000 mL, contendo um volume de água destilada e completou-se o volume com água destilada até completa homogeneização.

A solução de tampão fosfato-salino, PBS (pH 7,4), foi preparada transferindo-se 6,805 g de fosfato de potássio monobásico para um balão volumétrico de 1000 mL. Adicionou-se 1,564 g de NaOH (hidróxido de sódio) e completou-se o volume com água destilada até homogeneização. Quando necessário, pode-se acertar o pH para 7,4 usando solução de hidróxido de sódio 0,1N.

Tabela 4 - Testes de solubilidade dos fármacos nos meios receptores [PL6]

Meio ácido (pH 1,2)	Solubilidade	
	CTZ	HDZ
Solução HCl 0,1 N	Solúvel	Solúvel
Meio alcalino (pH 7,4)	CTZ	HDZ
Solução PBS + etanol PA (70:30)	Solúvel	Solúvel
Solução PBS + etanol PA (80:20)	Solúvel	Solúvel
Solução PBS + etanol PA (90:10)	Insolúvel	Solúvel
Solução PBS + etanol PA (95:5)	Insolúvel	Solúvel
Solução PBS + 0,5 % lauril éter sulfato de sódio	Insolúvel/precipitado	Solúvel
Solução PBS + 1 % lauril éter sulfato de sódio	Insolúvel/precipitado	Solúvel
Solução PBS + 0,5 % tween 20	Insolúvel/precipitado	Solúvel
Solução PBS + 1 % tween 20	Insolúvel/precipitado	Solúvel

Fonte: O autor, 2017.

3.2.5.2 Meios de dissolução e condições *sink*

A partir do estudo preliminar de solubilidade, descrito no item anterior, foram escolhidos para ambos os fármacos, os seguintes meios de dissolução para a realização dos ensaios de liberação:

- ✚ solução HCl 0,1N, pH 1,2;
- ✚ solução tampão fosfato-salino (PBS) com 20% de etanol, pH 7,4.

Em relação às condições *sink*, o volume do meio receptor do estudo de liberação e a massa de fármaco devem ser ajustados para que não se atinja a condição de solução saturada (BROWN *et al.*, 2004). Portanto, a manutenção das condições *sink*, torna-se uma das exigências na determinação do perfil de dissolução *in vitro* de um fármaco.

As condições *sinks* são tidas em consideração para evitar a saturação do fármaco no meio receptor, melhorando a taxa de dissolução das partículas de fármaco (KLOSE *et al.*, 2011). No presente estudo, as condições *sink* foram respeitadas em todos os meios de dissolução, pois as concentrações de ambos os

fármacos nos meios de dissolução foram inferiores à concentração de saturação (Tabela 5).

Tabela 5 – Condições *sinkadotadas* para os meiosreceptores usados no ensaio de dissolução dos fármacos cetoconazol e hidroxizina

[PL7][PL8]Fármaco	Meios receptores	Volume (mL)	Conc. do fármaco (µg/mL)*	Conc. saturação (µg/mL)
CTZ	HCl 0,1 N (pH 1,2)	900	100	286,67
	PBS (pH 7,4)	900	100	222,50
HDZ	HCl 0,1 N (pH 1,2)	900	100	338,38
	PBS (pH 7,4)	900	100	219,52

*Na situação de 100% de liberação, a concentração do fármaco no meio receptor do estudo de liberação *in vitro* foi de 100 µg/mL.

Fonte: O autor, 2017.

3.2.5.3 Identificação por UV-Vis

Os fármacos cetoconazol (CTZ) e hidroxizina (HDZ) apresentam máximos de absorção em 270 e 230 nm, respectivamente. Para ambos os fármacos foi utilizada a faixa de comprimento de onda entre 200 a 400 nm para varredura (USP, 2008).

3.2.5.4 Curvas padrão

Foram preparadas duas curvas de calibração utilizando como solvente os meios receptores do estudo de dissolução: suco gástrico simulado (solução de HCl 0,1N, pH 1,2) e suco entérico simulado (solução PBS, pH 7,4). As soluções-padrão foram preparadas na concentração de 100 µg/mL. As leituras foram realizadas em cubeta de quartzo, com volume inicial de 2,5 mL do branco (sem fármaco). Posteriormente, foram adicionadas alíquotas de 40 µL das soluções-padrão,

totalizando 8 pontos na curva padrão. As leituras foram realizadas nos comprimentos de onda de 270 nm e 230 nm, para os fármacos CTZ e HDZ, respectivamente. O valor da correlação da curva de calibração deve ser maior que 0,999.

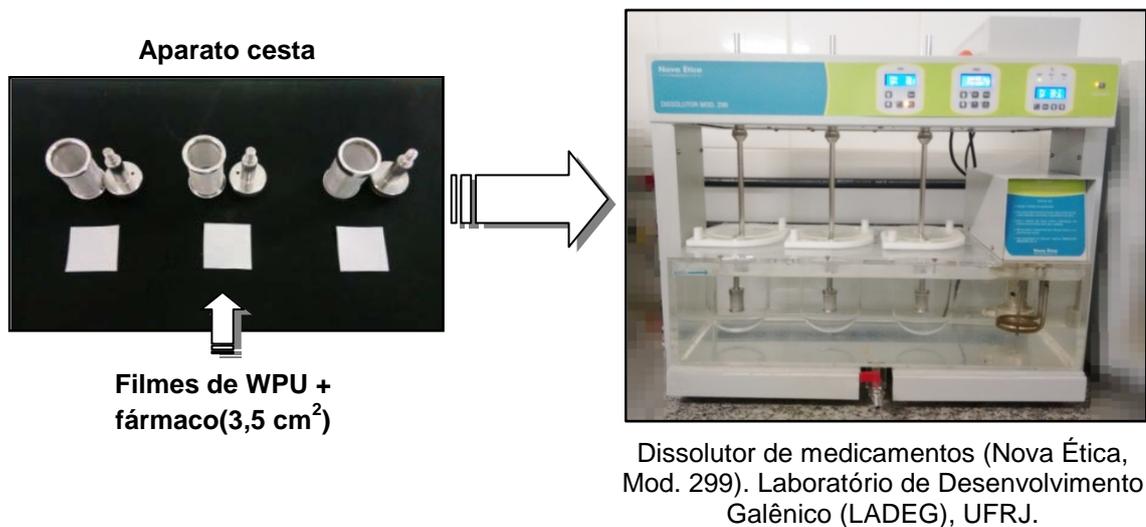
3.2.5.5 Perfil de dissolução – testes de liberação de fármacos in vitro

Para os testes de dissolução foi utilizado um Dissolutor (Nova Ética, Mod. 299) com aparato cesta, baseado no método descrito na *United States Pharmacopeia* (USP, 2008) (Figura 13) (LI, GU, 2007). Os filmes de WPU foram selecionados e as amostras foram imersas em diferentes meios de dissolução, que simulam as condições fisiológicas do sistema gastrointestinal:

- ✚ suco gástrico simulado: solução HCl 0,1N, pH 1,2 por 2:00 h;
- ✚ suco entérico simulado: solução de tampão fosfato-salino (PBS), pH 7,4 por 8:00h;
- ✚ temperatura controlada: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$;
- ✚ gradiente de velocidade: 50 rpm.

A quantificação dos fármacos foi efetuada por espectrofotometria na região do ultravioleta visível (UV-Vis) (ajustando o comprimento de onda com base no espectro de absorção do fármaco). Alíquotas de 3,0 mL foram extraídas dos meios de dissolução e o mesmo volume de meio fresco foi adicionado para reposição. As leituras das soluções-padrão foram realizadas de tempos em tempos, predeterminados: 30, 45, 60, 120 minutos (pH 1,2) e 180, 240, 300, 360, 420, 480 minutos (pH 7,4). As soluções foram diluídas até uma concentração apropriada dentro das curvas de calibração. Os cálculos para construção dos perfis de liberação foram determinados com base na equação da reta ($y = ax + b$), obtidas a partir das curvas de calibração dos fármacos em diferentes meios de dissolução (suco gástrico e suco entérico simulado), onde y = absorbância e x = concentração ($\mu\text{g/mL}$).

Figura 13 – Ensaio de dissolução dos fármacos *in vitro* [PL9]



Fonte: O autor, 2017.

3.2.5.5.1 Cálculos para obtenção das amostras de filmes

Cada filme de WPU, descrito no item 4.2.2, possui cerca de 500 mg de fármacos, que corresponde a 5%. Para obter uma amostra a partir dos filmes de WPU contendo apenas 100 mg de fármaco, fez-se necessário a utilização das fórmulas usuais de área do círculo e em seguida do quadrado.

Para encontrar a área inicial do filme, utilizou-se a fórmula da Equação 5 que representa a equação da área do círculo ($\pi \cong 3,14$; $r=4,4$).

$$A = \pi \times r^2 \quad (5)$$

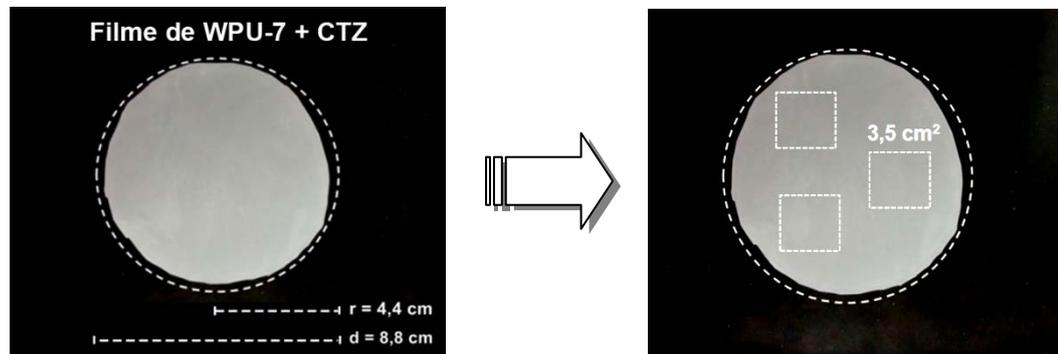
Após obtenção da área do círculo (cm²), aplicou-se uma regra de três simples para obtenção da área contida em 100 mg de fármaco. Em seguida, foi utilizada a Equação 6 da área do quadrado, obtendo uma amostra de filme medindo 3,5 cm² delado.

$$A = l^2 \quad (6)$$

Após os cálculos, três amostras em formato quadrado (contendo 100 mg de fármaco), foram cortadas em pontos aleatórios no filme com o objetivo de testar se

todo o medicamento foi homogeneizado em sua totalidade. Na Figura 14, tem-se a representação.

Figura 14 – Representação do corte das amostras [PL10] em formato quadrado



Fonte: O autor, 2017.

3.2.5.6 Modelos cinéticos de liberação de fármacos

Os modelos cinéticos de ordem zero e de primeira ordem, e o de Higuchi (pseudo-ordem zero), foram aplicados nos perfis de liberação deste trabalho, para melhor elucidação dos mecanismos de liberação. A escolha do modelo que melhor se ajusta à cinética de liberação foi baseada no coeficiente de correlação linear (R^2) obtido em cada análise da regressão linear que mais se aproximou de $R^2=1$.

3.2.5.7 Eficiência de dissolução – DE (%)

Foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva (AUC) do perfil de dissolução dos fármacos (CTZ e HDZ) no intervalo de tempo (t), através do método dos trapézoides (KHAN, RHODES, 1975). Determinou-se a DE (%) através da razão entre a área sob a curva de dissolução dos fármacos no intervalo de tempo compreendido entre 0 e 8 horas (AUC_{0-8h}) e a área total do retângulo (AUC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo igual a 8 horas)

(LI, GU, 2007). A DE foi expressa em porcentagem e pode ser definida pela Equação 7.

$$DE (\%) = \frac{AUC_{(0-8h)}}{AUC_{TR}} \times 100 \quad (7)$$

3.2.5.8 Análise estatística

Os resultados dos ensaios de liberação e eficiência de dissolução foram analisados utilizando análise de variância (ANOVA) através do software Origin Pro 8 (OriginLab, EUA). Os dados experimentais foram apresentados como média \pm SD (desvio-padrão) e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

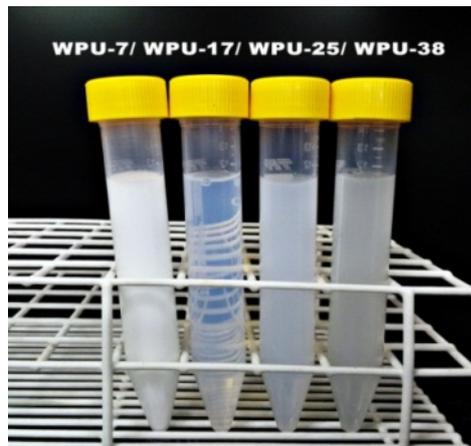
4.1 Síntese e caracterização das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)

Conforme descrito no subitem 4.2.1 desta Dissertação, foram desenvolvidas quatro formulações poliuretânicas em dispersão aquosa, denominadas WPU-7, WPU-17, WPU-25 e WPU-38, contendo copolímeros em bloco (PEG-b-PPG), com diferentes teores de segmentos hidrofílicos à base de PEG (7%, 17%, 25% e 38% em relação à massa molar total) e mesma razão $\text{NCO/OH}=2,3$, a fim de verificar eventuais diferenças em termos de propriedades e à possibilidade de incorporar fármacos com caráter hidrofílico e hidrofóbico para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada (DDS).

4.1.1 Aspecto e estabilidade

Observou-se macroscopicamente, que as dispersões WPU apresentaram aspecto leitoso com diferentes níveis de opacidade e diferenças em termos de viscosidade. Essas diferenças, provavelmente se deram, em razão dos diferentes teores de PEG nos copolímeros utilizados em cada síntese. As dispersões demonstraram ser estáveis por um longo período de tempo e com ausência de sedimentação, conforme mostrado na Figura 15.

Figura 15 – Aspecto visual das formulações de WPU_[PL11]



Fonte: O autor, 2017.

4.1.2 Caracterização

4.1.2.1 Caracterização das dispersões aquosas de poliuretano (WPU)

4.1.2.1.1 Teor de sólidos totais e determinação do pH

As dispersões aquosas poliuretânicas foram produzidas com teor de sólidos teórico de 35%, conforme subitem 4.2.4.1.1. Os valores de sólidos totais determinados foram inferiores ao valor teórico fixado. Em sistemas à base de PEG-b-PPG, quanto maior a massa molar e o teor de segmentos PEG, maior será a viscosidade do prepolímero, o que torna mais difícil a dispersão da massa reacional em água, bem como a reação de extensão de cadeia, que ainda provocará um aumento na viscosidade do sistema. Nesse caso, maiores quantidades de água precisam ser adicionadas, o que provoca uma redução no teor de sólidos (DELPECH *et al.*, 2011; MIRANDA, 2009). Essa tendência pode ser observada na Tabela 6.

Os valores de pH obtidos para as dispersões WPU estão na faixa de $7,39 \pm 0,003$ a $7,96 \pm 0,005$, de acordo com a Tabela 6. Em geral, o valor de pH ideal para as dispersões aquosas de poliuretano compreende à faixa de 7 a 9 (MIRANDA, 2009; SEBASTIAN *et al.*, 2013).

Tabela 6 – Valores de sólidos totais e pH das dispersões aquosas WPU

Amostras	ST (%) \pm SD*	pH \pm SD*
WPU-7	31 \pm 4	7,517 \pm 0,008
WPU-17	28 \pm 2	7,570 \pm 0,006
WPU-25	25 \pm 3	7,466 \pm 0,005
WPU-38	24 \pm 1	7,391 \pm 0,003

*Valores médios de três determinações ($n=3$) \pm desvio padrão (SD).

Fonte: O autor, 2017.

4.1.2.1.2 Tamanho médio de partícula (APS) das dispersões WPU

As dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) são caracterizadas como sistemas coloidais binários, em que, partículas poliméricas em escala nanométrica ou micrométrica, estão dispersas na fase contínua aquosa (COUTINHO *et al.*, 2008; MOHAGHEGH *et al.*, 2006). O tamanho médio dessas partículas é governado por fatores internos e externos, dentre eles, a hidrofiliicidade, condições de emulsificação, força de cisalhamento e a temperatura (MOHAGHEGH *et al.*, 2005, 2006; NANDA, WICKS, 2006).

Fatores que influenciam a estabilidade de uma dispersão aquosa de poliuretano são o tamanho e a distribuição das partículas, sendo que o tamanho pode variar de 10 a 5000 nm (COUTINHO *et al.*, 2008; MOHAGHEGH *et al.*, 2005). Dependendo da aplicação, partículas maiores que 1000 nm são instáveis em relação à sedimentação, enquanto que partículas com diâmetros menores do que 200 nm produzem dispersões estáveis (COUTINHO *et al.*, 2008), podendo ser estocadas por um período longo de tempo, além de apresentarem alta energia de superfície, favorecendo assim a formação de filmes (MIRANDA, 2009; EBRAHIMI *et al.*, 2006).

As partículas de WPU são, frequentemente, formadas por uma camada interna, composta de segmentos hidrofóbicos e uma camada externa constituídas de

Os valores de tamanho médio de partícula (APS) e índice de polidispersividade (PDI) das dispersões WPU, obtidos por espalhamento de luz dinâmico (DLS), são apresentados na Tabela 7. Neste estudo, os valores obtidos de APS para todas as formulações, estão praticamente todos dentro da faixa em que as dispersões são consideradas estáveis, variando de $27 \pm 0,1$ nm a $223 \pm 2,0$ nm (COUTINHO *et al.*, 2008; MOHAGHEGH *et al.*, 2005; SANTAMARIA-ECHART *et al.*, 2016).

Curiosamente, observou-se uma redução nos dados de APS das dispersões, à medida que o teor de PEG do copolímero aumentou, observadas nas dispersões WPU-7, WPU-17 e WPU-25, e um repentino aumento para a amostra WPU-38. Trabalhos anteriores (COUTINHO *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2009) mostram que, dependendo da formulação, altos teores de PEG podem deixar o sistema tão hidrofílico que, ao invés de partículas dispersas, ocorre a formação de um gel. Nesta Dissertação, os dados da Tabela 7 sugerem que a presença de maiores quantidades de segmentos hidrofílicos possa ter facilitado a dispersão, reduzindo o tamanho das partículas até um limite, a partir do qual a maior hidrofiliicidade provocou um inchamento na partícula, e conseqüente aumento do tamanho da mesma (amostra WPU-38). Essa influência precisaria ser mais bem investigada em um estudo futuro, já que não está dentro do escopo desta Dissertação.

Tabela 7 – Tamanho médio de partículas (APS) e PDI das dispersões WPU

[PL13] Amostras	APS (nm) \pm SD*	PDI
WPU-7	$208 \pm 1,0$	0,1
WPU-17	$47 \pm 0,3$	0,2
WPU-25	$27 \pm 0,1$	0,2
WPU-38	$223 \pm 2,0$	0,2

*Valores médios de três determinações ($n=3$) \pm desvio padrão (SD).

Fonte: O autor, 2017.

A influência da variação da massa molar dos segmentos hidrofílicos do polioli no tamanho médio de partícula, foi avaliado nos estudos de Mohaghegh *et al.* (2005). Os autores prepararam WPU contendo PCL ($\bar{M}_n = 225$ g.mol⁻¹) e PEGMME [poli(glicol etilênico) monometil éter] ($\bar{M}_n = 350, 550, 750, 2000$ e 5000 g.mol⁻¹), TDI (diisocianato de tolueno) e 1,4-butanodiol como extensor de cadeia. Verificou-se

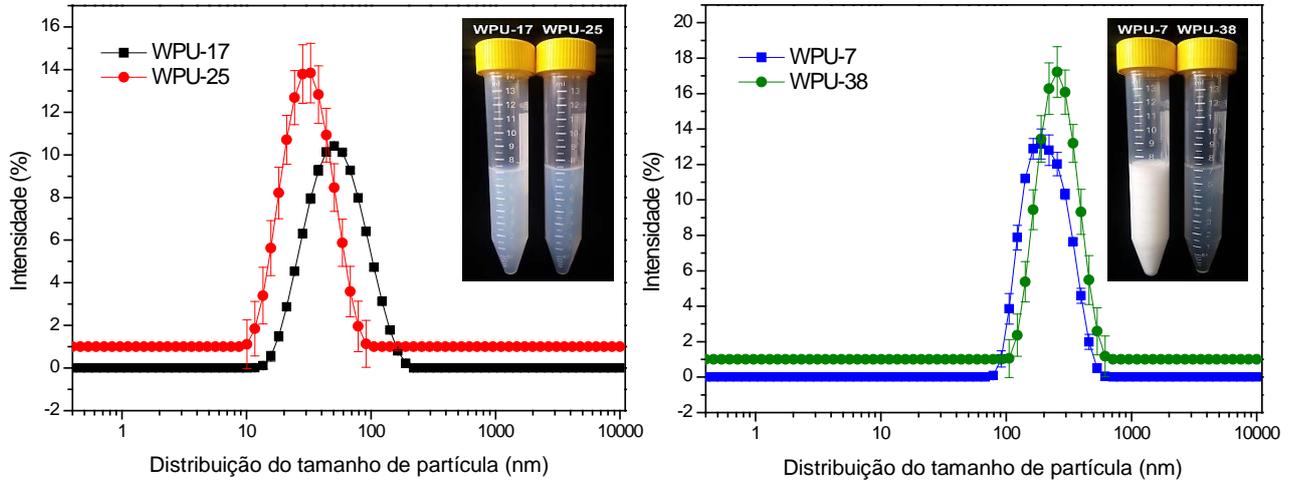
que, à medida que aumentou a massa molar de PEGMME, diminui o tamanho de partícula das WPU em 235, 200, 165, 80 e 33 nm aproximadamente, e aumentou a viscosidade do sistema.

Já nos estudos de Valério *et al.* (2014), nanopartículas de poliuretano foram produzidas a partir de PEG ($\overline{M}_n = 400, 600, 1000 \text{ g.mol}^{-1}$), PCL ($\overline{M}_n = 530 \text{ g.mol}^{-1}$) e IPDI, utilizando os tensoativos Tween 80 e dodecil sulfato de sódio (SDS). Dispersões estáveis com tamanhos entre 50-70 nm e 170-250 nm foram obtidas quando, respectivamente, SDS e Tween 80 foram usadas como tensoativo. O tipo de poliols usado na fase de polimerização e o tensoativo tiveram efeito sobre o tamanho das nanopartículas. O aumento da massa molar de PEG aumentou o diâmetro médio das partículas e a massa molar do PU.

Sobre a influência do teor de segmentos à base de PEG no tamanho médio de partícula (APS), estudos anteriores foram realizados por Coutinho e colaboradores (2008) em amostras de WPU. Os autores determinaram o APS de WPU contendo PEG-b-PPG (7% de PEG), que variou entre 95 e 228 nm, sendo que esses valores estão dentro da faixa aceitável para dispersões estáveis. Coutinho *et al.* (2008) e Santos *et al.* (2009) também sintetizaram dispersões contendo 25% de PEG (relação do teor de copolímero). Os dados obtidos de APS indicaram que a presença de segmentos PEG (em maiores proporções) prejudicou a formação de dispersões estáveis. Pois, o alto caráter hidrofílico dos segmentos PEG aumentou tanto a afinidade das dispersões pela água, que prejudicou a formação das partículas e aumentou a viscosidade do meio, formando um sistema agregado com aspecto de gel. Então, os autores sugeriram, que quanto maior o teor de segmentos PEG, maior a hidrofiliabilidade e maior a tendência à formação de gel, observado, principalmente, em razões NCO/OH mais baixas, como 1,5.

O índice de polidispersividade (PDI) é um parâmetro que está associado à largura ou variação da curva de distribuição de tamanho de partículas. Observa-se que todas as dispersões apresentam perfil monomodal (MIRANDA *et al.*, 2015; SANTAMARIA-ECHART *et al.*, 2016) nas suas curvas de distribuição, conforme apresentado na Figura 17. De acordo com a Tabela 7, os valores de PDI variam entre 0,1 e 0,2, indicando que as dispersões possuem características de fluidos monodispersos. Segundo Kadajji & Betageri (2011) valores de PDI abaixo de 1,1 indicam que as partículas possuem alta homogeneidade.

Figura 17 – Perfis de distribuição do tamanho de partículas das WPU_[PL14]



Fonte: O autor, 2017.

4.1.2.1.2.1 Influência da incorporação de fármacos hidrofílico e hidrofóbico no tamanho médio de partícula das WPU

Neste trabalho, a inserção de 5% em massa dos fármacos, CTZ (hidrofóbico) e HDZ (hidrofílico), nas dispersões WPU refletiu em diferentes tamanhos de partículas. De acordo com a Tabela 8, os valores de APS obtidos para as dispersões WPU após a incorporação de ambos os fármacos resultou em aumentos significativos. Na Figura 18, é possível fazer um comparativo entre os valores de APS e PDI das dispersões WPU na ausência dos fármacos e após a sua incorporação.

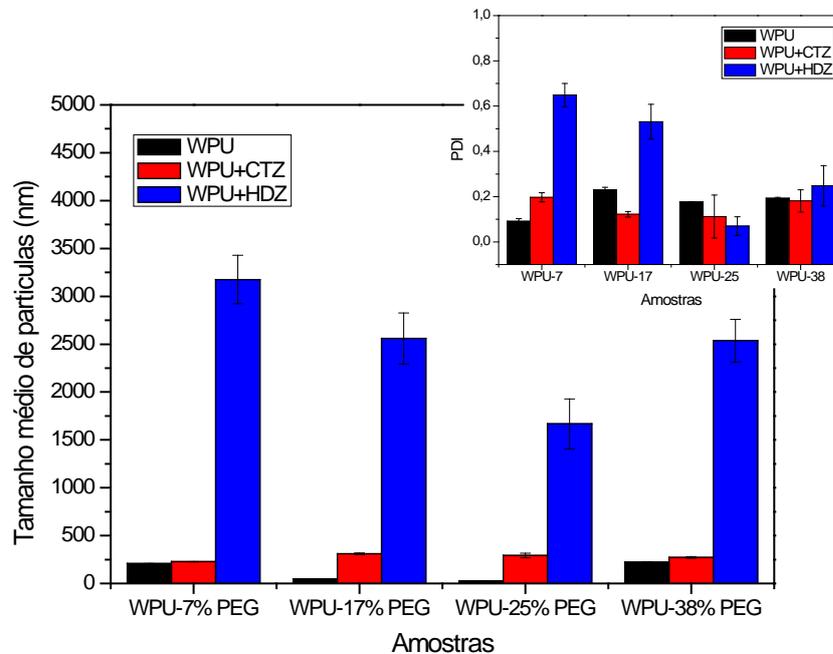
Tabela 8 – Tamanho médio de partículas (APS) e PDI das dispersões WPU + fármacos

Amostras	APS (nm) \pm SD*	PDI	APS (nm) \pm SD*	PDI
	Contendo CTZ		Contendo HDZ	
WPU-7	228 \pm 1,4	0,2	3176 \pm 552,6	0,6
WPU-17	310 \pm 9,6	0,1	3307 \pm 112,6	0,4
WPU-25	293 \pm 23,8	0,1	1668 \pm 259,7	0,1
WPU-38	272 \pm 8,7	0,2	2536 \pm 321,6	0,2

*Valores médios de três determinações ($n=3$) \pm desvio padrão (SD).[PL15]

Fonte: O autor, 2017.

Figura 18 – Tamanho médio de partícula (APS) e PDI das WPU [PL16] e WPU + fármacos



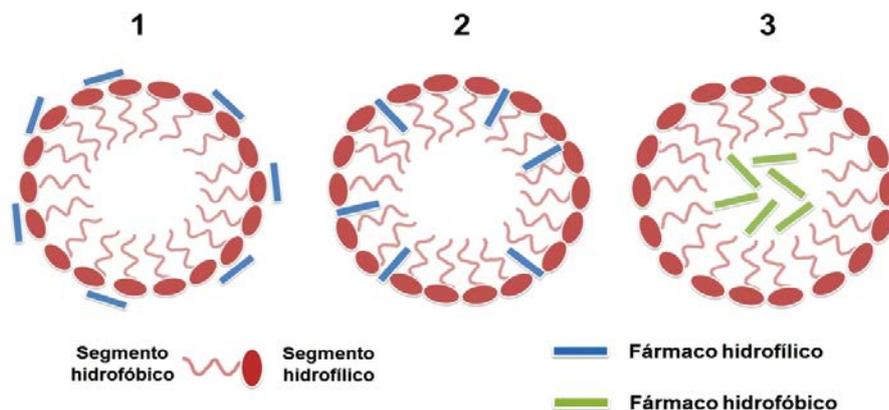
Fonte: O autor, 2017.

Estudos de solubilidade de fármacos em soluções poliméricas são de extrema importância, visto que vários fatores podem estar envolvidos, como a temperatura, o pH, a relação entre quantidade de dispersão e fármaco, adição de aditivos, métodos de incorporação, etc. Todos estes parâmetros podem influenciar diretamente na formação das partículas dispersas (CHAUDHARY *et al.*, 2012).

Segundo Rangel-Yagui *et al.* (2005), dependendo da estrutura química do fármaco e do polímero, de forma geral, o fármaco pode se localizar no núcleo micelar, na interface núcleo/coroa ou na superfície da micela (Figura 19).

De acordo com a Figura 19, micelas formadas a partir de cadeias poliméricas anfifílicas, com ambos os caracteres (hidrofílico e hidrofóbico), podem interagir com fármacos de diferentes formas: (1) fármacos hidrofílicos podem ser adsorvidos sobre a superfície da micela, tanto através da interação entre os grupos polares da cadeia polimérica, quanto pela interação com a fase aquosa; (2) fármacos hidrofílicos poucos solúveis, podem se localizar em posições intermédias no interior da micela, tais como entre a camada dos grupos hidrofílicos e os primeiros segmentos hidrofóbicos; (3) fármacos de natureza hidrofóbica, completamente insolúveis em água, podem se localizar no núcleo da micela, por meio da interação com os segmentos hidrofóbicos, permanecendo encapsulado (RANGEL-YAGUI *et al.*, 2005).

Figura 19 – Algumas possibilidades de interação entre fármacos e micelas poliméricas



Fonte: Adaptado de RANGEL-YAGUI *et al.*, 2005.

Apesar de o CTZ ser um fármaco de natureza hidrofóbica, o mesmo foi incorporado diretamente nas dispersões aquosas, sem a necessidade de prévia dissolução em solventes polares, como por exemplo, etanol. De acordo com a Tabela 8, observam-se aumentos nos valores de APS para todas as dispersões WPU contendo CTZ, na faixa de $228 \pm 1,4$ nm a $310 \pm 9,6$ nm. Com base na representação esquemática da Figura 20 (a), sugere-se que o CTZ esteja interagindo com os segmentos hidrofóbicos do polioliol (PPG 1000 e segmentos à base de PPG do copolímero) presentes no interior da micela, aumentando o diâmetro médio em uma estreita faixa (RANGEL-YAGUI *et al.*, 2005). Por isso, acredita-se que a

compatibilidade hidrofóbica, neste caso, pode ter sido mais determinante do que a presença de segmentos à base de PEG.

Para a HDZ, fármaco de natureza hidrofílica, aumentos significativos foram observados no APS em uma ampla faixa de tamanhos, variando de $1668 \pm 259,7$ nm a $3307 \pm 112,6$ nm. Pode-se sugerir, a partir da Figura 20 (b), que o fármaco de caráter hidrofílico esteja interagindo tanto com os segmentos hidrofílicos à base de PEG do copolímero (presentes no interior da micela), quanto pela afinidade do fármaco pelas moléculas de água (RANGEL-YAGUI *et al.*, 2005) e com os grupos carboxílicos (COO^-) oriundos do DMPA na superfície das micelas.

Para aumentar a solubilidade da HDZ nas WPU, foi necessária sua dissolução prévia em etanol. Acredita-se que o fármaco também tenha interagido com essas moléculas, aumentando o APS pela agregação das partículas, formando micelas com maiores diâmetros. Segundo a literatura, partículas poliméricas contendo fármacos podem sofrer o fenômeno de agregação em contato com outras partículas e, conseqüentemente, formando micelas maiores (LABIB *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2016).

Figura 20 – Representação esquemática das interações entre os fármacos e as partículas de WPU (continua)

[PL17]

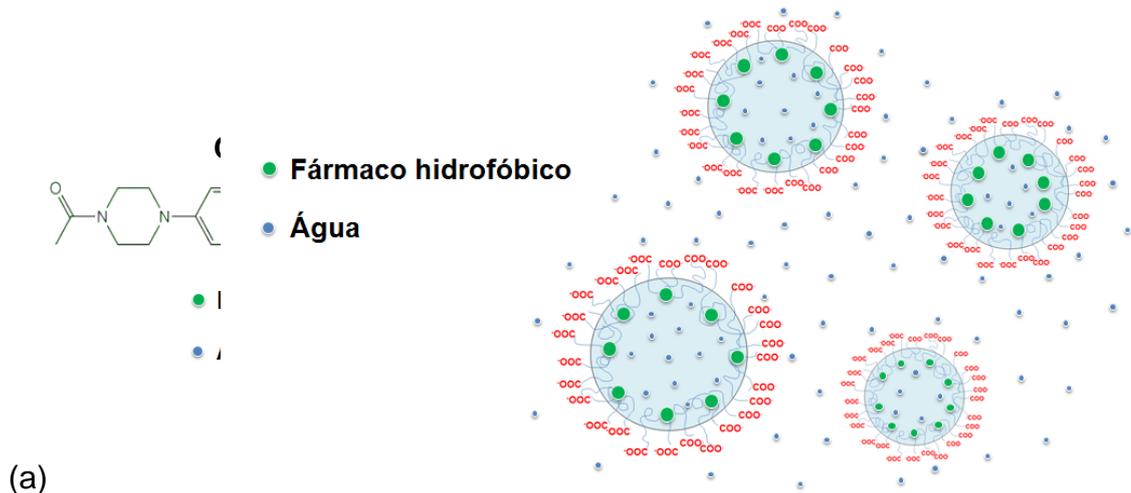
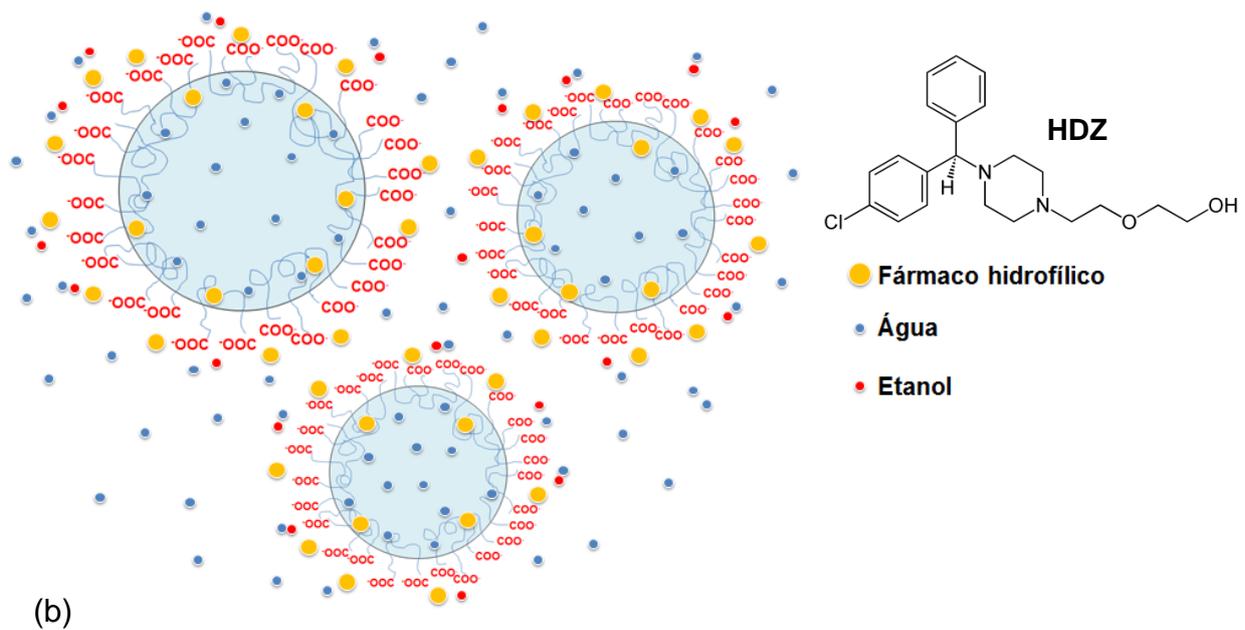


Figura 20 – Representação esquemática das interações entre os fármacos e as partículas de WPU (continuação)



Legenda: Possíveis interações entre os fármacos e os sistemas WPU: (a) -cetoconazol e (b) - hidroxizina.

Fonte: O autor, 2017.

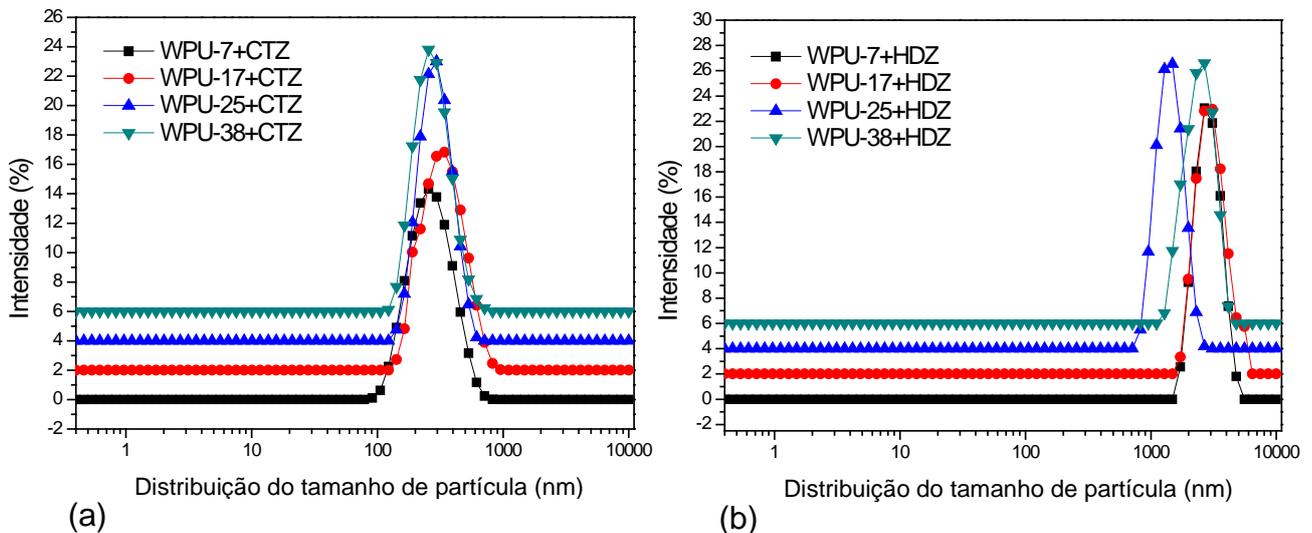
Nos estudos de Pan *et al.* (2014), poliuretanos biodegradáveis foram preparados a partir de PCL ($\bar{M}_n = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$), PEG ($\bar{M}_n = 1450 \text{ g.mol}^{-1}$), 1,3-propanodiol, diisocianato de éster etílico de L-lisina (LDI) e extensor de cadeia à base de folato conjugado (LDDFA). Ensaio de liberação controlada foram realizados utilizando o fármaco hidrofóbico doxorrubicina (DOX), da classe dos antibióticos. Nesse estudo, tamanhos de partículas variáveis foram obtidos (170-214 nm) para os PU sem DOX. Após a incorporação do fármaco hidrofóbico, curiosamente as formulações tiveram redução nos valores de APS para 101-172 nm. Uma possível explicação, segundo os autores, foi que o fármaco hidrofóbico ficou aprisionado no interior das micelas, interagindo com os segmentos hidrofóbicos do PCL, levando a uma diminuição do diâmetro médio das partículas.

Já Wang e colaboradores (2016) produziram micelas poliméricas estáveis, a partir da síntese de um poliuretano contendo blocos anfífilicos em forma de estrela (SAPU). O PU foi sintetizado utilizando metoxi poli(glicol etilênico) (mPEG) de massas molares (\bar{M}_n) = 1000, 1900 e 5000 g.mol^{-1} , PCL ($\bar{M}_n = 2000$ e 3000 g.mol^{-1}), HDI e pentaeritritol (PE), e como fármaco modelo a indometacina (IMC), um medicamento anti-inflamatório não esteroide. Duas formulações apresentaram

valores de APS na mesma faixa de 20-45 nm, que após incorporação do fármaco hidrofóbico, aumentaram para valores acima de 250 nm. Os autores sugerem que o fármaco, possivelmente tenha formado agregados aumentando o diâmetro das partículas. Assim como o aumento da massa molar do polímero tendiam a formar micelas maiores.

As curvas de distribuição de tamanho de partículas das WPU contendo fármacos mostram, assim como no primeiro caso (WPU sem fármacos), perfis monomodal (WANG *et al.*, 2016), apresentando apenas um pico, conforme representação da Figura 21. É nítida a aproximação dos valores de APS para o CTZ em todas as WPU, porém para a HDZ esses valores aumentam consideravelmente. Apesar do aumento no APS das dispersões após incorporação do fármaco hidrofílico, as dispersões apresentaram-se estáveis durante todo o estudo, e não comprometeu a etapa de preparação dos filmes vazados.

Figura 21 – Perfis de distribuição do tamanho de partículas das WPU + fármacos



Legenda: (a) - dispersões WPU contendo [PL18]CTZ e (b) - dispersões WPU contendo HDZ.

Fonte: O autor, 2017.

A partir destes resultados, é possível avaliar, que poucos estudos têm sido realizados recentemente sobre a influência das moléculas de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos em partículas de dispersões aquosas de poliuretano. E, nenhum estudo

foi realizado utilizando o PEG-b-PPG em WPU para esta investigação. Por isso, essa influência precisaria ser mais bem investigada em um estudo futuro.

4.1.2.1.3 Viscosidade aparente

A análise viscosimétrica permite obter informações muito importantes a respeito das propriedades de escoamento e deformação dos materiais. A viscosidade em polímeros pode sofrer influência de muitos fatores, dentre estes: (1) o teor de sólidos, (2) a fração de volume das partículas dispersas, (3) a distribuição do tamanho de partículas e morfologia, e (4) o pH e a força iônica da fase aquosa (MIRANDA *et al.*, 2015; SCHNEIDER *et al.*, 2002; TIELEMANS, ROOSE, 2008).

Neste trabalho, foram observadas diferenças em termos de viscosidade das WPU logo na etapa de formação do prepolímero, obtidas com diferentes teores de segmentos à base de PEG. A viscosidade é dependente da temperatura. Segundo Miranda (2009), a viscosidade do prepolímero deve ser baixa o suficiente para que possibilite a dispersão em água. Neste estudo, mesmo os meios reacionais altamente viscosos, provenientes dos prepolímeros (amostras WPU-25 e WPU-38), propiciaram a dispersão em água e a extensão de cadeia, formando dispersões estáveis.

Assim como em estudos anteriores (COUTINHO *et al.*, 2008; BARBOZA *et al.*, 2014; MIRANDA, 2009; SANTOS *et al.*, 2014), as diferenças em termos de viscosidade das dispersões aquosas poliuretânicas utilizando PEG-b-PPG, deu-se em razão dos diferentes teores de segmentos hidrofílicos à base de PEG (7% e 25%) utilizados na síntese do poliuretano. Nesses trabalhos, as WPU contendo segmentos com maiores teores de PEG, produziram sistemas mais viscosos. O mesmo perfil foi observado para os gráficos de viscosidade, a 25°C, plotados neste trabalho, apresentados na Figura 22.

De forma geral, a viscosidade de dispersões aquosas poliuretânicas é influenciada pela variação do tamanho médio de partícula, pela interação entre elas e as interações entre as partículas e o meio (COUTINHO *et al.*, 2008; MIRANDA *et al.*, 2015; SCHNEIDER *et al.*, 2002; TIELEMANS, ROOSE, 2008).

Nos estudos de Coutinho *et al.* (2008), WPU contendo PEG-b-PPG (7% e 25% de PEG) com diferentes razões NCO/OH (1,7; 2,0 e 2,5) foram produzidas. Segundo os autores, o aumento da quantidade de copolímero na formulação (especialmente em razões NCO/OH mais baixas), provocou tanto um aumento na viscosidade do polímero, quanto na hidrofiliicidade das cadeias poliméricas, aumentando o tamanho das partículas das dispersões. Foi observado ainda, que a hidrofiliicidade promovida pelos segmentos PEG provocou inchamento das partículas.

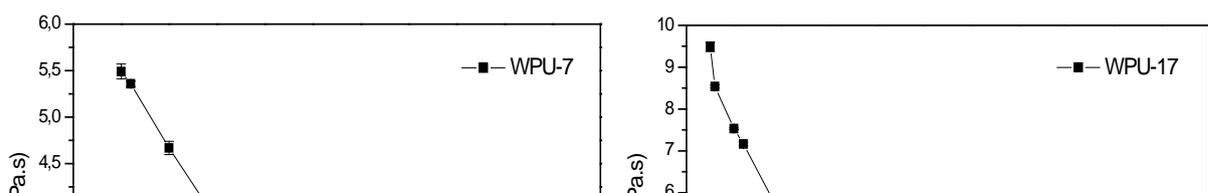
Neste trabalho, houve aumento dos valores de viscosidade com o aumento da variação do teor de segmentos hidrofílicos à base de PEG, na ordem 7%, 17%, 25% e 38%. No entanto, curiosamente, o tamanho médio de partícula diminuiu com a variação do teor de PEG até um limite. Quando se atingiu a maior hidrofiliicidade das cadeias poliméricas, houve um aumento no diâmetro médio, provavelmente devido ao inchamento das partículas, evidenciado na amostra WPU-38.

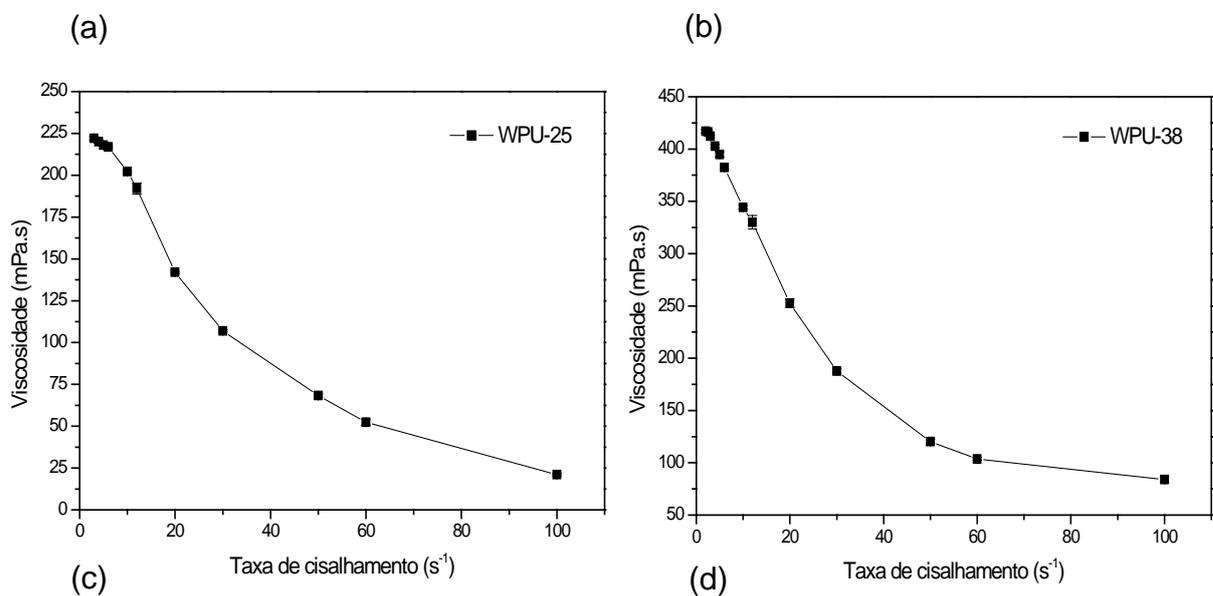
Barboza *et al.* (2014) ao sintetizar dispersões aquosas de poliuretano (100/0 e 25/75, proporção PPG/PEG-b-PPG), observou um pequeno aumento da viscosidade com o aumento do conteúdo de copolímero incorporado na matriz polimérica (PEG-b-PPG com 7% de PEG). Segundo os autores, esse aumento ocorreu possivelmente devido a um maior inchamento das partículas, promovido pela presença dos segmentos à base de poli(glicol etilênico) (PEG).

Outro fator que pode envolver o aumento da viscosidade da dispersão é a variação na razão entre o número de equivalentes-grama do diisocianato e o diol (NCO/OH). Geralmente sistemas com menores razões NCO/OH, levam a dispersões mais viscosas (COUTINHO *et al.*, 2008). O que não foi o caso deste trabalho, pois se fixou a mesma razão (NCO/OH = 2,3) nos quatro sistemas poliuretânicos.

Outro fator que pode envolver o aumento da viscosidade da dispersão é a variação na razão entre o número de equivalentes-grama do diisocianato e o diol (NCO/OH). Geralmente sistemas com menores razões NCO/OH, levam a dispersões mais viscosas (COUTINHO *et al.*, 2008). O que não foi o caso deste trabalho, pois se fixou a mesma razão (NCO/OH = 2,3) nos quatro sistemas poliuretânicos.

Figura 22 – Curvas de viscosidade das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU)





Legenda: Curvas de viscosidade das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU) com diferentes proporções de segmentos à base de PEG: (a) - WPU-7 (7% de PEG); (b) - WPU-17 (17% de PEG); (c) - WPU-25 (25% de PEG) e (d) - WPU-38 (38% de PEG).

Fonte: O autor, 2017.

Em relação ao comportamento das dispersões aquosas frente à força de cisalhamento aplicada, constatou-se, assim como em estudos anteriores (COUTINHO *et al.*, 2008; BARBOZA *et al.*, 2014; MIRANDA *et al.*, 2015; MIRANDA, 2009) que as WPU apresentaram características de fluidos pseudoplásticos (regime não-newtoniano), caracterizado pela diminuição dos valores de viscosidade à medida que aumentam as taxas de cisalhamento (Figura 22).

4.1.2.2 Caracterização dos filmes WPU puros e WPU + fármacos (hidrofílico e hidrofóbico)

4.1.2.2.1 Aspecto dos filmes antes e após a incorporação de fármacos

Em termos gerais, todos os filmes produzidos a partir das dispersões aquosas de poliuretano (WPU) apresentaram-se íntegros, flexíveis, homogêneos, sem bolhas e sem pegajosidade (*tack*), com pouca variação em termos de espessura após secagem. As características dos filmes de WPU puros e WPU + fármacos, obtidos após vazamento são apresentadas na Figura 23.

Visualmente, observa-se, além das características já mencionadas, que os filmes com a presença de CTZ, fármaco hidrofóbico, apresentaram-se opacos, homogêneos e com aumento significativo na espessura. Já os filmes com HDZ, fármaco hidrofílico, assim como os filmes puros, apresentaram-se transparentes, homogêneos e sem a presença de bolhas, demonstrando total solubilização do fármaco hidrofílico no sistema aquoso, que foi previamente disperso em etanol.

As superfícies de polietileno (PE) e teflon, utilizadas nos moldes na etapa de preparação dos filmes a partir das WPU, se adequaram como excelentes substratos para a secagem dos filmes, pois não houve interação em termos de polaridade com o polímero, e conseqüentemente, não houve adesão, o que já foi relatado em outros estudos (MIRANDA *et al.*, 2015, MIRANDA, 2015, MIRANDA, 2009).

Figura 23 – Filmes de WPU antes e após a incorporação de fármacos^[PL20]



Fonte: O autor, 2017.

4.1.2.2.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), assim como as demais técnicas espectroscópicas, é usada para investigar a composição química de uma amostra por meio do estado de vibração das moléculas, informando dessa forma, os tipos de ligações químicas presentes (EBRAHIMI *et al.*, 2006).

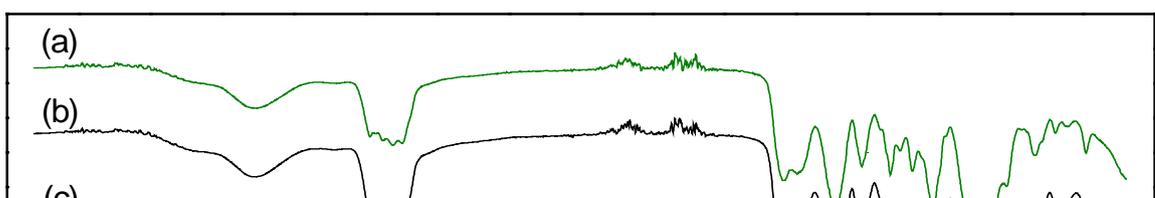
Na análise de poliuretanos, um dado de grande relevância e que indica que a reação foi completa, é o desaparecimento da banda de NCO livre, em torno de 2265 cm^{-1} , e o aparecimento da banda de N-H, na faixa de $3000\text{ a }3400\text{ cm}^{-1}$ (BARIKANI *et al.*, 2007). O aparecimento das bandas em torno de 1538 cm^{-1} (amida II), 1724 cm^{-1} (amida I) e 3330 cm^{-1} (N-H), indicam a presença de grupos uretânicos (COUTINHO *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2011).

Outras bandas importantes para identificação de poliuretanos são a carbonila uretânica ($1696\text{ a }1702\text{ cm}^{-1}$) e a carbonila urêica ($1636\text{ a }1684\text{ cm}^{-1}$) (DELPECH, MIRANDA, 2012; MIRANDA *et al.*, 2015). Sendo que as carbonilas urêicas associadas por ligações de hidrogênio, podem corresponder a absorções na faixa de $1640\text{ a }1660\text{ cm}^{-1}$, ao passo que carbonilas urêicas não-associadas por ligações de hidrogênio podem está relacionadas à absorção em 1695 cm^{-1} (COUTINHO *et al.*, 2008).

Na Figura 24 estão representados os espectros de FTIR dos filmes de WPU puros. As bandas de absorção observadas, bem como o modo vibracional das moléculas, foram apresentadas na Tabela 9 para comparação entre os espectros.

Com base na Tabela 9, foi observado que, nos espectros das dispersões com maiores teores de segmentos à base de PEG houve deslocamento de bandas correspondentes aos grupos N-H (uretânico e urêico) e C=O (uretânica e urêica) para maiores números de onda, sugerindo maior miscibilidade entre as fases rígida e flexível das cadeias poliuretânicas (MIRANDA *et al.*, 2015; SUBRAMANI *et al.*, 2007), e que pode ser mais bem observado com detalhes nas Figuras 25(a) e (b). Assim como também é possível observar que na região da carbonila, as bandas tiveram sua intensidade ampliada, sugerindo uma maior associação por ligações de hidrogênio, possivelmente promovida pela presença dos segmentos à base de PEG (BARBOZA *et al.*, 2014).

Figura 24 – Espectros de absorção FTIR dos filmes de WPU



Fonte: O autor, 2017.

Os valores das bandas correspondentes aos grupos N-H (3331 a 3317 cm^{-1}) confirmam que a amina uretânica está associada por ligações hidrogênio e pode indicar que os segmentos rígidos estejam mais associados por ligações de hidrogênio aos segmentos flexíveis; em razão dos altos valores apresentados nas vibrações observadas para o grupo N-H (MIRANDA *et al.*, 2015). Este comportamento, possivelmente pode ter explicação na maior miscibilidade entre fases, que pode ter sido promovida pela hidrazina (HYD), extensor cadeia utilizado.

De acordo com a Figura 25 (c), não foram verificadas grandes variações no que diz respeito ao deslocamento das bandas relacionadas aos grupos alquila (C-H metílicos, metilênicos e metínicos), localizadas em 2970 a 2870 cm^{-1} , mas é notório o aumento na intensidade das bandas de absorção, provavelmente relacionadas ao aumento de segmentos à base de PEG nos sistemas (BARBOZA *et al.*, 2014).

Tabela 9 - Principais bandas de absorção para os grupamentos identificados nos filmes de WPU [PL21]

Grupamento	Modo vibracional	Bandas (cm ⁻¹)			
		WPU-7	WPU-17	WPU-25	WPU-38
N-H (uretano e urêico) em ligações de hidrogênio	Deformação axial	3317	3318	3325	3331
C-H (grupos metílicos, metilênicos, metínicos)	Deformações axiais, simétricas e assimétricas	2898-2969	2871-2970	2871-2970	2870-2969
C=O (uretânica e urêica livres de ligações de hidrogênio; amida I)	Deformação axial	1649-1700	1657-1701	1655-1701	1652-1705
C-N-H (urêico; amida II)	Deformação axial (CN) e angular (NH)	1544	1546	1542	1541
C-H (grupos metílicos e metilênicos)	Deformação angular	1461	1460	1459	1460
CH ₃ (metila)	Deformação angular simétrica	1373	1373	1373	1374
C-O-C	Deformação axial assimétrica	1242	1242	1243	1242
C-O (uretânico e éter)	Deformação axial	1099	1099	1099	1098

Fonte: O autor, 2017.

Figura 25 – Detalhamento das regiões do espectro de FTIR dos filmes de WPU (continua)

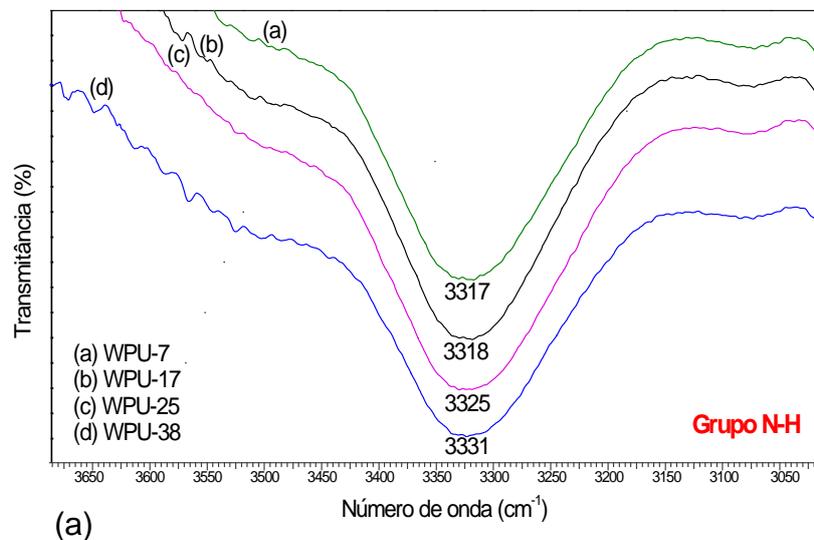
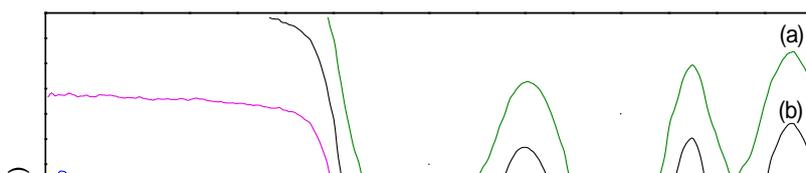
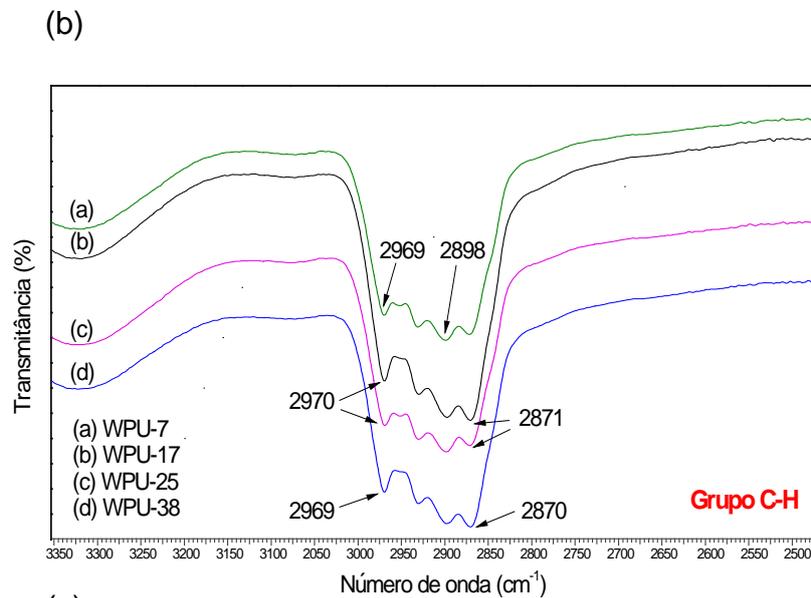


Figura 25 – Detalhamento das regiões do espectro de FTIR dos filmes de WPU (continuação)





(c)

Legenda: Detalhe das regiões de absorção dos grupos: (a) - N-H (uretano e urêico); (b) - C=O (uretano e urêico); (c) - C-H (metílicos metilênicos e metínicos).

Fonte: O autor, 2017.

Os espectros de FTIR de todos os filmes de WPU apresentaram bandas relativas aos grupos metila (CH_3) presentes no PPG, IPDI e no copolímero em bloco PEG-b-PPG (MIRANDA, 2009; MIRANDA *et al.*, 2015).

Em todos os filmes de WPU, não foram observadas variações significativas para as vibrações relativas às bandas da deformação axial do grupo éter ($1243-1242\text{ cm}^{-1}$) e das deformações angulares do grupo CH metilênico ($1461-1459\text{ cm}^{-1}$). Assim como não foram observadas absorções em torno de $2270-2265\text{ cm}^{-1}$, indicando a ausência de grupos NCO não reagidos (BARIKANI *et al.*, 2007; DELPECH, MIRANDA, 2012; MIRANDA *et al.*, 2015; PINTO *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2011).

Outro ponto importante observado com relação aos grupos N-H e C=O, foi o aumento na intensidade das bandas de absorção. Nos estudos de Pérez-Limiñana *et al.* (2005), foram observados aumentos na intensidade relativa ao alongamento das bandas dos grupos N-H (uretano e urêico) e C-H (metílicos). Assim como aumentou a intensidade das bandas relativas aos grupos urêicos e uretânicos da carbonila (C=O).

Barboza *et al.* (2014) verificaram que a inserção de PEG-b-PPG com 7% de PEG provocou aumento na intensidade da região da carbonila, sugerindo uma maior associação por ligações de hidrogênio, possivelmente promovida pela presença dos segmentos à base de PEG. A banda dos grupos carbonila não-associados apresentou uma redução na intensidade. Isso pode ser uma indicação de que os grupos éter dos segmentos PEG estão mais disponíveis para interagir por ligações de hidrogênio do que aqueles provenientes dos segmentos à base de PPG.

A Figura 26 mostra os espectros de absorção FTIR do cetoconazol (CTZ) e da hidroxizina (HDZ), fármacos com caráter hidrofóbico e hidrofílico, respectivamente, que foram utilizados neste estudo.

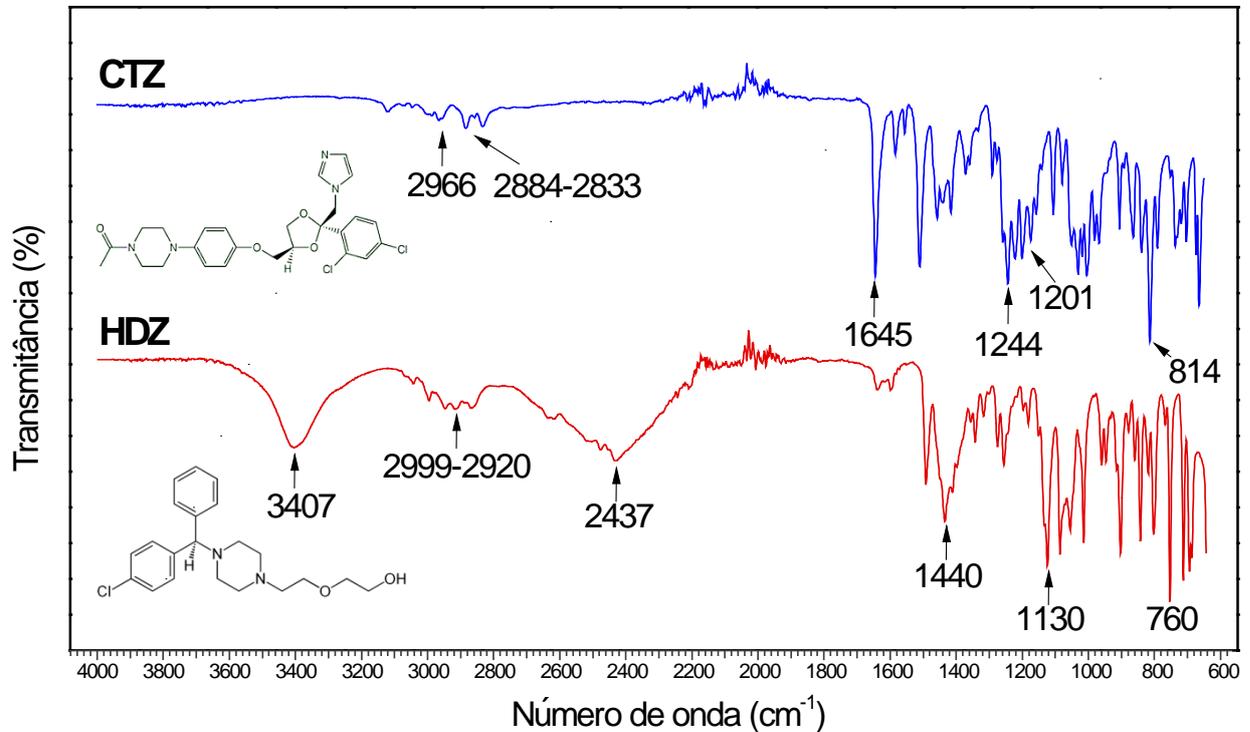
Em termos de absorção no infravermelho, o CTZ apresentou bandas típicas em: 2966 cm^{-1} à deformação axial da ligação C-H presente nos sistemas aromáticos; 2884 a 2833 cm^{-1} devido ao grupo C-H (metílico); 1645 cm^{-1} ao estiramento axial da carbonila da amida (C=O); 1244 cm^{-1} ao estiramento axial da ligação C-N; 1201 cm^{-1} ao estiramento axial assimétrico da ligação C-O-C e uma banda intensa em 814 cm^{-1} devido à deformação axial da ligação C-Cl (KUMAR *et al.*, 2011; PAPNEJA *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2009).

Para a HDZ, o espectro de FTIR da Figura 26, apresentou bandas típicas em: 3407 cm^{-1} devido às vibrações relacionadas à deformação axial da ligação O-H; 2999 a 2920 cm^{-1} à deformação axial da ligação C-H presente nos sistemas aromáticos; 1440 cm^{-1} ao estiramento axial da ligação C-N; 1130 cm^{-1} ao estiramento axial assimétrico da ligação C-O-C e uma banda intensa em 760 cm^{-1} devido à

deformação axial da ligação C-Cl (GADE *et al.*, 2013; PAWAR *et al.*, 2014; ODENEAL *et al.*, 2004).

[PL23]

Figura 26 – Espectros de absorção FTIR do CTZ e da HDZ



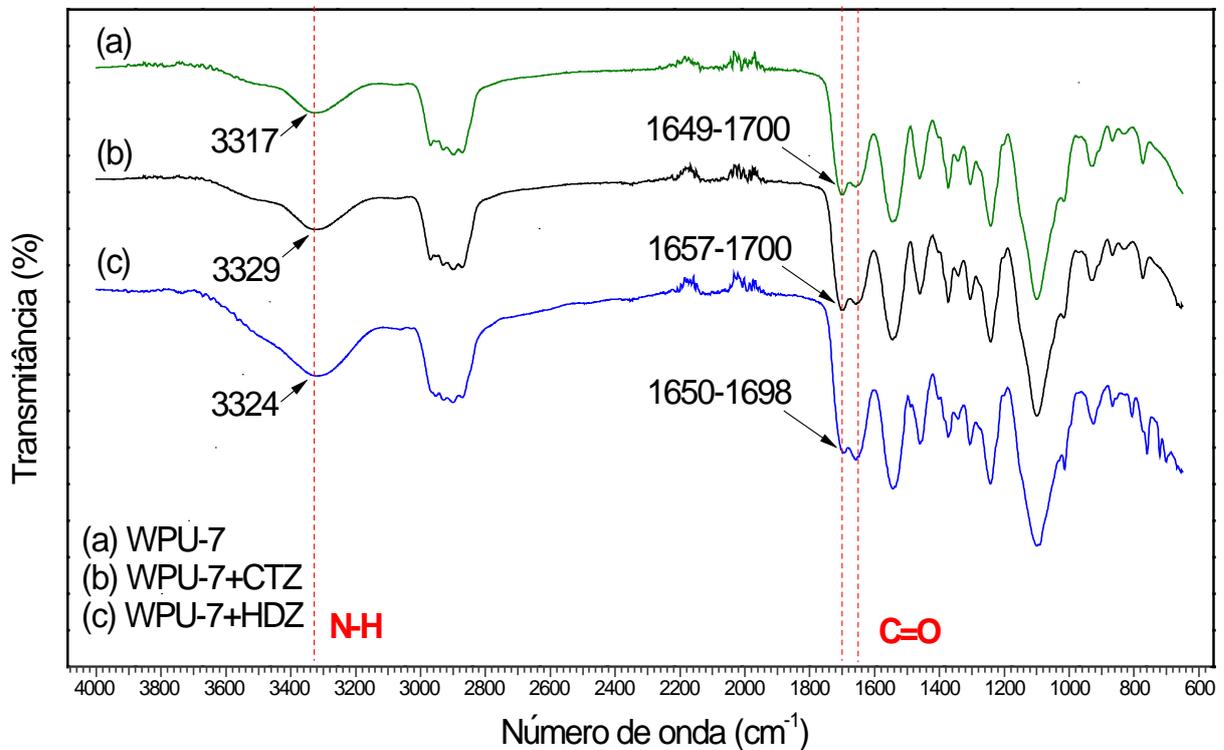
Fonte: O autor, 2017.

Nas Figuras 27, 28, 29 e 30, estão representados os espectros FTIR dos sistemas WPU contendo CTZ e HDZ, em comparação aos espectros dos filmes de WPU puros, e as principais bandas de absorção dos grupamentos são mostrados na Tabela 10 (APÊNDICE A). Para todos os espectros avaliados, não foram observadas diferenças significativas em termos de deslocamentos de bandas nos filmes de WPU contendo os fármacos, quando comparados com os espectros dos filmes WPU puros. No entanto, podem-se observar aumentos de intensidade, principalmente para as amostras contendo HDZ, sugerindo maior associação por ligações de hidrogênio (ISTANBULLU *et al.*, 2013). As regiões avaliadas e de maior interesse neste estudo foram: vibração do estiramento N-H e a vibração da carbonila (C=O).

Em geral, foi observado que algumas bandas de absorção presentes nos poliuretanos, como por exemplo, as vibrações dos grupos C=O, C-H e C-O-C, também estão presentes nos fármacos e, conseqüentemente, absorvem em faixas de mesma frequência. Dessa forma, pode-se sugerir que tenha ocorrido

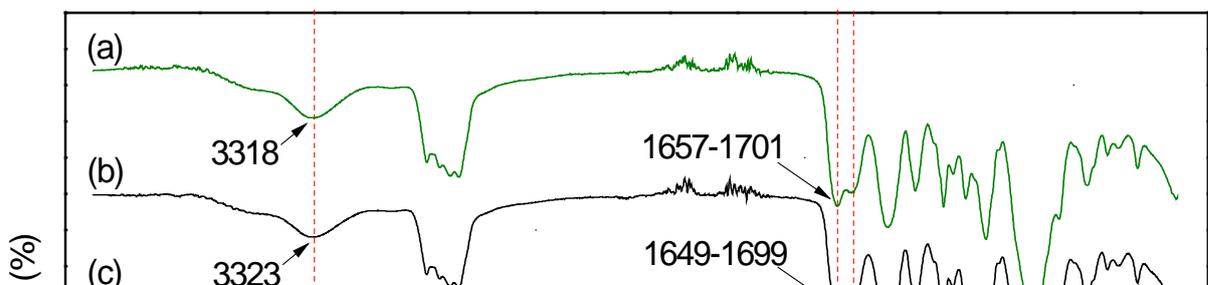
sobreposição dessas bandas, presentes tanto nos filmes de WPU, quanto nos fármacos. Por isso, não foram observadas mudanças significativas nos sistemas WPU + fármacos (PINTO *et al.*, 2011, 2012; SILVA *et al.*, 2009a, 2011; YANG *et al.*, 2013). No entanto, a variação mais significativa foi observada a partir do aparecimento da banda característica da HDZ (fármaco hidrofílico), absorvida em torno de 760 cm^{-1} , referente à deformação axial das ligações C-Cl, que foram apresentadas em todos os espectros dos sistemas WPU+HDZ.

[PL24] Figura 27 – Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-7, WPU-7+CTZ e WPU-7+HDZ



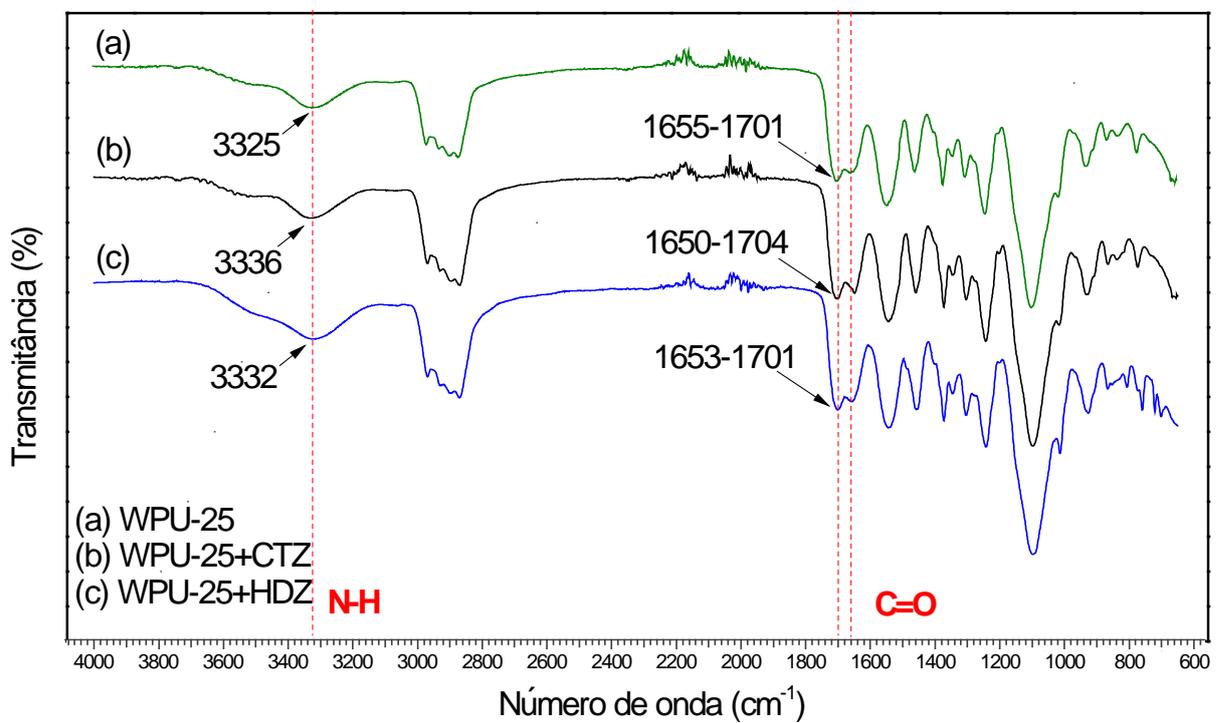
Fonte: O autor, 2017.

Figura 28 – Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-17, WPU-17+CTZ e WPU-17+HDZ



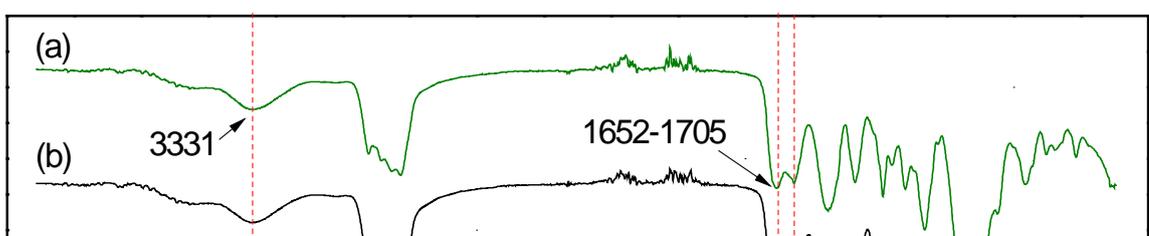
Fonte: O autor, 2017.

Figura 29 – Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-25, WPU-25+CTZ e WPU-25+HDZ



Fonte: O autor, 2017.

Figura 30 – Espectro de absorção FTIR dos filmes WPU-38, WPU-38+CTZ e WPU-38+HDZ



Fonte: O autor, 2017.

Nos estudos de Silva *et al.* (2011), foi realizada a caracterização no infravermelho de amostras de poliuretanos biodegradáveis, contendo PCL ($\bar{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e IPDI (razão NCO/OH de 2,3), DMPA, TEA e HYD. Acetato de dexametasona (ACT) foi utilizado como fármaco modelo. Os autores não observaram mudanças significativas nos espectros das WPU contendo ACT, pois algumas bandas de absorção do fármaco se sobrepõem com bandas do poliuretano, como por exemplo, em $3000\text{-}2800 \text{ cm}^{-1}$ pertencente ao grupamento N-H. No entanto, bandas mais intensas puderam ser observadas (1659 cm^{-1} e 896 cm^{-1}), relativas aos grupos C=O e C-Cl. A presença destas bandas de absorção no espectro do PU contendo ACT pode indicar que o fármaco foi incorporado com sucesso nas dispersões do PU, e também sugere que os principais aspectos físico-químicos do fármaco foram preservados durante todo o processo de produção. O fato de não haver grandes mudanças na posição e na presença de bandas de absorção do fármaco, pode-se sugerir que não houve interações físico-químicas entre os componentes do sistema após a incorporação do fármaco às dispersões. Os mesmos resultados foram encontrados em outro estudo do mesmo autor (SILVA *et al.*, 2009a).

Pinto *et al.* (2012) produziram implantes biodegradáveis à base de WPU contendo PCL ($\bar{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e IPDI (razão NCO/OH = 2,3), DMPA,

TEA, HYD, e utilizando o fármaco triancinolona acetona (TA). O espectro de infravermelho da WPU contendo TA também não indicou mudanças significativas comparadas ao sistema WPU puro. Então, os autores sugeriram que o processo de incorporação foi responsável por preservar a estrutura química original dos componentes principais, não ocorrendo interações mais intensas entre PU e TA, indicando que o fármaco foi parcialmente dissolvido na matriz polimérica. No entanto, bandas intensas foram observadas em 1122 cm^{-1} (deformação axial assimétrica das ligações C-O-C) e 1055 cm^{-1} (vibração das ligações de ésteres alifáticos do C-F). Assim como o trabalho anterior, este mesmo autor encontrou resultados semelhantes em outro dos seus trabalhos (PINTO *et al.*, 2011).

4.1.2.2.3 Análise termogravimétrica (TGA)

Os estudos de TGA têm sido amplamente utilizados para fornecer informações importantes sobre a estabilidade térmica de várias amostras de poliuretano, em diversas aplicações (BARIKANI *et al.*, 2007; COUTINHO, DELPECH, 2000; DAI *et al.*, 2015; DOU *et al.*, 2016; MIRANDA, 2015). A maneira de preparação do PU, a composição das cadeias e a presença de substâncias usadas para melhorar as propriedades químicas e mecânicas dos PU, também afetam os perfis das curvas TG (CAKIC *et al.*, 2009).

A investigação sobre a degradação térmica de materiais utilizados especificamente no campo biomédico (em catéteres, válvulas cardíacas, próteses vasculares e em filmes para sistemas de liberação controlada de fármacos) é menos comum, visto que, geralmente estes materiais não são submetidos a altas temperaturas durante a sua utilização *in vivo*. Entretanto, estes estudos tornam-se importantes para avaliar a composição (segmentos rígidos e flexíveis) e a estabilidade remanescente após a hidrólise química e oxidação do material (CAUICH-RODRÍGUEZ *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2016).

Os poliuretanos são uma classe de materiais que possuem estabilidade térmica baixa. Segundo alguns autores, a degradação térmica de poliuretanos envolve principalmente um processo de despolicondensação, que se inicia a partir da degradação das ligações uretânicas e urêicas (quando presentes), na faixa de

140 a 250°C, seguida da decomposição dos monômeros com posterior formação de resíduo (CAKIC *et al.*, 2009; COUTINHO *et al.*, 2000; MIRANDA, 2009, 2015; SANTOS *et al.*, 2009a).

Devido à variedade de produtos de degradação, o mecanismo de degradação torna-se complexo, o que normalmente é mais bem verificado através das curvas de derivadas DTG (CAKIC *et al.*, 2009; COUTINHO, 2003, 2009; COUTINHO *et al.*, 2000; SANTOS *et al.*, 2009a).

Diferentes estágios de degradação podem ser observados nas curvas de TG dos poliuretanos. Usualmente, são observados dois estágios de degradação. O primeiro estágio está associado à quebra das ligações uretânicas e urêicas dos segmentos rígidos, formados pelo diisocianato e pelo extensor de cadeia; e no segundo estágio há a decomposição dos segmentos flexíveis, formados pelos polióis, e possivelmente, ocorre também a degradação dos produtos residuais (COUTINHO, DELPECH, 2000; MIRANDA, 2015; SOLANKI *et al.*, 2015).

Os segmentos à base de polioliol e isocianato ainda sofrem clivagem das ligações químicas formando moléculas pequenas de baixa massa molar (aminas primárias, alcenos, aldeídos, cetonas, dióxido de carbono, água, etc.) (PRADHAN *et al.*, 2008; SHOKRY *et al.*, 2015).

A Tabela 11 mostra as temperaturas de degradação em seus vários estágios e suas respectivas derivadas, obtidas das curvas de TG e DTG dos fármacos, filmes WPU puros e WPU + fármacos, representadas nas Figuras 31, 32 e 33, respectivamente.

Na avaliação dos sistemas WPU deste estudo, as curvas de TG (Figura 32) mostram três estágios discretos de degradação térmica, melhor visualizados nas curvas DTG (Figura 33). O primeiro estágio de degradação, influenciado pelos segmentos à base de IPDI e hidrazina, foi discretamente afetado pela presença de maiores teores de segmentos à base de PEG. Os dados da Tabela 11 mostram que houve aumento na resistência térmica das amostras WPU-17, WPU-25 e WPU-38 (236, 237 e 239°C, respectivamente) em relação à amostra WPU-7 (230°C). Em relação às três primeiras amostras, o aumento de temperatura não foi significativo, estando dentro da faixa de erro do equipamento, sugerindo unicamente uma tendência discreta. Mesmo assim, pode-se sugerir que a presença dos segmentos à base de PEG influenciam na degradação dos segmentos rígidos, aumentando ligeiramente a resistência térmica das amostras, conforme relatado em trabalhos

anteriores (COUTINHO, DELPECH, 2000; MIRANDA, 2015; ; SANTOS *et al.*, 2009a; SOLANKI *et al.*, 2015).

Tabela 11 – Dados obtidos das curvas de TGA e DTG dos fármacos, filmes de WPU e WPU + fármacos

Fármacos	1° estágio		2° estágio		3° estágio	
	T_{onset1} ^(a) (°C)	$T_{máx1}$ ^(b) (°C)	T_{onset2} ^(c) (°C)	$T_{máx2}$ ^(d) (°C)	T_{onset3} ^(e) (°C)	$T_{máx3}$ ^(f) (°C)
CTZ	363	385	-	-	-	-
HDZ	170	185	265	295	321	332
Filmes						
WPU-7	230	254	290	300	334	353
WPU-7+CTZ	222	251	278	302	364	401
WPU-7+HDZ	235	261	278	306	354	385
WPU-17	236	255	298	357	336	379
WPU-17+CTZ	233	250	283	309	368	403
WPU-17+ HDZ	239	256	286	308	361	374
WPU-25	237	254	290	299	341/459 ^(g)	375/479 ^(h)
WPU-25+CTZ	234	245	280	298	375/465 ^(g)	401/477 ^(h)
WPU-25+HDZ	242	248	287	303	365/464 ^(g)	387/482 ^(h)
WPU-38	239	256	295	313	364/456 ^(g)	384/478 ^(h)
WPU-38+CTZ	226	261	280	307	377/477 ^(g)	387/479 ^(h)
WPU-38+HDZ	243	257	288	302	362	374

^(a) T_{onset1} = Temperatura inicial de degradação (1° estágio);

^(b) $T_{máx1}$ = Temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima (1° estágio);

^(c) T_{onset2} = Temperatura inicial de degradação (2° estágio);

^(d) $T_{máx2}$ = Temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima (2° estágio);

^(e) T_{onset3} = Temperatura inicial de degradação (3° estágio);

^(f) $T_{máx3}$ = Temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima (3° estágio);

^(g) T_{onset4} = Temperatura inicial de degradação (4° estágio);

^(h) $T_{máx4}$ = Temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima (4° estágio).

Fonte: O autor, 2017.

Segundo Miranda (2015) e Pradhan *et al.* (2008), alguns poliuretanos dispersos em água podem iniciar a degradação em temperaturas inferiores a 200°C, neste caso, a perda de massa pode estar associada à eliminação de moléculas de baixa massa molar (como por exemplo a água) retidas na estrutura do polímero. Neste estudo, os valores encontrados para a temperatura inicial de degradação (T_{onset1}) dos sistemas WPU foram superiores a 230°C, descartando a possibilidade de haver água retida na matriz polimérica.

No segundo e no terceiro estágio de degradação, ocorre a decomposição dos segmentos flexíveis, neste caso, formados pelo PPG e PEG-b-PPG (MIRANDA, 2015; SANTOS *et al.*, 2009a; SOLANKI *et al.*, 2015). Não foram observadas diferenças significativas entre as amostras no segundo estágio de degradação. Entretanto, a partir do terceiro estágio, amostras contendo maiores teores de segmentos à base de PEG (25% e 38%) degradaram em temperaturas mais elevadas. Foi observada ainda, para estas amostras, a presença de um quarto estágio de degradação, melhor visualizado nas curvas de DTG (Figura 33), sugerindo que a presença desses segmentos de massa molar mais elevada, possuem maior influência na degradação dos segmentos flexíveis dos filmes de WPU deste estudo (COUTINHO & DELPECH, 2000; SANTOS *et al.*, 2009a).

Em relação à influência dos segmentos à base de PEG, Santos *et al.* (2009a) avaliaram o comportamento térmico de algumas amostras de WPU com variação do teor de polióis (PPG/ PEG-b-PPG), utilizando PEG-b-PPG com 25% de PEG. Os autores observaram que na razão NCO/OH= 2,5, os filmes contendo somente o PPG tiveram a primeira etapa de degradação em 220°C, enquanto que a amostra sintetizada com o copolímero (70% de PPG/ 30% de PEG-b-PPG) se degradou em 234°C. Com isso, os autores concluíram que amostras contendo altos teores de PEG melhoram a resistência térmica de WPU. A explicação seria que os segmentos de PEG, ao contrário do PPG, não apresentam grupos pendentes, o que facilita o empacotamento, aumentando as interações entre as cadeias. Já o PPG, formador de parte do segmento flexível e ainda presente no copolímero, contém átomos de carbono terciário, que são termicamente mais instáveis, reduzindo a resistência térmica quando comparados com os segmentos à base de PEG.

Coutinho & Delpech (2000), realizaram estudos de degradação térmica em amostras de poliuretanos (PU) e poli(uretano-ureia)s (PUU), e verificaram a influência de alguns parâmetros que podem afetar a degradação desses materiais, como o uso de diferentes extensores de cadeia, formulações com diferentes razões NCO/OH e diferentes massas molares de poliols. Nesse estudo, os poli(uretano-ureia)s foram sintetizados a partir de PPG ($\overline{M}_n = 1300$ e 2120 g.mol^{-1}) e H₁₂MDI, utilizando dois diferentes extensores de cadeia, hidrazina (HYD) e etilenodiamina(EDA), e razões NCO/OH (1,5; 1,9; 2,3 e 3,1). Para os poliuretanos, o extensor de cadeia foi o glicol etilênico (EG). Os autores observaram, que quanto maior a massa molar do poliols, maior era a estabilidade térmica dos poliuretanos e

dos poli(uretano-ureia)s. Em comparação com os sistemas com diferentes extensores de cadeia, de forma geral, a estabilidade térmica foi maior quando se utilizou o EDA, provavelmente devido à maior interação entre os domínios rígidos e flexíveis propiciada pelo extensor. As temperaturas de degradação relativas aos segmentos rígidos ficaram em torno de 220°C, e para os segmentos flexíveis em 310°C. Observou-se também, através das curvas de DTG, que temperaturas de degradação máximas eram menores para amostras com maiores quantidades de segmentos rígidos, ou seja, com maiores razões NCO/OH.

Nos estudos de Dai *et al.* (2015), foi avaliada a influência da variação das massas molares dos segmentos à base de PPO ($\bar{M}_n = 600, 800, 1000, 1200$ e 1500 g.mol^{-1}) na degradação térmica de poliuretanos à base de copolímero PPO-PDMS-PPO [α, ω -dihidroxi poli (óxido de propileno) – poli(dimetilsiloxano) – poli(óxido de propileno)], MDI e 1,4-butanodiol. As temperaturas iniciais de degradação dos sistemas ficaram em torno de 294-300°C. Quando a decomposição dos PU foi maior que 50% ($T_{\text{onset}2}$), a velocidade de degradação térmica foi afetada pelos segmentos de PPO com diferentes massas molares e comprimentos da cadeia, ficando na faixa de 350-386°C. Segundo os pesquisadores, segmentos à base de PPO possuem estabilidade térmica baixa. Já a última etapa de degradação ficou em torno de 415-464°C, também observando a influência dos segmentos PPO na decomposição.

Com base nas curvas de TG (Figura 32) e de DTG (Figura 33) dos filmes WPU+fármacos, pode-se observar que tanto o CTZ, quanto a HDZ influenciaram na degradação térmica das amostras de poliuretano. A incorporação de 5% de ambos os fármacos influenciou discretamente no primeiro estágio de degradação dos filmes de WPU. Como apresentado na Tabela 11, todos os filmes contendo CTZ apresentaram uma discreta redução nas temperaturas iniciais de degradação, de forma padronizada, o que pode ser uma indicação de interferência na interação entre os segmentos rígidos. Já a influência da HDZ, provocou aumento significativo das temperaturas iniciais de degradação quando comparados aos sistemas WPU puros e com os WPU+CTZ, o que pode ser mais bem observado nas curvas de DTG.

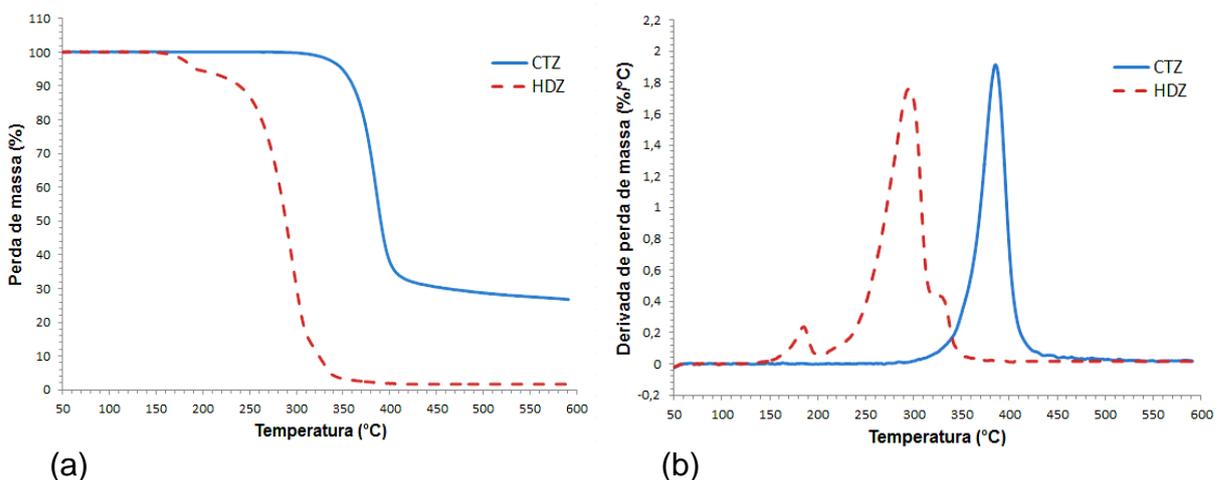
No segundo estágio de degradação, assim como para os filmes de WPU puros, não se observou grande variação nas temperaturas de degradação dos filmes de WPU + fármacos. Enquanto que, no terceiro estágio de degradação, observa-se

um aumento significativo nas temperaturas de decomposição dos filmes após incorporação dos medicamentos.

De acordo com as curvas de degradação dos fármacos (Figura 31), o CTZ e a HDZ possuem diferentes estágios de degradação. A HDZ possui três estágios de degradação ($T_{\text{onset1}} = 170^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{onset2}} = 265^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{onset3}} = 321^{\circ}\text{C}$). Já o CTZ, se decompõe em um único estágio ($T_{\text{onset1}} = 363^{\circ}\text{C}$). Embora não se tenha relatado na literatura sobre a influência de fármacos na estabilidade térmica de poliuretanos, (especialmente em sistemas à base de PEG-b-PPG), acredita-se que os fármacos deste estudo tenham influenciado discretamente na resistência térmica dos filmes de WPU (1° estágio), assim como houve um aumento da resistência à degradação das etapas subsequentes (3° e 4° estágios).

Através das curvas de DTG das Figuras 31 (b) e 33, é possível visualizar estágios de degradação que são quase imperceptíveis nas curvas de TG, mostrando a relação mútua de decomposição dos segmentos rígidos e dos segmentos flexíveis (COUTINHO, DELPECH, 2000), assim como a influência da incorporação de fármacos hidrofílico e hidrofóbico nos sistemas.

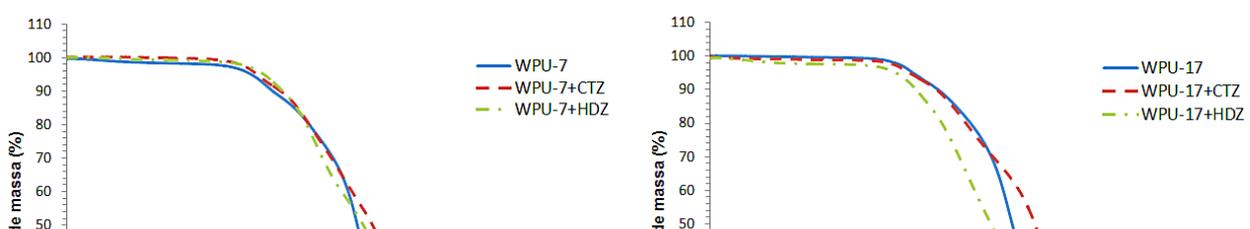
Figura 31 – Curvas de degradação térmica (TG) e de derivada DTG dos fármacos CTZ e HDZ

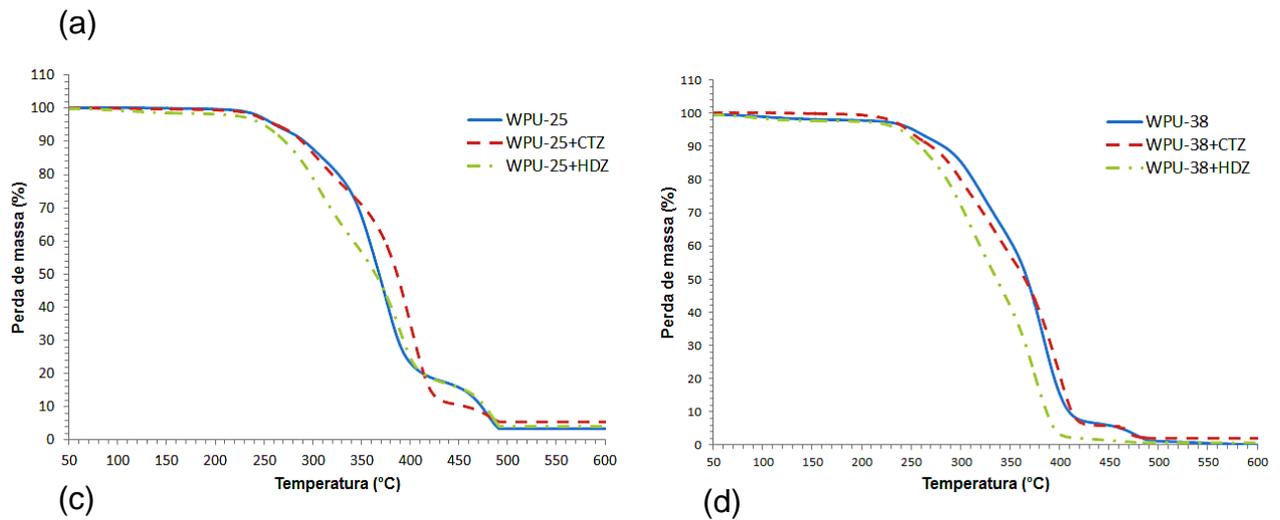


Legenda: (a) - curvas de degradação térmica (TG) e (b) - curvas de derivada de perda de massa (DTG).

Fonte: O autor, 2017.

Figura 32 – Curvas de degradação térmica (TG) dos filmes de WPU e WPU + fármacos





Legenda: Curvas de TG dos filmes de WPU puros e WPU + fármacos: (a) filme de WPU-7 e WPU-7 + CTZ ou HDZ; (b) filme de WPU-17 e WPU-17 + CTZ ou HDZ; (c) filme de WPU-25 e WPU-25 + CTZ ou HDZ e (d) filme de WPU-38 e WPU-38 + CTZ ou HDZ.

Fonte: O autor, 2017.

Figura 33 – Curvas de derivada (DTG) dos filmes de WPU e WPU + fármacos (continua)

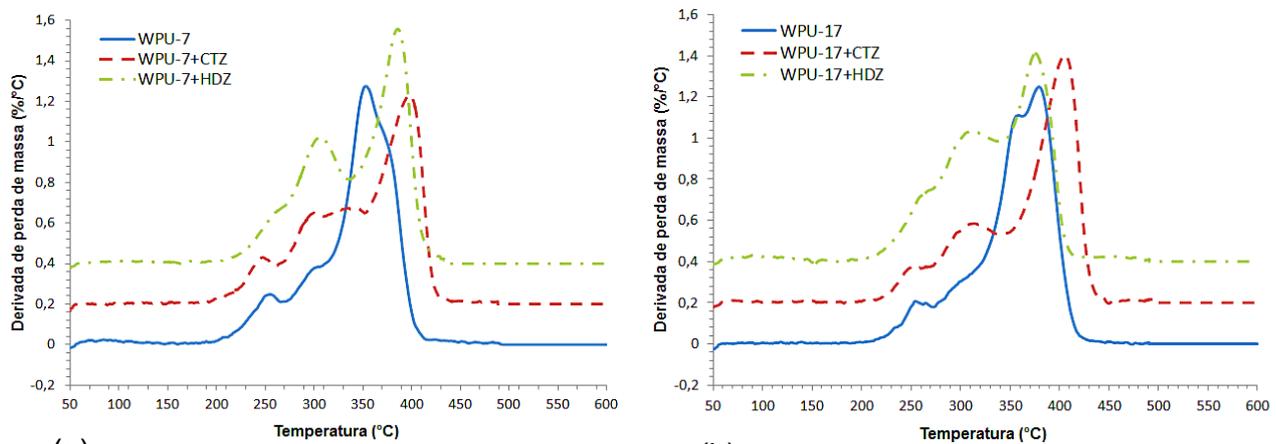
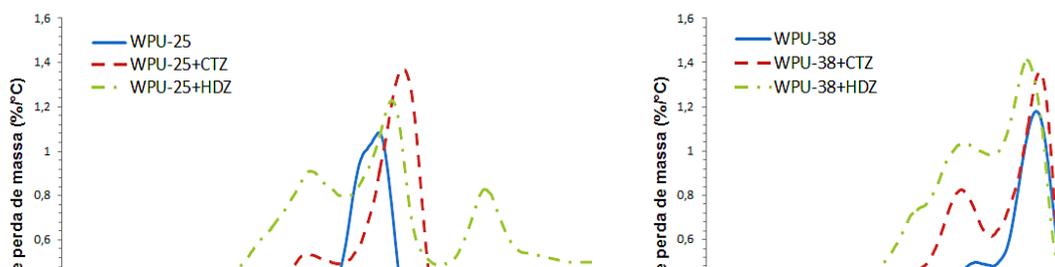


Figura 33 – Curvas de derivada (DTG) dos filmes de WPU e WPU + fármacos (continuação)



(c)

(d)

Legenda: Curvas de DTG dos filmes de WPU puros e WPU + fármacos: (a) filme de WPU-7 e WPU-7 + CTZ ou HDZ; (b) filme de WPU-17 e WPU-17 + CTZ ou HDZ; (c) filme de WPU-25 e WPU-25 + CTZ ou HDZ e (d) filme de WPU-38 e WPU-38 + CTZ ou HDZ.

Fonte: O autor, 2017.

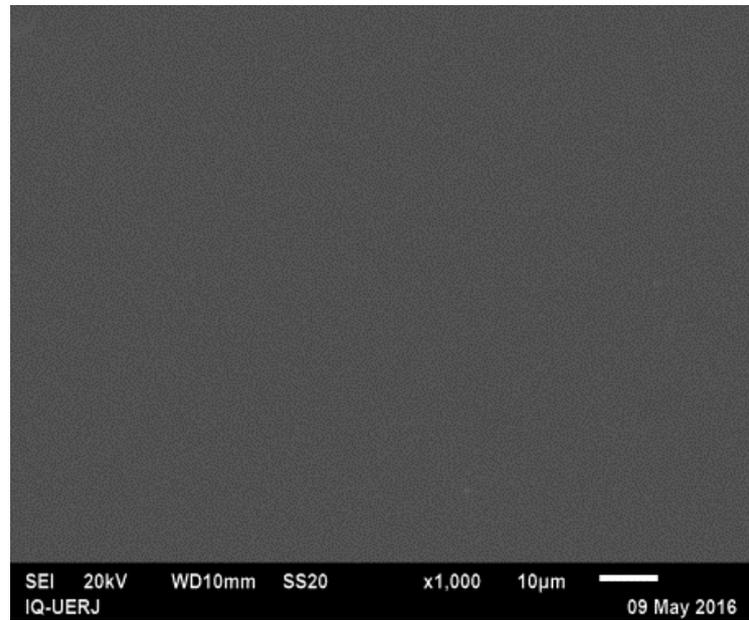
4.1.2.2.4 Microscopia eletrônica de varredura (SEM)

Nesta dissertação, foi empregada a técnica de SEM para avaliar a morfologia dos filmes obtidos a partir das dispersões aquosas poliuretânicas (WPU), a fim de verificar, principalmente, a dispersão e homogeneidade dos fármacos na matriz polimérica, e possíveis alterações na sua microestrutura.

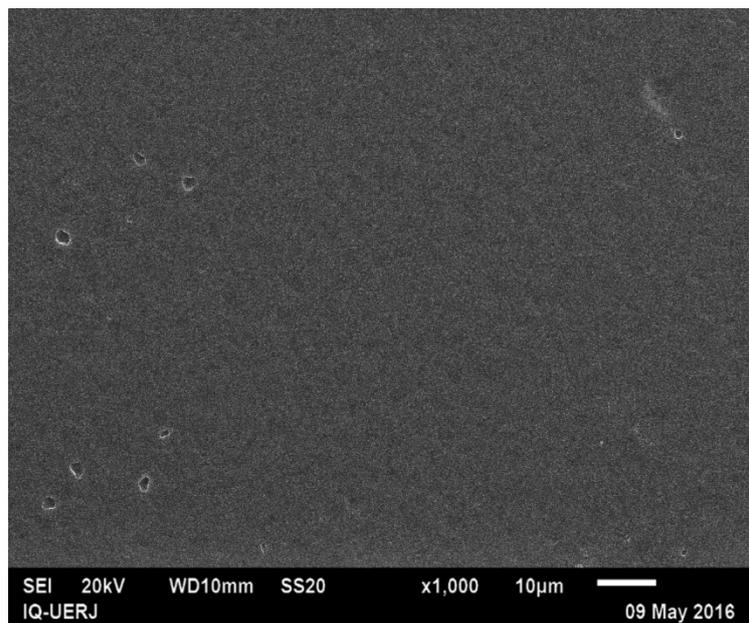
Nas Figuras 34 e 35, estão representadas as micrografias (aumento 1000x) para os sistemas WPU-7 e WPU-38, respectivamente, e os sistemas após a dispersão dos fármacos. Como mostram as imagens, os filmes sem fármaco apresentam superfície lisa e sem a presença de buracos ou microporos (YANG *et al.*, 2014). E para os filmes contendo fármacos observam-se superfícies mais densas, sem a presença de grandes aglomerados, indicando que o CTZ e a HDZ foram dispersos homogeneamente ao longo da matriz do poliuretano (PINTO *et al.*, 2012).

Como não houve diferenças entre as micrografias dos quatro sistemas de WPU produzidos neste trabalho, decidiu-se expor apenas os resultados dos filmes contendo o menor e o maior teor de PEG, sugerindo que a variação de segmentos à base de PEG no copolímero não alterou a morfologia dos filmes.

Figura 34 – Micrografias em SEM dos filmes WPU-7 e WPU-7+CTZ ou HDZ (continua)



WPU-7



WPU-7+CTZ

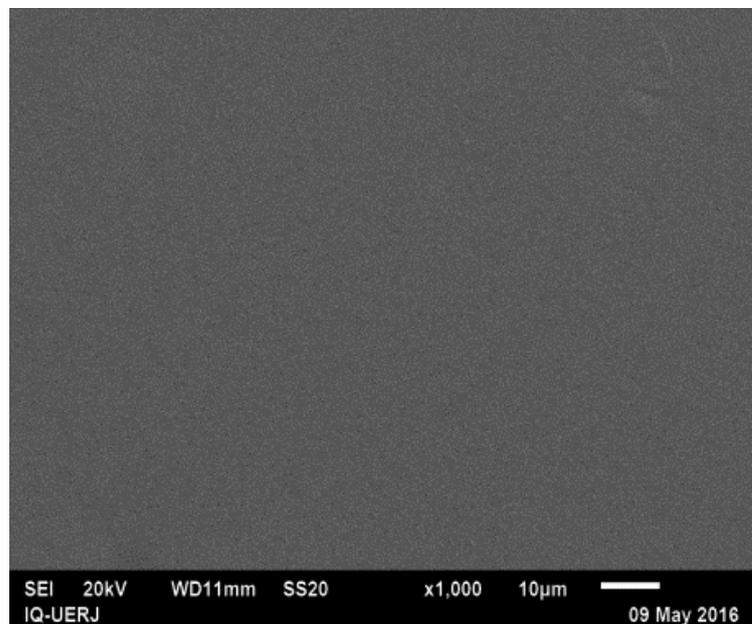
Figura 34 – Micrografias em SEM dos filmes WPU-7 e WPU-7+CTZ ou HDZ (continuação)



WPU-7+HDZ

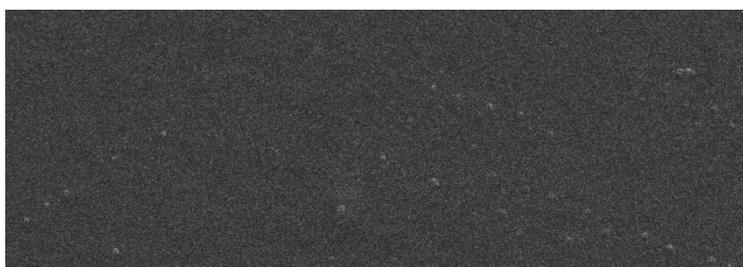
Fonte: O autor, 2017.

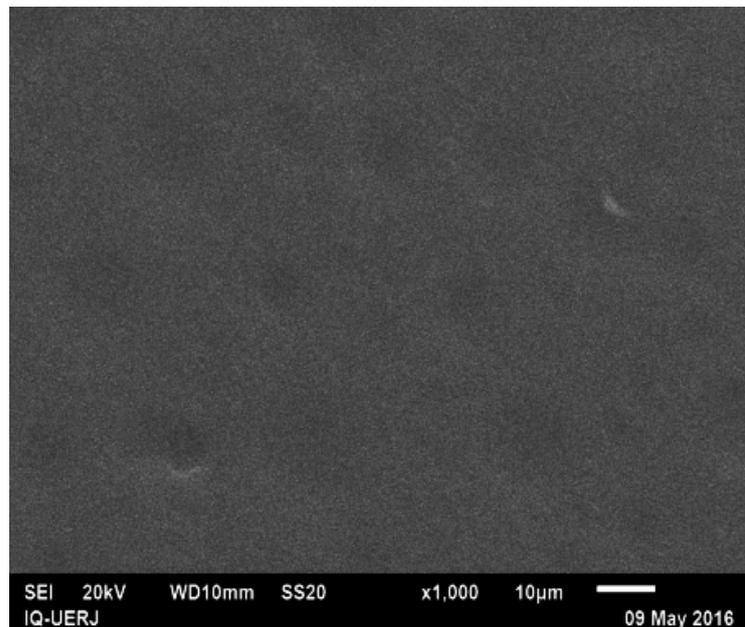
Figura 35 – Micrografias em SEM dos filmes WPU-7 e WPU-7+CTZ ou HDZ (continua)



WPU-38

Figura 35 – Micrografias em SEM dos filmes WPU-38 e WPU-7+CTZ ou HDZ (continuação)



WPU-38+CTZ**WPU-38+HDZ**

Fonte: O autor, 2017.

4.2.3 Estudos de liberação *in vitro* dos fármacos cetoconazol e hidroxizina a partir dos filmes WPU

4.2.3.1 Solubilidade e meios de dissolução

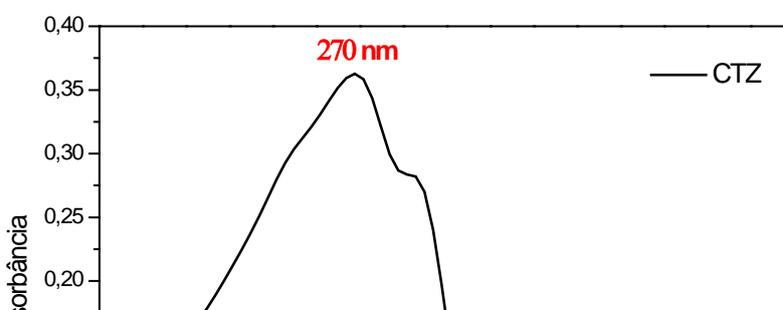
A partir dos estudos de solubilidade dos fármacos, descritos no subitem 4.2.5.1 desta Dissertação, foram escolhidos dois meios de dissolução para a realização dos estudos de liberação *in vitro*. Os meios escolhidos simulam as condições fisiológicas do trato gastrointestinal: suco gástrico simulado (solução HCl 0,1N, pH 1,2) e suco entérico simulado (solução tampão fosfato-salino/PBS, pH 7,4, com adição de 20% de etanol para aumentar a solubilidade do fármaco hidrofóbico) (DVOŘÁČKOVÁ *et al.*, 2013).

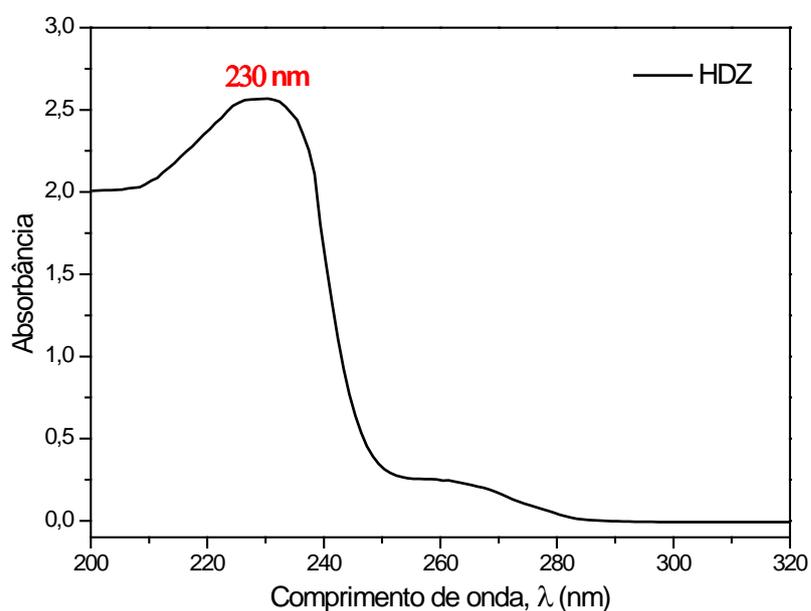
Segundo o Guia de recomendações para realização de ensaios de dissolução da ANVISA (2016), a absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrintestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo*.

4.2.3.2 Identificação por UV-Vis

De acordo com a Figura 36, os fármacos CTZ e HDZ apresentaram máximos de absorção em 270 e 230 nm, respectivamente, determinados através de análise espectrofotométrica na região do ultravioleta visível (UV-Vis). Os máximos obtidos para ambas as amostras estão dentro do limite aceitável como preconiza a *United States Pharmacopeia*, USP (2016). Estes valores foram utilizados para as leituras das amostras nos ensaios de liberação *in vitro*.

Figura 36 – Espectros de absorção UV-Vis do CTZ e HDZ



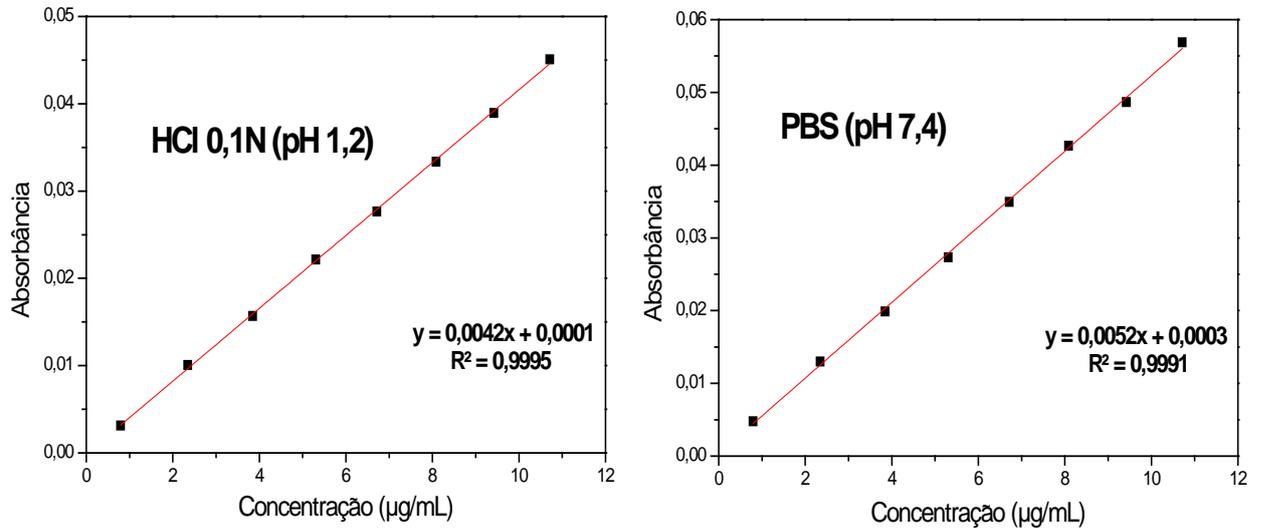


Fonte: O autor, 2017.

4.2.4.3 Curvas padrão

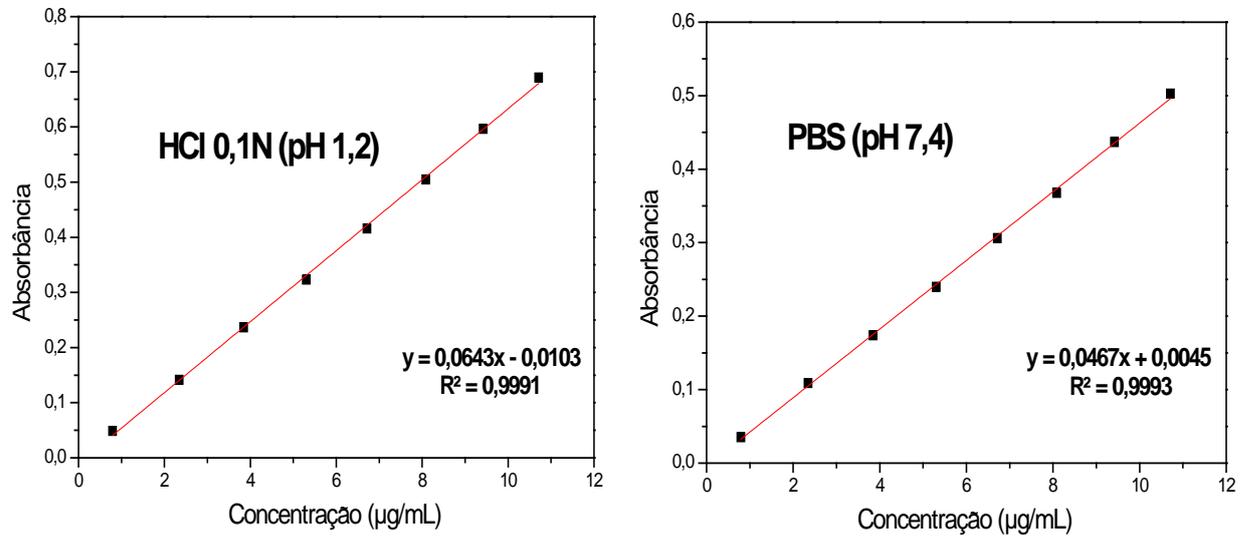
Nas Figuras 37 e 38, são mostrados os gráficos das curvas padrão dos fármacos CTZ e HDZ em diferentes meios de dissolução: solução de HCl 0,1N (pH 1,2) e em solução PBS (pH 7,4). As curvas mostram linearidade, que podem ser comprovadas a partir dos valores de coeficientes de correlação (R^2) obtidos, estando maiores que 0,99 e dentro do critério de aceitação pela resolução da ANVISA (BRASIL, 2003).

Figura 37 – Curvas padrão do CTZ em diferentes meios



Fonte: O autor, 2017.

Figura 38 – Curvas padrão da HDZ em diferentes meios



Fonte: O autor, 2017.

4.2.5.4 Perfil de dissolução – testes de liberação de fármacos *in vitro*

Nas Figuras 40 e 41, estão representados os perfis de liberação *in vitro* dos fármacos CTZ e HDZ, respectivamente, a partir dos filmes de WPU contendo diferentes teores de segmentos hidrofílicos à base de PEG. E, por meio da aplicação dos modelos matemáticos e análise da regressão linear, apresentados na Tabela 12 (e nos APÊNDICES C e D), puderam-se selecionar quais modelos cinéticos melhor descrevem a liberação dos fármacos e os tipos de mecanismos e/ou processos envolvidos em cada etapa.

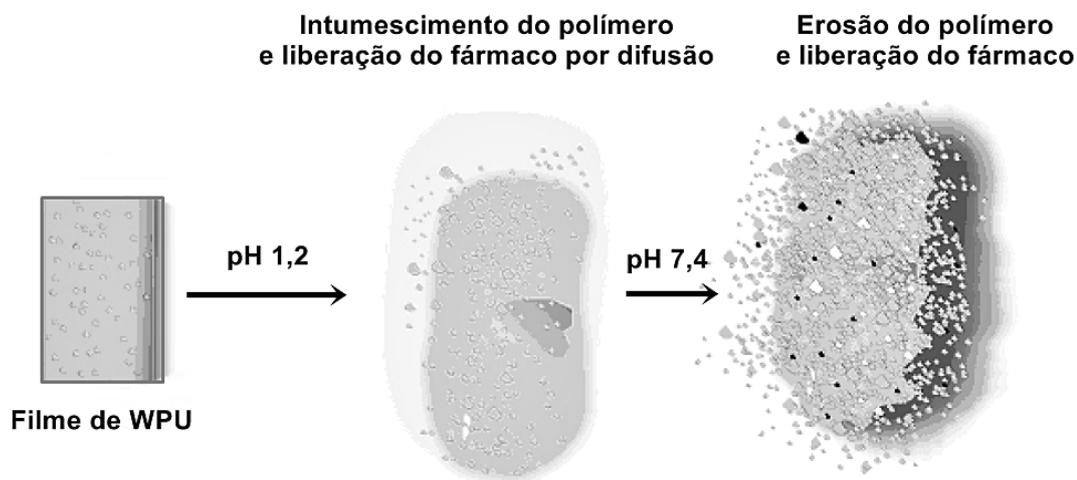
Com base na representação esquemática da Figura 39, em geral, os filmes apresentaram uma combinação de estágios que resultaram na liberação dos fármacos deste estudo. Primeiramente, ao entrar em contato com o meio gástrico simulado (pH 1,2) os sistemas WPU apresentaram intumescimento e posterior gelificação das cadeias poliméricas (formação de uma pequena camada de gel), devido à alta hidrofiliabilidade promovida pelos segmentos PEG (COUTINHO *et al.*, 2008). Então, ocorreu a relaxação das cadeias poliuretânicas com expansão do volume e a dissolução do fármaco, e posterior difusão através da matriz polimérica (KOJIMA *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2008; LI, GU, 2007; PEPPAS, 2001).

Segundo Kojima *et al.* (2008), Li *et al.* (2008) e Li, Gu (2007), em geral, quando sistemas hidrofílicos à base de poli(óxido de etileno) (PEO) ou poli(glicol etilênico) (PEG), entram em contato com meios aquosos, pode ocorrer a hidratação (inchamento) do material e a progressiva gelificação das cadeias poliméricas. A penetração do solvente para dentro da matriz polimérica regula a dissolução do fármaco, que influencia diretamente na velocidade e na taxa de liberação do medicamento.

Em seguida, as matrizes poliméricas sofreram erosão (degradação) quando as amostras foram imersas em meio entérico simulado (solução PBS, pH 7,4), com notável perda de massa observada ao longo da liberação. Neste caso, os sistemas de liberação por erosão podem ocorrer através de processos de imobilização física ou química das moléculas do fármaco, e possuem muitas vantagens podendo ser aplicados como sistemas de administração por via oral (SINGH *et al.*, 2010).

Portanto, pode-se sugerir que, em geral, a combinação dos mecanismos de difusão do fármaco e erosão do polímero, podem descrever os perfis de liberação de ambos os fármacos, CTZ (hidrofóbico) e HDZ (hidrofílico) deste estudo.

Figura 39 – Representação esquemática dos mecanismos de liberação do CTZ e da HDZ a partir dos filmes de WPU



Fonte: Adaptado de LYRA *et al.*, 2007.

Outra observação, foi que os sistemas produzidos neste trabalho tiveram influência das variações de pH na taxa de liberação e degradação da matriz polimérica, sendo uma característica de polímeros pH-dependentes (FREIRE *et al.*, 2006; YOSHIDA *et al.*, 2013).

Os polímeros sensíveis ao pH são, atualmente, uma estratégia promissora para o desenvolvimento de materiais inteligentes, aplicados na liberação controlada de fármacos (CHEN *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2016). Neste trabalho, as amostras de poliuretano (WPU) carregadas com os fármacos CTZ e HDZ, mostraram-se sensíveis às variações de pH, sendo parcialmente insolúveis em pH ácido, o que promoveu a liberação parcial dos fármacos, e solúveis em pH levemente alcalino.

A nível fisiológico, os sistemas pH-dependentes exploram as variações de pH ao longo do trato gastrointestinal para liberar seletivamente fármacos no local de maior absorção (FREIRE *et al.*, 2006). Por exemplo, para fármacos que possuem maior absorção no intestino delgado, são projetados sistemas à base de polímeros capazes de controlar a liberação do componente ativo no estômago (meio gástrico) e promovê-la no intestino. Esses polímeros podem ser utilizados para prevenir a degradação gástrica do fármaco, a liberação de fármaco no cólon e a obtenção de alta biodisponibilidade de fármacos fracamente básicos (CHEN *et al.*, 2014).

4.2.5.4.1 Liberação do fármaco hidrofóbico

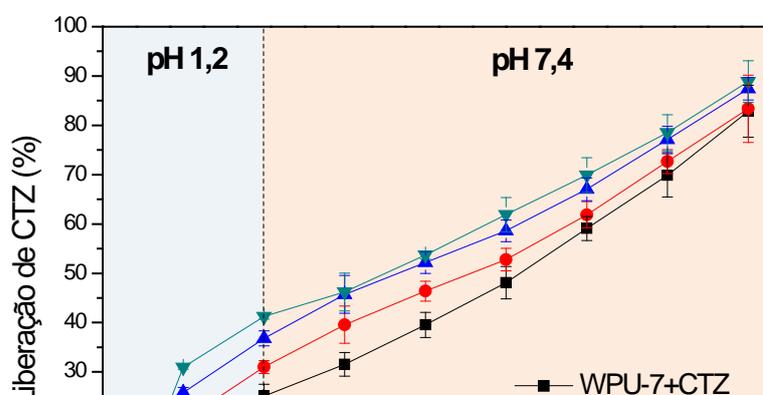
Na Figura 40, estão representados os perfis de liberação do CTZ nos diferentes meios simulados: suco gástrico (pH 1,2) e suco entérico (pH 7,4), a partir dos filmes de WPU contendo teores variados de segmentos à base de PEG.

Em geral, foi observado que, à medida que aumentou o teor de segmentos PEG (7%, 17%, 25% e 38%) do PEG-b-PPG nos sistemas, aumentou também a velocidade de liberação e o percentual de fármaco liberado. Com base na Figura 40, é possível notar de forma clara, que nas primeiras 2 horas em pH 1,2 os sistemas possuem um aumento progressivo na velocidade de liberação, com percentuais de 25%, 31%, 37% e 44% para os sistemas WPU-7+CTZ, WPU-17+CTZ, WPU-25+CTZ e WPU-38+CTZ, respectivamente. Em pH 7,4, após 8 horas, a liberação ocorreu de forma mais lenta, porém constante, com percentuais de liberação de 82%, 83%, 87% e 91% em ordem crescente de teor de PEG (Tabela 12 do APÊNDICE B).

Portanto, pode-se sugerir que o aumento da velocidade de liberação do CTZ está associado ao aumento progressivo da hidrofiliabilidade dos sistemas, conferida pelos diferentes teores de segmentos à base de PEG, o que promoveu a dissolução do fármaco e posterior difusão do mesmo a partir da matriz polimérica (LI *et al.*, 2008; LI, GU, 2007). Assim como, maiores teores de PEG promoveram maiores quantidades de fármaco liberado após 8 horas (Q_8). Segundo estudos anteriores (BOLOURCHIAN *et al.*, 2013, LI *et al.*, 2008; LI, GU, 2007), em geral, quanto maior o teor de PEG em matrizes poliméricas, maior será a hidratação das cadeias e, conseqüentemente, maior a taxa de liberação do fármaco.

De acordo com a análise estatística, não foram verificadas diferenças entre as médias de Q_8 em todos os sistemas avaliados (WPU-7, WPU-17, WPU-25 e WPU-38) contendo CTZ ($p > 0,05$).

Figura 40 – Perfis de liberação do CTZ a partir dos filmes de WPU



Fonte: O autor, 2017.

Nos estudos de Viçosa *et al.* (2009), foram realizados ensaios de dissolução em comprimidos de cetoconazol 200 mg (medicamentos de referência e genéricos), utilizando como meio receptor solução de HCl 0,1 N (pH 1,2). Os resultados mostraram percentuais de liberação próximos a 90% de ambos os fármacos, logo nos primeiros 15 minutos de teste, e o restante foi liberado até 120 minutos.

Adriana e colaboradores (2011) também avaliaram o perfil de dissolução de comprimidos de cetoconazol 200 mg em diferentes meios receptores (meio gástrico, pH 1,2 e meio intestinal, pH 7,2). Os autores observaram que nos primeiros 30 minutos, 95,26% de fármaco já tinham sido liberados em meio gástrico, e após 120 minutos, 99,87% em meio intestinal.

Em comparação aos sistemas WPU carregados com CTZ deste estudo, em geral, foram observados percentuais de CTZ, em pH 1,2, variando entre 25-44% (dependendo do teor de PEG no copolímero) nos 120 minutos iniciais e, em pH 7,4, 82-91% após 8 horas. Apesar dos sistemas WPU conter apenas metade da concentração de cetoconazol dos estudos anteriormente citados, pode-se observar que os filmes foram capazes de controlar a liberação de CTZ em meio gástrico simulado, e em seguida, em meio entérico simulado (onde há a maior absorção a nível fisiológico). Então, sugere-se que a utilização de filmes de poliuretanos obtidos em dispersão aquosa, possa ser uma alternativa para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Por meio da análise de regressão linear, os filmes de WPU contendo CTZ apresentaram diferentes modelos cinéticos de liberação. De acordo com a Tabela 14 (e no APÊNDICE C), os valores de correlação linear ($R^2 > 0,99$) obtidos das curvas de liberação, demonstram que os sistemas WPU-7+CTZ e WPU-17+CTZ apresentam cinética de ordem zero (maior linearidade). Com base no modelo, a

fração de fármaco liberada está em função unicamente do tempo. O processo de liberação apresentou-se lento e constante, e envolve principalmente o mecanismo de erosão do polímero (COSTA, LOBO, 2001; LI, GU, 2007). Já os filmes contendo maiores teores de segmentos à base de PEG (WPU-25+CTZ e WPU-38+CTZ), apresentam cinética de liberação segundo o modelo de Higuchi, neste caso, a liberação do fármaco ocorreu primeiramente por difusão através da matriz polimérica (COSTA, LOBO, 2001; LI, GU, 2007), processo rápido em pH 1,2 e lento em pH 7,4. E em um segundo estágio de liberação por erosão após as 8 horas de experimento.

Assim como neste trabalho, Yang *et al.* (2014) também determinou uma combinação de mecanismos de liberação difusão-degradação, que descrevem a liberação *in vitro* do fármaco modelo, *p*-nitroanilina (*p*-NA), de natureza hidrofóbica, a partir de filmes de PU biodegradável (L-tirosina) à base de PEG, PCL, HDMI e HDI, em soluções PBS (não-enzimática) e α -quimotripsina (enzimática).

Tabela 14 – Otimização dos modelos matemáticos na cinética de liberação dos fármacos CTZ e HDZ

Amostras	Coeficiente de correlação linear (R^2)		
	Ordem 0	Primeira ordem	Higuchi
WPU-7+CTZ	0,9925	0,7418	0,9338
WPU-17+CTZ	0,9806	0,6713	0,9638
WPU-25+CTZ	0,9652	0,5953	0,9788
WPU-38+CTZ	0,9416	0,5402	0,9787
WPU-7+HDZ	0,9873	0,7345	0,9246
WPU-17+HDZ	0,9853	0,6830	0,9511
WPU-25+HDZ	0,9880	0,6665	0,9652
WPU-38+HDZ	0,9718	0,6040	0,9658

Fonte: O autor, 2017.

4.2.5.4.2 Liberação do fármaco hidrofílico

A Figura 41 mostra os perfis de liberação da HDZ nos diferentes meios simulados: suco gástrico (pH 1,2) e suco entérico (pH 7,4), a partir dos filmes de WPU contendo teores variados de segmentos à base de PEG.

Foi observado que, assim como para os sistemas contendo CTZ, a utilização do PEG-b-PPG com diferentes teores de segmentos hidrofílicos PEG influenciou diretamente na taxa de liberação da HDZ. Maiores teores de PEG refletiram em maiores percentuais de fármaco liberado (LYRA *et al.*, 2007).

No primeiro estágio, a liberação ocorreu com maior velocidade e os percentuais analisados foram: 25%, 29%, 32% e 39% para os sistemas WPU-7+HDZ, WPU-17+HDZ, WPU-25+HDZ e WPU-38+HDZ, respectivamente, em pH 1,2, nas primeiras 2:00 horas. No segundo estágio em pH 7,4, após 8:00 horas, os percentuais analisados foram: 82% para WPU-7+HDZ, 85% para WPU-17+HDZ, 92% para WPU-25+HDZ e 96% para WPU-38+HDZ (Tabela 13 do APÊNDICE B).

Portanto, assim como para o CTZ, a liberação do fármaco hidrofílico (HDZ) foi maior em sistemas contendo altos teores de PEG. O que pode ter ocorrido devido à maior hidrofiliabilidade promovida por esses segmentos, que permite a entrada de mais solvente, e o fármaco consegue se dissolver de forma mais efetiva, sendo liberado pela difusão através da matriz polimérica (COSTA, LOBO, 2001; LI, GU, 2007).

A HDZ é um fármaco de natureza hidrofílica com elevada solubilidade em água, por isso, pode-se sugerir que a solubilidade do fármaco também possa ter sido um fator determinante para a obtenção de maiores taxas de liberação. De acordo com Kojima *et al.* (2008), fármacos altamente solúveis em água podem facilmente difundir através de matrizes hidrofílicas, como por exemplo, à base de PEO/ PEG, resultando em maiores velocidades e taxas de liberação. O autor observou que elevadas taxas de liberação para os fármacos acetaminofeno (AAP) e o diltiazem (DTZ), pois possuem elevada solubilidade em água. Já onifedipino (NIF) e a nicardipina (NIC), que são fármacos pouco solúveis em água, tiveram baixas taxas de liberação a partir de matrizes hidrofílicas (PEO/PEG).

De acordo com a análise estatística, não foram verificadas diferenças significativas entre as médias de Q_8 dos sistemas WPU contendo 7 e 17% ($p > 0,05$) e entre os sistemas com 25 e 38% ($p > 0,05$) de segmentos à base de PEG. No entanto, foram significativamente diferentes, a comparação entre a Q_8 dos grupos contendo 7 e 25% ($p < 0,05$), e 7 e 38% ($p < 0,05$) de segmentos à base de PEG.

Figura 41 – Perfis de liberação da HDZ a partir dos filmes de WPU



Lib
era
çã
o
cu
mu
lati
va
de
HD
Z
(%
\

Fonte: O autor, 2017.

Nos estudos de Pawaret *al.* (2014), foram realizados ensaios de dissolução em comprimidos de hidroxizina 10 mg, utilizando como meio receptor solução de HCl 0,1 N (pH 1,2). Os resultados mostraram percentuais de liberação próximos a 90% logo nos primeiros 30 minutos de teste.

Gadeet *al.* (2013) também avaliaram a dissolução de comprimidos de hidroxizina contendo 500 mg de fármaco na formulação. Os ensaios de dissolução foram realizados em solução PBS (pH 7,4) a 37°C. Os resultados indicaram valores de liberação de até 98,99% de fármaco, aproximadamente, após 12 horas de estudo.

Comparando com os sistemas WPU carregados com HDZ deste estudo, assim como para o CTZ, em geral, foram observados diferentes percentuais de liberação, que variou entre 24-38% (pH 1,2) nos 120 minutos iniciais e, entre 82-96% após 8 horas (pH 7,4). Desta forma, pode-se observar que os filmes de WPU foram capazes de controlar a liberação de HDZ em meio gástrico simulado, e liberar a maior quantidade de fármaco em meio entérico (intestinal) após 8 horas.

Com base na Tabela 14 (e no APÊNDICE D), todos os filmes contendo HDZ seguem o modelo cinético de ordem zero ($R^2 > 0,99$), em que a fração do fármaco é liberada em função do tempo, de forma lenta e progressiva. Por isso, sugere-se que os mecanismos envolvidos na liberação da HDZ se deram a partir do intumescimento do filme de WPU e dissolução do fármaco hidrofílico, em

seguida, degradação da matriz polimérica e liberação do fármaco (COSTA, LOBO, 2001; LI, GU, 2007).

Nos estudos de Moura *et al.* (2011), filmes de WPU biodegradáveis foram sintetizados a partir de PEG ($\overline{M}_n = 1500 \text{ g.mol}^{-1}$), PCL ($\overline{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e IPDI, na razão NCO/OH = 2,3, carregados com acetato de dexametasona (ACT). No estudo de liberação *in vitro* os filmes foram imersos em solução PBS (pH 7,4) a 37 °C, e avaliados. Aproximadamente 80% do fármaco foram liberados após 120 dias. O perfil de liberação revelou uma relação quase linear entre o tempo e a liberação do fármaco, e resultou na combinação dos mecanismos de erosão do polímero e posterior difusão do fármaco.

Neste estudo, também se observou, que a variação do teor de segmentos à base de PEG foi responsável pelo aumento da velocidade de liberação da HDZ, porém este efeito não modificou a cinética, como apresentado para o CTZ. E a maior quantidade de fármaco liberado após 8 horas (Q_8) foi atingido próximo a $96 \pm 3,1\%$ para a amostra WPU-38+HDZ.

4.2.5.4.3 Eficiência de dissolução – DE (%)

Na Tabela 15, estão apresentados os percentuais relativos à DE (%) do CTZ e da HDZ, a partir dos filmes de WPU contendo diferentes teores de segmentos à base de PEG.

Segundo Li e Gu (2007) este método é baseado no cálculo da área sob a curva (AUC) do perfil de dissolução do fármaco no intervalo de tempo (t), através do método dos trapezoides, descritos por Khan e Rhodes (1975). Através deste parâmetro é possível avaliar, aproximadamente, qual a quantidade de fármaco real dissolvida no meio de dissolução e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo* (SERRA, STORPIRTIS, 2007).

A aplicação deste recurso matemático vem sendo muito utilizado para comparar os perfis de dissolução de formulações farmacêuticas, pois a biodisponibilidade do fármaco é estimada através da integração da área sob a curva de concentrações plasmáticas. Enquanto, os resultados de dissolução *in vitro* são

expressos através da área sob a curva de concentrações dissolvidas do fármaco (SERRA, STORPIRTIS, 2007).

De acordo com os resultados da Tabela 15, as amostras WPU-25 e WPU-38 contendo ambos os fármacos, demonstraram uma melhor eficiência de dissolução, com os maiores valores de DE (%). Porém, os resultados indicam apenas a semelhança de perfil estatisticamente significativa entre os grupos contendo menores teores de segmentos de PEG, WPU-7 e WPU-17 ($p > 0,05$). E os grupos estatisticamente diferentes foram apresentados com maiores teores de PEG, WPU-25 e WPU-38 ($p < 0,05$).

Tabela 15 – Eficiência de dissolução (DE %) dos fármacos

Amostras	DE (%) \pm SD*	
	Contendo CTZ	Contendo HDZ
WPU-7	72,48 \pm 0,74	71,84 \pm 0,47
WPU-17	72,95 \pm 1,13	74,61 \pm 0,68
WPU-25	76,47 \pm 1,46	80,65 \pm 0,78
WPU-38	79,92 \pm 0,62	84,16 \pm 1,51

*Valores médios de três determinações ($n=3$) e desvio-padrão (SD).
Fonte: O autor, 2017.

Na Figura 42 (a) e (b) foi avaliada a correlação existente entre os parâmetros: teor de segmentos PEG (%) do PEG-b-PPG nos sistemas WPU, quantidade máxima de fármaco liberada após 8 horas (Q_8) e a eficiência de dissolução (%). A partir desta análise, é possível avaliar quais grupos possuem maior similaridade de características.

De acordo com a Figura 42 (a), em relação aos parâmetros avaliados, é possível visualizar que os sistemas WPU contendo CTZ, possuem aproximação de resultados entre dois grupos: WPU-7 com WPU-17 e WPU-25 com WPU-38.

Com base nos resultados de liberação do CTZ e da HDZ, em geral, observou-se que o teor de segmentos à base de PEG influenciou decisivamente no percentual de fármaco liberado. Para sistemas com menores teores de PEG (7 e 17%) obtiveram-se menores valores de Q_8 e DE (%). E para os sistemas com maiores teores de PEG (25 e 38%), maiores valores de Q_8 e DE (%) foram obtidos. A análise estatística mostrou que não existem diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os sistemas WPU contendo CTZ.

Para a HDZ, representada na Figura 42 (b), também foi observada aproximação dos mesmos grupos: WPU-7 com WPU-17 e WPU-25 com WPU-38. No entanto, um distanciamento maior entre esses dois grupos foi observado no gráfico, sugerindo que os maiores valores de liberação e de eficiência de dissolução, apresentados pela HDZ, se deram em razão da solubilidade do fármaco. Pois, este apresenta maior solubilidade em meios aquosos e, conseqüentemente, foi mais bem dissolvido, principalmente nos sistemas que propiciaram maior entrada de solvente, ou seja, os sistemas contendo maiores teores de PEG (25% e 38%). A análise estatística mostrou diferença significativa entre os grupos contendo 7 e 25% ($p < 0,05$), e 7 e 38% ($p < 0,05$) de segmentos PEG.

Figura 42 – Correlação entre o teor de segmentos PEG (%), quantidade máxima de fármaco liberada após 8 horas (Q_8) e a eficiência de dissolução (%) (continua)

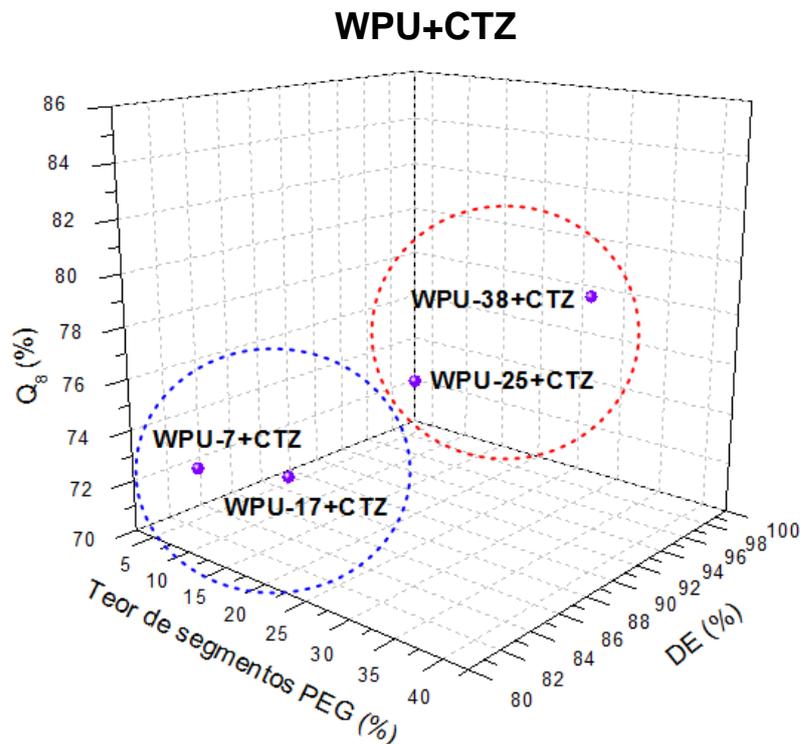
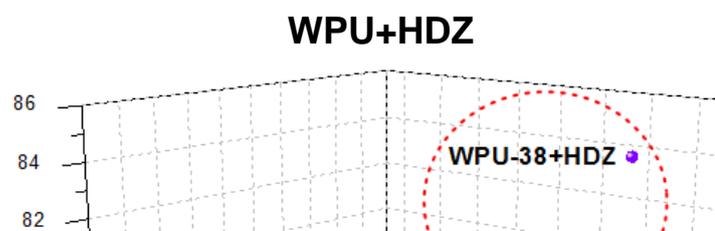


Figura 42 – Correlação entre o teor de segmentos PEG (%), quantidade máxima de fármaco liberada após 8 horas (Q_8) e a eficiência de dissolução (%) (continuação)



Fonte: O autor, 2017.

CONCLUSÃO

1. Dispersões aquosas poliuretânicas (WPU), com comportamento de fluido pseudoplástico, foram obtidas com altos teores de segmentos hidrofílicos à base de poli(glicol etilênico) (PEG), apresentando-se estáveis frente à sedimentação durante todo o período do estudo.
2. A incorporação de 5% em massa dos fármacos hidroxizina (HDZ) (hidrofílico) ou cetozonazol (CTZ) (hidrofóbico) nas dispersões de WPU produziu sistemas também estáveis e, a partir deles, filmes biocompatíveis e morfologicamente homogêneos.
3. Resultados de tamanho médio de partícula sugeriram que o fármaco hidrofílico (HDZ) interage com o meio aquoso e com os segmentos hidrofílicos à base de PEG. Enquanto que o fármaco hidrofóbico (CTZ) manteve-se fisicamente retido no interior da micela das dispersões, por interação com os segmentos hidrofóbicos à base de PEG.
4. A presença de ambos os fármacos influenciou discretamente na degradação térmica das amostras de poliuretanos (1º estágio), e aumentou a resistência à degradação em etapas subsequentes (3º e 4º estágios).
5. Os sistemas poliuretânicos propiciaram a liberação da HDZ e do CTZ por um período de 8 horas, sem que picos de liberação dos fármacos fossem detectados, representando vantagem no emprego desses sistemas.
6. Os sistemas WPU contendo os maiores percentuais de segmentos à base de PEG no copolímero (amostras com 25 e 38% de PEG), demonstraram maior eficiência em termos de dissolução e liberação dos fármacos, entretanto apresentam maior velocidade de liberação.
7. Para os sistemas WPU contendo os menores percentuais de segmentos à base de PEG no copolímero (amostras com 7 e 17% de PEG), a liberação foi mais lenta para os dois fármacos estudados neste trabalho, sendo assim, os mais apropriados para aplicação como sistemas de liberação prolongada.

SUGESTÕES

1. Incorporar cargas inorgânicas, como por exemplo, argila montmorilonita para produção de nanocompósitos de poliuretanos dispersos água com propriedades biocompatíveis.
2. Incorporar outros tipos de fármacos.
3. Aplicar os materiais obtidos neste trabalho como adesivos/filmes transdérmicos (aplicados diretamente na pele).

REFERÊNCIAS

ADRIANA, M. M.; ŞTEFAN, R. F.; MIRCEA, H.; DUMITRU, L.; IONBOGDAN, D.; SIMONA, M. D. The lack of biological relevance of the official *in vitro* dissolution methodology for the immediate release solid oral dosage forms of ketoconazole. *Farmacia*, v. 59, p. 853-859, 2011.

ALISHIRI, M.; SHOJAEI, A.; ABDEKHODAIE, M. J.; YEGANEHB, H. Synthesis and characterization of biodegradable acrylated polyurethane based on poly(ϵ -caprolactone) and 1,6-hexamethylene diisocyanate. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 42, p. 763–773, 2014.

ALMEIDA, R. B. L. *Estudo do efeito da adição de poli(glicol etilênico-b-glicol propilênico) na formação de dispersões aquosas poliuretânicas à base de poli(glicol propilênico)*. 2007. 145 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) - Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_dissolucao2.pdf>. Acesso em: 19 de jul. 2016.

ARAÚJO, D. R. de; PINTO, L. de M. A.; BRAGA, A. de F.; PAULA, E. de. Drug-delivery systems for local anesthetics: therapeutic applications. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, v. 53, p. 663 – 671, 2003.

BARBOZA, E. M.; DELPECH, M. C.; GARCIA, M. E. F.; PIMENTA, F. D. Evaluation of carbon dioxide gas barrier properties of membranes obtained from aqueous dispersions based on polyurethane and clay. *Polímeros*, v. 24, n. 1, p. 94-100, 2014.

BARIKANI, M.; VALIPOUR EBRAHIMI, M.; SEYED MOHAGHEGH, S. M. Preparation and characterization of aqueous polyurethane dispersions containing ionic centers. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 104, p. 3931–3937, 2007.

BARTHEL, M. J.; SCHACHER, F. H.; SCHUBERT, U. S. Poly(ethylene oxide) (PEO)-based ABC triblock terpolymers – synthetic complexity vs. application benefits. *Polym. Chem.*, v. 5, p. 2647–2662, 2014.

BASAK, P.; ADHIKARI, B. Effect of the solubility of antibiotics on their release from degradable polyurethane. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 32, p. 2316–2322, 2012.

BERGMANN, B. R.A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciênc. Cult.*, v. 60, p. 54–57, 2008.

BERWIG, E. *Preparação e caracterização de filmes de poliuretano com potencial aplicação na liberação controlada de fármacos*. 2006. 83 f. Dissertação (Mestrado

em Química) - Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

BOLOURCHIAN, N.; MAHBOOBIAN, M. M.; DADASHZADEH, S. The effect of PEG molecular weights on dissolution behavior of simvastatin in solid dispersions. *Iran. J. Pharm. Res.*, v. 12, p. 11-20, 2013.

BONACUCINA, G.; CESPI, M.; MENCARELLI, G.; GIORGIONI, G.; PALMIERI, G. F. Thermosensitive self-assembling block copolymers as drug delivery systems. *Polymers*, v. 3, p. 779-811, 2011.

BROWN, C. K.; CHOKSHI, H. P.; NICKERSON B; REED, R. A.; ROHRS, B. R.; SHAH, P. A. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. *Pharm. Tech.*, v. 1, p. 56-65, 2004.

CAKIC, S. M.; SPÍRKOVÁ, M.; RISTIC, I. S.; B-SIMENDIC, J. K.; M-CINCOVIC, M.; POREBA, R. The waterborne polyurethane dispersions based on polycarbonate diol: Effect of ionic content. *Mater. Chem. Phys.*, v. 138, p. 277–285, 2013.

CAKIC, S. M.; STAMENKOVIC, J. V.; DJORDJEVIC, D. M.; RISTIC, I. S. Synthesis and degradation profile of cast films of PPG-DMPA-IPDI aqueous polyurethane dispersions based on selective catalysts. *Polym. Degrad. Stabil.*, v. 94, p. 2015–2022, 2009.

CAUICH-RODRÍGUEZ, J. V.; HERNANDEZ-SÁNCHEZ, F.; CERVANTES-UC, J. M.; CHAN-CHAN, L. H. Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications. Chapter 3 - Degradation of polyurethanes for cardiovascular applications. Intech Open Access Publisher, p. 51-82, 2013.

CHATTOPADHYAY, D. K.; RAJU, K. V. S. N. Structural engineering of polyurethane coatings for high performance applications – A Review. *Prog. Polym. Sci.*, v. 32, n. 3, p. 352–418, 2007.

CHATTOPADHYAY, D.K.; WEBSTER, D. C. Thermal stability and flame retardancy of polyurethanes – A Review. *Prog. Polym. Sci.*, v. 34, p. 1068–1133, 2009.

CHAUDHARY, A.; NAGAICH, U.; GULATI, N.; SHARMA, V. K.; KHOSA, R. L. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *J. Adv. Pharm. Edu. Res.*, v. 2, n. 1, p. 32-67, 2012.

CHEN, Y.; WANG, R.; ZHOU, J.; FAN, H.; SHI, B. On-demand drug delivery from temperature-responsive polyurethane membrane. *React. Funct. Polym.*, v. 71, p. 525–535. 2011.

CHEN, H.; LI, Y.; LIU, Y.; GONG, T.; WANG, L.; ZHOU, S. Highly pH-sensitive polyurethane exhibiting shape memory and drug release. *Polym. Chem.*, v. 5, p. 5168-5174, 2014.

CHERNG, J. Y.; HOU T. Y.; SHIH, M. F.; TALSMA, H.; HENNINK, W. E. Polyurethane based drug delivery systems. *Int. J. Pharm.*, v. 450, p. 145–162, 2013.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; ALVES, T. L. Synthesis and characterization of waterborne anionic polyurethanes based on hydroxy terminated polybutadiene, poly(propylene glycol) and isophoronediiisocyanate. *Polímeros*, v. 10, n. 1, p. 49-55, 2000.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; ALVES, L. S. Anionic waterborne polyurethane dispersions based on hydroxyl-terminated polybutadiene and poly(propylene glycol): synthesis and characterization. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 80, p. 566–572, 2001.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; ALVES, T. L.; GOMES, A. S. Polyurethane aqueous dispersions synthesis and characterization based on hydroxy-terminated polybutadiene and different diisocyanatos. *Polímeros*, v. 12, n. 4, p. 248-254, 2002a.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; GARCIA, M. E. F. Evaluation of gas permeability of membranes obtained from poly(urethane-urea)s aqueous dispersions based on hydroxyl-terminated polybutadiene. *Polym. Test.*, v. 21 p. 719–723, 2002b.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; ALVES, T. L.; FERREIRA, A. A. Degradation profiles of cast films of polyurethane and poly(urethane-urea) aqueous dispersions based on hydroxyl-terminated polybutadiene and different diisocyanates. *Polym. Degrad. Stab.*, v. 81, p. 19–27, 2003.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; DE MAGALHÃES, L. C. Development of polyurethane aqueous dispersions based on hydroxy-terminated polybutadiene: reaction variables. *Polímeros*, v. 17, n. 3, p. 212-218, 2007.

COUTINHO, F. M. B.; DELPECH, M. C.; SANTOS, C. C.; ALMEIDA, R. B. L. Synthesis and characterization of polyurethane aqueous dispersions based on poly(ethylene glycol) and poly(propylene glycol) block copolymers. *Quim. Nova*, v. 31, n. 6, p. 1437-1443, 2008.

COSTA, P; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 13, p. 123–133, 2001.

DAI, Z.; YANG, K.; DONG, Q. mechanical, thermal and morphology properties of thermoplastic polyurethane copolymers incorporating α,ω -dihydroxy-[poly(propyleneoxide)-poly (dimethylsiloxane)-poly(propyleneoxide)] of varying poly(propyleneoxide) molecular weight. *Open J. Synth. TheoryAppl.*, v. 4, p. 41-57, 2015.

DELPECH, M. C. *Síntese e caracterização de poliuretanos obtidos como dispersão aquosa*. 1996. 298f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) - Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1996.

DELPECH, M. C.; COUTINHO, F. M. B. Waterborne anionic polyurethanes and poly (urethane-urea)s: influence of the chain extender on mechanical and adhesive properties. *Polym. Test.*, v.19, p.939-952, 2000.

DELPECH, M. C.; MIRANDA, G. S.; SANTO, W. L. E. Aqueous dispersions based on nanocomposites of polyurethanes and hydrophilic brazilian clays: synthesis and characterization. *Polímeros*, v. 21, n. 4, p. 315-320, 2011.

DELPECH, M. C.; MIRANDA, G. S. Waterborne polyurethanes: influence of chain extender in FTIR spectra profiles. *Cent. Europ. J. Eng.*, v.2, n. 2, p. 231-238, 2012.

DIAS, R. C. M.; GÓES, A. M.; SERAKIDES, R.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Porous biodegradable polyurethane nanocomposites: preparation, characterization, and biocompatibility tests. *Mat. Res.*, v. 13, n. 2, p. 211-218, 2010.

DING, M.; LI, J.; TAN, H.; FU, Q. Self-assembly of biodegradable polyurethanes for controlled delivery applications. *Soft Matter*, v. 8, p. 5414-5428, 2012.

DOU, Q.; KARIM, A. A.; LOH, X. J. Modification of Thermal and Mechanical Properties of PEG-PPG-PEG Copolymer (F127) with MA-POSS. *Polymers*, v. 8, p. 341-355, 2016.

DVOŘÁČKOVÁ, K.; DOLEŽEL, P.; MAŠKOVÁ, E.; MUSELÍK, J.; KEJDUŠOVÁ, M.; VETCHÝ, D. The effect of acid ph modifiers on the release characteristics of weakly basic drug from hydrophilic-lipophilic matrices. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v 14, p. 1341-1348, 2013.

EBRAHIMI, M. N.; BARIKANI, M.; MOHAGHEGH, S. M. S. Synthesis and properties of ionic polyurethane dispersions: Influence of polyol molecular weight. *Iran. Polym. J.*, v.15, n. 4, p. 323-330, 2006.

ENGELS, H. W.; PIRKL, H. G.; ALBERS, R.; ALBACH, R. W.; KRAUSE, J.; HOFFMANN, A.; CASSELMANN, H.; DORMISH, J. Polyurethanes: versatile materials and sustainable problem solvers for today's challenges. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 52, p. 9422-9441, 2013.

FILIP, D.; MACOCINSCHI, D.; VLAD, S. Micellar behavior of some amphiphilic block polyurethanes in aqueous/nonaqueous media. *Eur. Polym. J.*, v. 48, p. 464-471, 2012.

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

FREDENBERG, S.; WAHLGREN, M.; RESLOW, M.; AXELSSON, A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid) - based drug delivery systems - A Review. *Int. J. Pharm.*, v. 415, p. 34-52, 2011.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 42, n. 3, 2006.

FU, Y.; KAO, W. J. Drug release kinetics and transport mechanisms of nondegradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, v. 7, p. 429–444, 2010.

FUNG, L. K.; SALTZMAN, W. M. Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 26, p. 209-230, 1997.

GADE, R.; MAKINENI, A.; APARNA, A.; KEERTHI, B. K.; MURTHY, T. E. G. K. RAO, C. B.; NAMA, S. Design and development of hydroxyzine hydrochloride controlled release tablets based on microspongetecnology. *Carib. J. Sci. Tech.*, v.1, p. 172-184, 2013.

GARCIA, C. P. *Síntese e caracterização de nanocompósitos à base de poliuretano dispersos em água com argilas hidrofílica e organofílica*. 2010. 185 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

GOPALAKRISHNAN, S.; FERNANDO, T. L. Studies on ageing performance of some novel polyurethanes. *J. Chem. Pharm. Res.*, v. 3, n. 2, p. 848-862, 2011.

GUAN, J.; SACKS, M. S.; WAGNER, W. R. Biodegradable poly(ether ester urethane) elastomers based on poly(ether ester) triblock copolymers and putrescine: synthesis, characterization and cytocompatibility. *Biomaterials*, v. 25, p. 85-96, 2004.

GUAN, J.; WAGNER, W. R. Synthesis, characterization and cytocompatibility of polyurethane urea elastomers with designed elastase sensitivity. *Biomacromolecules*, v. 6, p. 2833-2842, 2005.

GUELCHER, S. A. Biodegradable polyurethanes: synthesis and applications in regenerative medicine. *Tissue Eng. Part. B Rev.*, v. 14, n. 1, p. 3–17, 2008.

GURUNATHAN, T.; RAO, C. R. K.; NARAYAN, R.; RAJU, K. V. S. N. Polyurethane conductive blends and composites: synthesis and applications perspective. *J. Mater. Sci.*, v. 48, p. 67–80, 2013.

HASHIZUME, R.; FUJIMOTO, K. L.; HONG, Y.; AMOROSO, N. J.; TOBITA, K.; MIKI, T.; KELLER, B. B.; SACKS, M. S.; WAGNER, W. R. Morphological and mechanical characteristics of the reconstructed rat abdominal wall following use of a wet electrospun biodegradable polyurethane elastomer scaffold. *Biomaterials*, v. 31, p. 3253–3265, 2010.

HOUSHIA, O. J.; WILKINS, C. Compositional analysis of the high molecular weight ethylene oxide propylene oxide copolymer by MALDI mass spectrometry. *Int. J. Chem.*, v. 4, n. 3, p. 14-23, 2012.

ISTANBULLU, H.; AHMED, S.; SHERAZ, M. A.; REHMAN, I. U. Development and characterization of novel polyurethane films impregnated with tolfenamic acid for therapeutic applications. *Biomed. Res. Int.*, v. 2013, p. 1–8, 2013.

KADAJJI, V. G.; BETAGERI, G. V. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. *Polymers*, v. 3, p. 1972-2009, 2011.

KENAWY, E. R.; ABDEL-HAY, F. I.; EL-NEWEHY, M. H.; WNEK, G. E. Processing of polymer nanofibers through electrospinning as drug delivery systems. *Mate. Chem. Phys.*, v. 113, p. 296–302, 2009.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 27, p. 48–49, 1975.

KIM, S.; KIM, J. H.; JEON, O.; KWON, I. C.; PARK, K. Engineered polymers for advanced drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 71, p. 420-430, 2009.

KLOSE, D.; DELPLACE, C.; SIEPMANN, J. Unintended potential impact of perfect sink conditions on PLGA degradation in microparticles. *Int. J. Pharm.*, v. 404, p. 75-82, 2011.

KNOP, K.; HOOGENBOOM, R.; FISCHER, D.; SCHUBERT, U. S. Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives – A Review. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 49, p. 6288 – 6308, 2010.

KRÓL, P. Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers. *Prog. Mater. Sci.*, v. 52, n. 6, p. 915-1015, 2007.

KUMAR, P.; MOHAN, C.; SHANKAR, M. K. S. U.; GULATI, M. Physicochemical characterization and release rate studies of solid dispersions of ketoconazole with pluronic F127 and PVP K-30. *Iran. J. Pharm. Res.*, v. 10, p. 685-694, 2011.

JIA-HU, G.; YU-CUN, A. B. L.; TAO, A. C.; SU-MING, A. J.; HUI, A. M.; NING, A. Q.; HUA, A. Z.; TAOA, A. Y.; WEI-MING, H. Synthesis and properties of a nano-silica modified environmentally friendly polyurethane adhesive. *RSC Adv.*, v. 5, p. 44990–44997, 2015.

JONNALAGADDA, S.; ROBINSON, D. H. A biodegradable, polylactide reservoir for diffusional and osmotically controlled drug delivery. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v. 1, p. 26-34, 2000.

KOJIMA, H.; YOSHIHARA, K.; SAWADA, T.; KONDO, H.; SAKO, K. Extended release of a large amount of highly water-soluble diltiazem hydrochloride by utilizing counter polymer in polyethylene oxides (PEO)/polyethylene glycol (PEG) matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 70, p. 556–562, 2008.

LABIB, M. E.; BRUMLIK, C. J.; STOODLEY, P.; DUKHIN, S. S.; DAVIDSON, T.; TABANI, Y. The long-term release of antibiotics from monolithic nonporous polymer implants for use as tympanostomy tubes. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, v. 254, n. 1-3, p. 331–337, 2010.

LAMBA, N. M. K.; WOODHOUSE K. A.; COOPER S. L. Polyurethanes in Biomedical Applications. United States of America: CRC Press LLC, 1998.

LI, H.; GU, X. Correlation between drug dissolution and polymer hydration: A study using texture analysis. *Int. J. Pharm.*, v. 342, p. 18–25, 2007.

LI, H.; HARDY, R. J.; GU, X. Effect of drug solubility on polymer hydration and drug dissolution from polyethylene oxide (PEO) matrix tablets. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v. 9, p. 437-443, 2008.

LIU, R. Water-Insoluble Drug Formulation, 2nd ed. London, New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008.

LIU, S.; BAO, H.; LI, L. Role of PPO-PEO-PPO triblock copolymers in phase transitions of a PEO-PPO-PEO triblock copolymer in aqueous solution. *Eur. Polym. J.*, v. 71, p. 423-439, 2015.

LIU, S.; LI, L. Molecular interactions between PEO-PPO-PEO and PPO-PEO-PPO triblock copolymers in aqueous solution. *Colloid. Surface. A.*, v. 484, p. 485-497, 2015.

LOH, X. J.; YEE, B. J. H.; CHIA, F. S. Sustained delivery of paclitaxel using thermogelling poly(PEG/PPG/PCL urethane)s for enhanced toxicity against cancer cells. *J. Biomed. Mater Res. A.*, v. 100, p. 2686-2694, 2012.

LOIOLA, L. M. D.; MÁŠ, B. A.; DUEK, E. A. R.; FELISBERTI, M. I. Amphiphilic multiblock copolymers of PLLA, PEO and PPO blocks: Synthesis, properties and cell affinity. *Eur. Polym. J.*, v. 68, p. 618-629, 2015.

LU, C.; ZHOU, N.; XU, D.; TANG, Y.; JIN, S.; WU, Y.; SHEN, J. Surface-initiated reverse atom transfer radical polymerization (SI-RATRP) for blood-compatible polyurethane substrates. *Appl. Surf. Sci.*, v. 258, p. 618-626, 2011.

LYRA, M. A. M. de; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; DE LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Lat. Am. J. Pharm.*, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007.

MACOCINSCHI, D.; FILIP, D.; VLAD, S.; OPREA, A. M.; GAFITANU, C. A. Characterization of a poly(ether urethane) - based controlled release membrane system for delivery of ketoprofen. *Appl. Surf. Sci.*, v. 259, p. 416– 423, 2012.

MAHKAM, M.; SANJANI, M. S. Preparation of new biodegradable polyurethanes as a therapeutic agent. *Polym. Degrad. Stab.*, v. 80, p. 199-202, 2003.

MALVERN INSTRUMENTS. Dynamic light scattering common terms defined. MalvernInstruments, p.1-6, 2011. Disponível em: <http://www.biophysics.bioc.cam.ac.uk/wpcontent/uploads/2011/02/DLS_Terms_defined_Malvern.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2016.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. Dissolution studies in vitro as a prognostic tool for oral absorption of modified release pharmaceutical dosage forms. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

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

MCDEVITT, T. C.; WOODHOUSE, K. A.; HAUSCHKA, S. D.; MURRY, C. E.; STAYTON, P. S. Spatially organized layers of cardiomyocytes on biodegradable polyurethane films for myocardial repair. *J. Biomed. Mater. Res. A*, v. 66, p. 586–595, 2003.

MIRANDA, G. S. *Estudo da incorporação de diferentes argilas hidrofílicas em dispersões aquosas de poliuretanos para a formação de nanocompósitos*. 2009. 180 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

MIRANDA, G. S.; DELPECH, M. C.; REIS, R. A.; GARCIA, C. P. Synthesis and characterization of waterborne poly(urethane-urea)s and their nanocomposites containing hydrophilic and organophilic clays. *Sci. Adv. Mater.*, v. 7, p. 2557–2569, 2015.

MIRANDA, G. S. *Síntese e caracterização de dispersões aquosas à base de poli(uretano-ureia)se seus nanocompósitos com diferentes cargas inorgânicas para aplicação como membranas para o tratamento de água*. 2015. 289 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

MOGHIMIPOUR, E.; AMERI, A.; HANDALI, S. Absorption-Enhancing Effects of Bile Salts – A Review. *Molecules*, v. 20, p. 14451-14473, 2015.

MOHAGHEGH, S. M. S.; BARIKANI, M.; ENTEZAMI, A. A. The effect of grafted poly(ethylene glycol monomethyl ether) on particle size and viscosity of aqueous polyurethane dispersions. *Colloid. Surface. A.*, v. 276, p. 95–99, 2006.

MOHAGHEGH, S. M. S.; BARIKANI, M.; ENTEZAMI, A. A. Preparation and properties of aqueous polyurethane dispersions. *Iran. Polym. J.*, v. 14, n. 2, p. 163-167, 2005.

MOURA, M. R. L.; REYES, F. G. R. Drug-nutrient interaction: A Review. *Rev. Nutr.*, v. 15, p. 223-238, 2002.

MOURA, S. A. L.; LIMA, L. D. C.; ANDRADE, S. P.; SILVA-CUNHA JUNIOR, A. DA OREFICE, R.L.; AYRES, E.; DA SILVA, G. R. Local drug delivery system: inhibition of inflammatory angiogenesis in a murine sponge model by dexamethasone-loaded polyurethane implants. *J. Pharm. Sci.*, v. 100, p. 2886-2895, 2011.

NAGARAJAN, S.; REDDY, B. S. R.; TSIBOUKLIS, J. In vitro effect on cancer cells: Synthesis and preparation of polyurethane membranes for controlled delivery of curcumin. *J. Biom. Mater. Res. A*, v. 99, p. 410-417, 2011.

NANDA, A. K.; WICKS, D. A. The influence of the ionic concentration, concentration of the polymer, degree of neutralization and chain extension on aqueous polyurethane dispersions prepared by the acetone process. *Polymer*, v. 47, p. 1805–1811, 2006.

NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P.; ASARE-ADDO, K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts*, v. 2, n. 4, p. 175-187, 2012.

ODENEAL, N. G.; CASALE, J. F.; WOJNO, H. L. Hydroxyzine: An analytical profile. *MicrogramJournal*, v. 2, p. 17-21, 2004.

OLIVEIRA, A. A. R. *Nova metodologia de obtenção de nanopartículas de vidro bioativo, poliuretanas biodegradáveis e seus compósitos para aplicações biomédicas*. 2011. 196 f. Tese (Doutorado em Engenharia Metalúrgica e de Minas) - Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

OLIVEIRA, L. S. A. F.; OLIVEIRA, C. S.; MACHADO, A. P. L.; ROSA, F. P. Biomaterials for boneregeneration – Methods of analyses and future perspectives. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, v. 9 (Supl.1), p. 37-44, 2010.

PAN, Z.; YU, L.; SONG, N.; ZHOU, L.; LI, J.; DING, M.; TAN, H.; FU, Q. Synthesis and characterization of biodegradable polyurethanes with folate side chains conjugated to hard segments. *Polym. Chem.*, v. 5, p. 2901- 2910, 2014.

PAPNEJA, P.; KATARIA, M. K.; BILANDI, A. Formulation and evaluation of solid dispersion for dissolution enhancement of ketoconazole. *Eur. J. Pharm. Med. Res.*, v. 2, p. 990-1014, 2015.

PARÍS, R.; FERNÁNDEZ, A. M.; GARRIDO, I. Q. Synthesis and characterization of poly (ethylene glycol)-based thermo-responsive polyurethane hydrogels for controlled drug release. *Polym. Adv. Technol.*, v. 24, p. 1062–1067, 2013.

PAWAR, P. B.; WAGH, M.P.; BHANDARE, S.N. Formulation and evaluation of taste masked fast dissolving/ disintegrating tablets of hydroxyzine hydrochloride. *Asian J. Pharm. Tech.*, v. 4, p. 63-68, 2014.

PEPPAS, N. A.; SIEPMANN, J. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 48, p. 139-157, 2001.

PEREIRA, I. H. L.; AYRES, E.; PATRÍCIO, P. S.; GÓES, A. M.; GOMIDE, V. S.; JUNIOR, E. P.; ORÉFICE, R. L. Photopolymerizable and injectable polyurethanes for biomedical applications: synthesis and biocompatibility. *Acta Biomater.*, v. 6, p. 3056–3066, 2010.

PÉREZ-LIMIÑANA, M. A.; ARÁN-AÍS, F.; TORRÓ-PALAU, A. M.; ORGILÉS-BARCELÓ, A. C.; MARTÍN-MARTÍNEZ, J. M. Characterization of waterborne polyurethane adhesives containing different amounts of ionic groups. *Int. J. Adhes. Adhes.*, v. 25, p. 507–517, 2005.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 43, p. 491- 502, 2007.

PINTO, F. C. H.; DA SILVA-CUNHA JÚNIOR, A.; PIANETTI, G. A.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L.; DA SILVA, G. R. Montmorilloniteclay-based polyurethane nanocomposite as local triamcinolone acetonide delivery system. *J. Nanomater.*, v. 2011, p. 01-11, 2011.

PINTO, F. C. H.; DA SILVA-CUNHA JÚNIOR, A.; ORÉFICE, R. L.; AYRES, E.; ANDRADE, S. P.; LIMA, L. D. C.; MOURA, S. A. L.; DA SILVA, G. R. Controlled release of triamcinolone acetonide from polyurethane implantable devices: application for inhibition of inflammatory angiogenesis. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, v. 23, p. 1431–1445, 2012.

PRADHAN, D. K. ; CHOUDHARY, R. N. P. ; SAMANTARAY, B. K. Studies of structural, thermal and electrical behavior of polymer nanocomposite electrolytes. *Express Polym. Lett.*, v. 2, p. 630–638, 2008.

PUBCHEM. Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD20894, USA. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hydroxyzine#section=2D-Structure>>. Acesso: 3 set. 2016.

PUBCHEM. Open Chemistry Database. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD20894, USA. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/47576#section=2D-Structure>>. Acesso: 3 set. 2016.

RANGEL-YAGUI, C. O.; PESSOA-JÚNIOR, A.; TAVARES, L. C. Micellar solubilization of drugs. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, v. 8, n. 2, p. 147-163, 2005.

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

RIZKALLA, C. M. Z.; AZIZ, R. L.; SOLIMAN, I. I. In vitro and In vivo evaluation of hydroxyzine hydrochloride microsponges for topical delivery. *AAPS J.*, v. 12, p. 989-1001, 2011.

SAHA, K.; BUTOLA, B. S.; JOSHI, M. Drug release behavior of polyurethane/clay nanocomposite: film vs. nanofibrous web. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 2014, p. 1–9, 2014.

SANTAMARIA-ECHART, A; FERNANDES, I; SARALEGI, A.; COSTA, M. R. P.F.N.; BARREIRO, F.; CORCUERA, M. A.; ECEIZA, A. Synthesis of waterborne polyurethane-urea dispersions with chain extension step in homogeneous and heterogeneous media. *J. Colloid. Interface Sci.*, v. 476, p. 184–192, 2016.

SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. *Chem. Mater.*, v. 21, p. 463–467, 2009.

SANTOS, C. C.; DELPECH, M. C.; COUTINHO, F. M. B. Thermal and mechanical profile of cast films from waterborne polyurethanes based on polyether block copolymers. *J. Mater. Sci.*, v. 44, p. 1317–1323, 2009a.

SANTOS, J. L.; RIBEIRO, Y. A.; SALGADO, H. R. N.; CHUNG, M. C. Estudo de metodologia analítica para a determinação do cetoconazol em formulações farmacêuticas. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 30, p. 161-165, 2009b.

SANTOS, E. M.; AGUIAR, M.; CÉSAR-OLIVEIRA, M. A. F.; WADZKI, S. F. Z.; AKCELRUD, L. Determinação do parâmetro de solubilidade de poliuretanos de PBLH. *Polímeros*, v. 10, n. 2, p. 64-69, 2000.

SANTOS, F. G. *Preparação de micro/nanopartículas de poliuretano biodegradável carreadoras de óleo de açaí e α – tocoferol*. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia de Materiais). 2014. 98 f. Faculdade de Engenharia - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

SARDON, H.; IRUSTA, L.; FERNÁNDEZ-BERRIDI, M. J.; LUNA, J.; LANSALOT, M.; BOURGEAT-LAMI, E. Waterborne polyurethane dispersions obtained by the acetone process: A study of colloidal features. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 120, p. 2054-2062, 2010.

SARKAR, D.; LOPINA, S. T. Oxidative and enzymatic degradations of L-tyrosine based polyurethanes. *Polym. Degrad. Stab.*, v. 92, n. 11, p. 1994–2004, 2007.

SARKAR, D.; YANG, J. C.; GUPTA, A. S.; LOPINA, S. T. Synthesis and characterization of L-tyrosine based polyurethanes for biomaterial applications. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, v. 90, n. 1, p. 263-71, 2008a.

SARKAR, D.; YANG, J. C.; LOPINA, S. T. Structure-property relationship of L-tyrosine-based polyurethanes for biomaterial applications. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 108, n. 4, p. 2345–2355, 2008b.

SCHNEIDER, M.; GRAILLAT, C.; GUYOT, A.; MCKENNA, T. F. High solids content emulsions. III. Synthesis of concentrated latices by classic emulsion polymerization. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 84, p. 1916-1934, 2002.

SEBASTIAN, D.; GEORG, G. H.; SOPHIE, V.; THOMAS, F.; THOMAS, M. Aqueous polyurethane dispersion for waterproof breathable coatings. WO 2013037767 A2, 12 set. 2011, 21 mar. 2013.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Dissolution profile comparison of cephalexin by dissolution kinetic studies and dissolution efficiency (ED%). *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v. 43, p. 79-88, 2007.

SEO, E. H.; NA, K. Polyurethane membrane with porous surface for controlled drug release in drug eluting stent. *Biomater. Res.*, v. 18, n. 15, p. 1-5, 2014.

SHOKRY, S. A.; EL MORSI, A. K.; SABAA, M. S.; MOHAMED, R. R. ; EL SOROGY, H. E. Synthesis and characterization of polyurethane based on hydroxyl terminated polybutadiene and reinforced by carbon nanotubes. *Egypt. J. Petrol.*, v. 24, p. 145–154, 2015.

SIEPMANN, J.; GOPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 48, p. 229-247, 2001.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release*, v. 161, p. 351-362, 2012.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *Int. J. Pharm.*, v. 453, p. 12-24, 2013.

SILVA, G. R. da; SILVA-CUNHA JÚNIOR, A. da; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Effect of the macromolecular architecture of biodegradable polyurethanes on the controlled delivery of ocular drugs. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, v. 20, p. 481–487, 2009a.

SILVA, G. R. da; AYRES, E.; OREFICE, R. L.; MOURA, S. A. L.; CARA, D. C.; SILVA-CUNHA JÚNIOR, A. da. Controlled release of dexamethasone acetate from biodegradable and biocompatible polyurethane and polyurethane nanocomposite. *J. Drug Target.*, v. 17, p. 374-383, 2009b.

SILVA, G. R. da; SILVA-CUNHA JÚNIOR, A. da; BEHAR-COHEN, F.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Biodegradation of polyurethanes and nanocomposites to non-cytotoxic degradation products. *Polym. Degrad. Stab.*, v. 95, p. 491-499, 2010.

SILVA, G. R. da; SILVA-CUNHA JÚNIOR, A. da; BEHAR-COHEN, F.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Biodegradable polyurethane nanocomposites containing dexamethasone for ocular route. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 31, p. 414–422, 2011.

SILVA, M. A. da; TAVARES, M. I. B.; NASCIMENTO, S. A. M.; RODRIGUES, E. J. R. Characterization of polyurethane/organophilicmontmorillonite nanocomposites by low field NMR. *Polímeros*, v. 22, n. 5, p. 481-485, 2012.

SILVA, G. R. da; SILVA-CUNHA JÚNIOR, A. da; VIEIRA, L. C.; SILVA, L. M.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L.; FIALHO, S. L.; SALIBA, J. B.; BEHAR-COHEN, F. Montmorillonite Clay based polyurethanenanocomposite as substrate for retinalpigmentepithelialcellgrowth. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, v. 24, p. 1309–1317, 2013.

SINGH, M. N.; HEMANT, K. S. Y.; RAM, M.; SHIVAKUMAR, H. G. Microencapsulation: A promising technique for controlled drug delivery. *Res. Pharm. Sci.*, v. 5, p. 65–77, 2010.

SOLANKI, A. R.; KAMATH, B. V.; THAKORE, S. Carbohydrate crosslinked biocompatible polyurethanes: Synthesis, characterization, and drug delivery studies. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 132, n. 28, p. 1-12, 2015.

SONG, N. J.; JIANG, X.; LI, J. H.; PANG, Y.; LI, J. S.; TAN, H.; FU, Q. The degradation and biocompatibility of waterborne biodegradable polyurethanes for tissue engineering. *Chinese J. Polym. Sci.*, v. 31, n. 10, p. 1451–1462, 2013.

SUBRAMANI, S.; LEE, J.; KIM, J.; CHEONG, I. W. Crosslinked aqueous dispersion of silylated poly (urethane–urea)/clay nanocomposites. *Compos. Sci. Technol.*, v. 67, p. 1561–1573, 2007.

SWARBRICK, J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare, England, 2007.

TENG, F.; DENG, P.; SONG, Z.; ZHOU, F.; FENG. Enhanced effect in combination of curcumin- and ketoconazole-loaded methoxy poly (ethylene glycol)-poly (ε-caprolactone) micelles. *Biomed. Pharmacother.*, v. 88, p. 43–51, 2017.

TIELEMANS, M.; ROOSE, P. Study of the rheology of aqueous radiation curable polyurethane dispersions modified with associative thickeners. *Prog. Org. Coat.*, v. 63, p. 182–188, 2008.

TRIPATHI, R.; RIZVI, A.; PANDEY, S. K.; DWIVEDI, H.; SAXENA, J. K. Ketoconazole, a cytochrome P450 inhibitor can potentiate the antimalarial action of arteether against MDR *Plasmodium yoelii nigeriensis*. *Acta Trop.*, v. 126, p. 150–155, 2013.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, The United States Pharmacopeia, United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, Md, USA, 31 th edition, 2008.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. Official monographs: Hydroxyzine Hydrochloride Tablets. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, USP29–NF24, p. 1091, 2016a. Disponível em: <http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m39490.html>. Acesso: 18 jul. 2016.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. Official monographs: Ketoconazole Tablets. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, USP29–NF24, p. 1217, 2016b. Disponível em: <http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m44000.html>. Acesso: 18 jul. 2016.

VALÉRIO, A.; ROCHA, S. R. P.; ARAÚJO, P. H. H.; SAYER, C. Degradable polyurethane nanoparticles containing vegetable oils. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, v. 116, p. 24–30, 2014.

VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M., GARG, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J. Control. Release*, v. 79, p. 7–27, 2002.

VERMETTE, P.; GRIESSER, H. J.; LAROCHE, G.; GUIDOIN, R. Biomedical Applications of Polyurethanes. Canada: Landes Bioscience, 2001.

VIÇOSA, A. L.; CHATAH, E. N.; SANTOS, T. C.; JONES-JNR, L. F.; DANTAS, C. B.; DORNELAS, C. B.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C.; SOUSA, V. P.; DIAS, L. R. S.; CABRAL, L. M. Bioequivalence studies and sugar-based excipients effects on the properties of new generic ketoconazole tablets formulations and stability evaluation by using direct compression method. *Pharm. Dev. Technol.*, v. 14, p. 530-539, 2009.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Pharmaceutical Applications of Polymers. *Polímeros*, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WANG, F. J.; YANG, Y. Y.; ZHANG, X. Z.; ZHU, X.; CHUNG, T. S.; MOOCHHALA, S. Cellulose acetate membranes for transdermal delivery of scopolamine base. *Mater. Sci. Eng.*, n. 20, p. 93-100, 2002.

WANG, S.; ZHOU, Y.; ZHUANG, B.; ZHENG, P.; CHEN, H.; ZHANG, T.; HUA, H.; HUANGA, D. Star-shaped amphiphilic block polyurethane with pentaerythritol core for a hydrophobic drug delivery carrier. *Polym. Int.*, v. 65, p. 551–558, 2016.

WANNMACHER, L. Fármacos utilizados em alergia – Monografias: Hidroxizina. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Alergia.html>. Acesso: 3 set. 2015.

WILLIAMS, R. L.; KRISHNA, Y.; DIXON, S.; HARIDAS, A.; GRIERSON, I.; SHERIDAN, C. Polyurethanes as potential substrates for sub-retinal retinal pigment epithelial cell transplantation. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, v. 16, p. 1087 – 1092, 2005.

WONG, P. S. L.; GUPTA, S. K.; STEWART, B. E. Osmotically controlled tablets. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., Modified release drug delivery technology. New York: Marcel Dekker, cap. 9, p.101-114, 2002.

YANG, J.; CHEN, H.; YUAN, Y.; SARKAR, D.; ZHENG, J. Synthesis and characterization of biocompatible polyurethanes for controlled release of hydrophobic and hydrophilic drugs. *Front. Chem. Sci. Eng.*, v. 8, n. 4, p. 498–510, 2014.

YOSHIDA, T.; LAI, T. C.; KWON, G. S.; SAKO, K. pH- and ion-sensitive polymers for drug delivery. *Expert. Opin. Drug Deliv.*, v. 10, n. 11, p. 1497–1513, 2013.

ZHANG, Q.; LIU, Y.; CHEN, K. C.; ZHANG, G.; SHI, X.; CHEN, H. Surface biocompatible modification of polyurethane by entrapment of a macromolecular modifier. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, v. 102, p. 354-360, 2013.

ZHANG, J.; MARTIN, D. J.; TARAN, E.; THURECHT, K. J.; MINCHIN, R. F. Effect of supercritical carbon dioxide on the loading and release of model drugs from polyurethane films: comparison with solvent casting. *Macromol. Chem. Phys.*, v. 215, p. 54–64, 2014.

ZHANG, X.; BATTISTON, K.G.; MCBANE, J. E.; MATHESON, L. A.; LABOW, R. S.; SANTERRE, J. P. Advances in Polyurethane Biomaterials. 3 - Design of

biodegradable polyurethanes and the interactions of the polymers and their degradation by-products within *in vitro* and *in vivo* environments, p. 75-114, 2016.

ZHOU, L.; LIANG, D.; HE, X.; LI, J.; TAN, H.; LI, J.; FU, Q.; GU, Q. The degradation and biocompatibility of pH-sensitive biodegradable polyurethanes for intracellular multifunctional antitumor drug delivery. *Biomaterials.*, v. 33. p. 2734-2745. 2012.

ZHOU, X.; LI, Y.; FANG, C.; LI, S.; CHENG, Y.; LEI, W.; MENG, X. Recent Advances in Synthesis of Waterborne Polyurethane and Their Application in Water-based Ink: A Review. *J. Mater. Sci. Technol.*, v. 31, p. 708-722, 2015.

ZIA, F.; ZIA, K. M.; ZUBER, M.; KAMAL, S.; ASLAM, N. Starch based polyurethanes: A critical review updating recent literature. *Carbohydr. Polym.*, v. 134, p. 784–798, 2015.

APÊNDICE A– Principais bandas de absorção FTIR dos filmes de WPU e WPU + fármacos

Tabela 10 – Comparação das principais bandas de absorção para os grupamentos identificados nos filmes de WPU e WPU+fármacos

Grupos	Bandas (cm ⁻¹)			
	WPU-7	WPU-17	WPU-25	WPU-38
N-H	3317	3318	3325	3331
C-H (metilênico)	2898-2969	2871-2970	2871-2970	2870-2969
C=O (uretânica e urêica)	1649-1700	1657-1701	1655-1701	1652-1705
C-N-H (urêico)	1544	1546	1542	1541
C-H	1461	1460	1459	1460
CH ₃ (metila)	1373	1373	1373	1374
C-O-C	1242	1242	1243	1242
C-O (uretânico e éter)	1099	1099	1099	1098

Grupos	Bandas (cm ⁻¹)			
	WPU-7+CTZ	WPU-17+CTZ	WPU-25+CTZ	WPU-38+CTZ
N-H	3329	3323	3336	3332
C-H (metilênico)	2898-2969	2871-2970	2870-2969	2870-2970
C=O (uretânica e urêica)	1657-1700	1649-1699	1650-1704	1652-1705
C-N-H (urêico)	1544	1545	1537-1544	1541
C-H	1460	1460	1460	1460
CH ₃ (metila)	1373	1373	1373	1374
C-O-C	1242	1243	1243	1242
C-O (uretânico e éter)	1100	1099	1099	1098

Grupos	Bandas (cm ⁻¹)			
	WPU-7+HDZ	WPU-17+HDZ	WPU-25+HDZ	WPU-38+HDZ
N-H	3324	3325	3332	3324
C-H (metilênico)	2871-2950	2870-2969	2870-2969	2870-2969
C=O (uretânica e urêica)	1650-1698	1658-1702	1653-1701	1658-1702
C-N-H (urêico)	1536-1544	1536	1542	1536
C-H	1460	1459	1459	1459
CH ₃ (metila)	1373	1373	1373	1373
C-O-C	1243	1242	1243	1242
C-O (uretânico e éter)	1091-1100	1099	1099	1099

Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE B - Percentual cumulativo de liberação dos fármacos

Tabela 12 – Percentual cumulativo de liberação do CTZ a partir dos filmes de WPU

Tempo (min)	% liberação cumulativa \pm SD			
	WPU-7+CTZ	WPU-17+CTZ	WPU-25+CTZ	WPU-38+CTZ
0	0	0	0	0
30	2,53 \pm 0,10	5,63 \pm 1,18	8,76 \pm 0,33	11,14 \pm 0,29
45	8,33 \pm 0,89	11,31 \pm 1,07	17,91 \pm 0,29	21,98 \pm 0,20
60	14,23 \pm 1,88	20,15 \pm 1,35	25,81 \pm 1,05	33,11 \pm 0,43
120	25,10 \pm 1,42	30,99 \pm 1,32	36,82 \pm 1,52	44,13 \pm 0,60
180	31,55 \pm 0,40	39,57 \pm 0,76	45,70 \pm 1,83	49,25 \pm 0,90
240	39,53 \pm 0,52	46,38 \pm 1,02	52,21 \pm 2,22	55,07 \pm 0,87
300	48,09 \pm 1,26	52,76 \pm 1,28	58,61 \pm 2,17	63,61 \pm 0,51
360	59,07 \pm 1,45	61,87 \pm 1,66	67,03 \pm 2,32	72,02 \pm 0,55
420	69,85 \pm 1,40	72,65 \pm 1,41	77,13 \pm 2,66	80,99 \pm 0,70
480	82,84 \pm 1,26	83,36 \pm 1,83	87,43 \pm 2,29	91,34 \pm 0,99

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 13 – Percentual cumulativo de liberação da HDZ a partir dos filmes de WPU

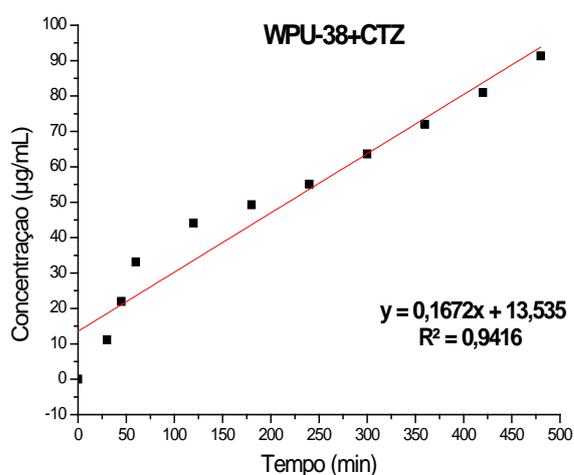
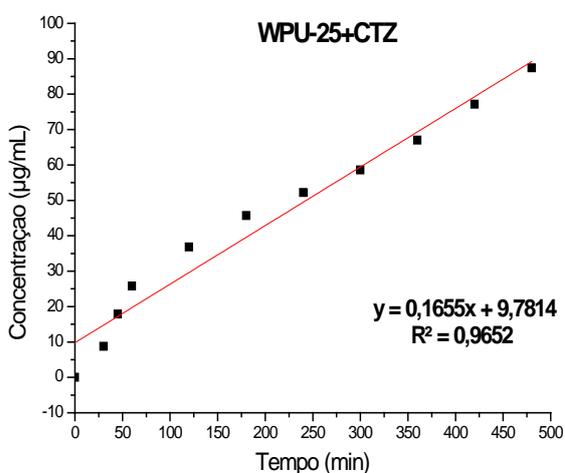
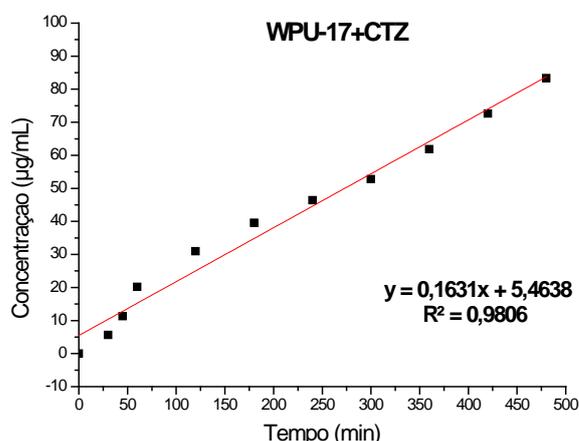
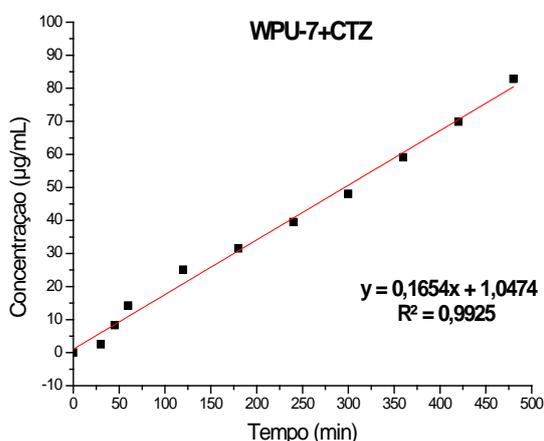
Tempo (min)	% liberação cumulativa \pm SD			
	WPU-7+HDZ	WPU-17+HDZ	WPU-25+HDZ	WPU-38+HDZ
0	0	0	0	0
30	3,70 \pm 0,55	4,99 \pm 0,50	7,03 \pm 0,39	8,59 \pm 0,48
45	9,00 \pm 0,32	11,71 \pm 0,40	13,45 \pm 0,65	18,42 \pm 0,29
60	16,05 \pm 0,11	20,36 \pm 0,93	21,82 \pm 0,71	28,28 \pm 0,32
120	24,91 \pm 0,57	29,18 \pm 1,09	31,75 \pm 0,77	38,66 \pm 0,57
180	29,82 \pm 0,98	36,10 \pm 1,17	41,36 \pm 0,34	46,61 \pm 0,93
240	36,75 \pm 1,09	43,21 \pm 0,85	51,09 \pm 0,93	56,58 \pm 1,19
300	46,09 \pm 1,74	52,47 \pm 0,46	60,85 \pm 0,18	65,55 \pm 0,91
360	56,94 \pm 1,49	61,63 \pm 0,63	70,21 \pm 0,76	74,50 \pm 1,13
420	68,08 \pm 1,43	72,48 \pm 0,43	79,77 \pm 1,09	84,00 \pm 1,89
480	82,10 \pm 0,74	85,27 \pm 1,01	92,15 \pm 1,12	96,18 \pm 2,22

Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE C-Aplicação de modelos cinéticos aos perfis de liberação do cetoconazol

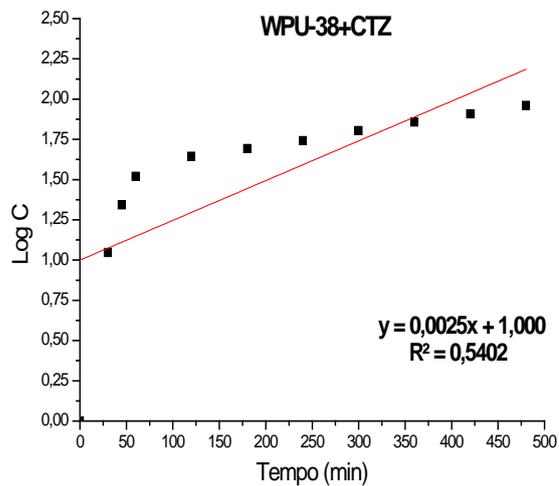
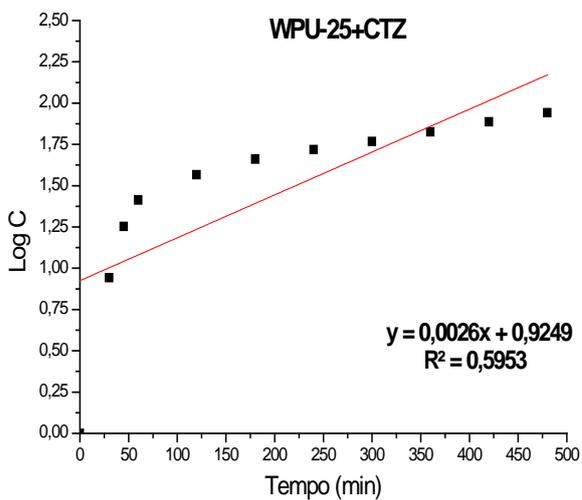
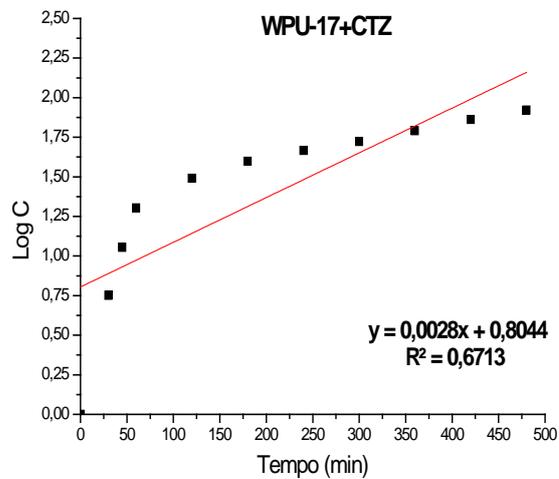
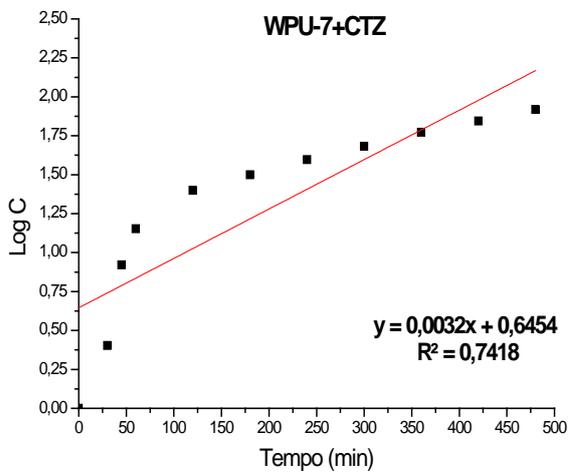
Foram aplicados aos perfis de liberação deste trabalho, os modelos cinéticos de ordem zero, de primeira ordem e o de Higuchi (pseudo-ordem zero), através da linearização das curvas de liberação dos dois fármacos deste estudo. A escolha do modelo que melhor se ajusta à cinética de liberação foi baseada nos maiores valores de coeficiente de correlação linear (R^2) obtido em cada análise da regressão linear.

1. Modelo de ordem zero



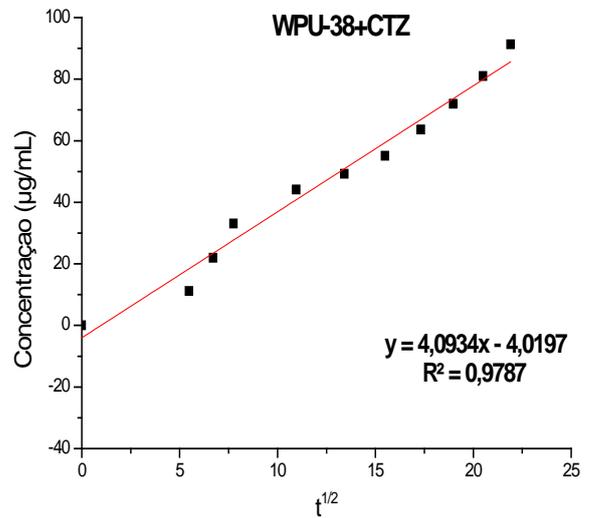
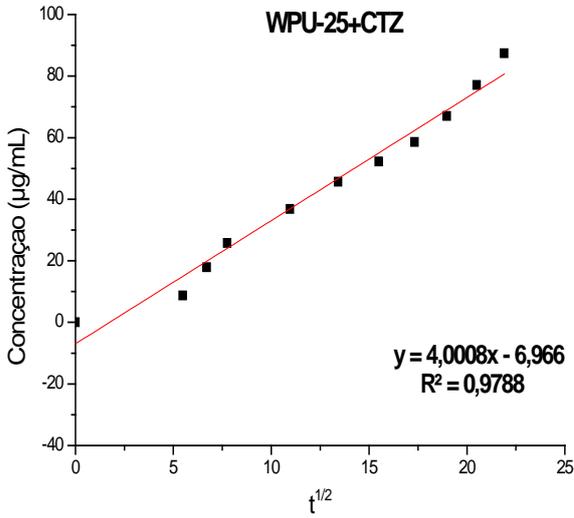
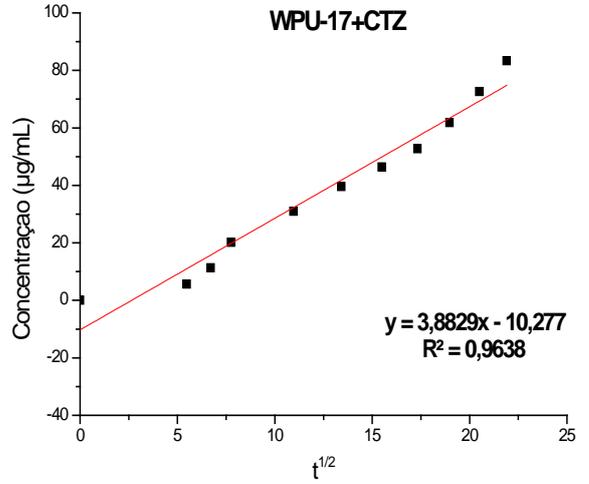
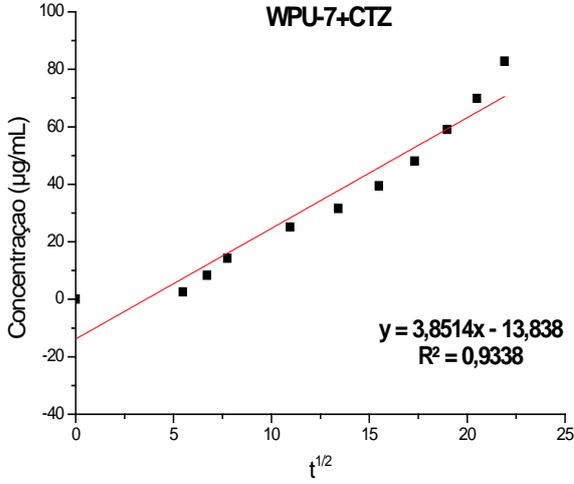
Fonte: O autor, 2017.

2. Modelo de primeira ordem



Fonte: O autor, 2017.

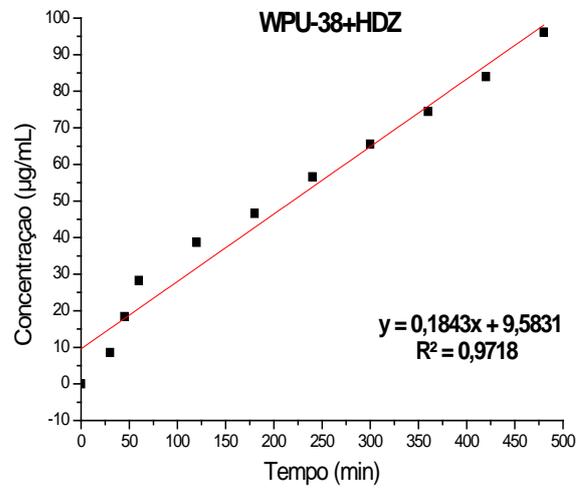
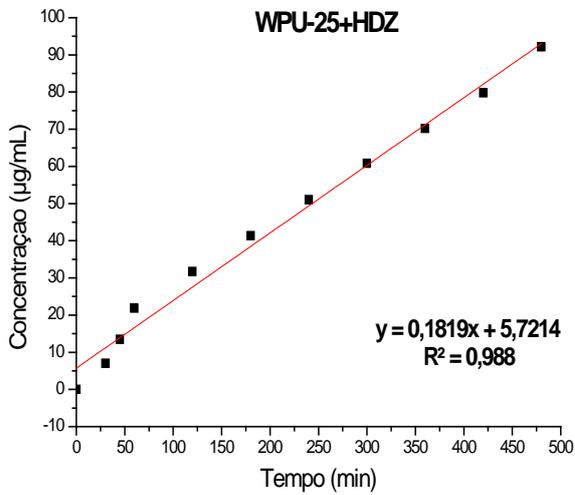
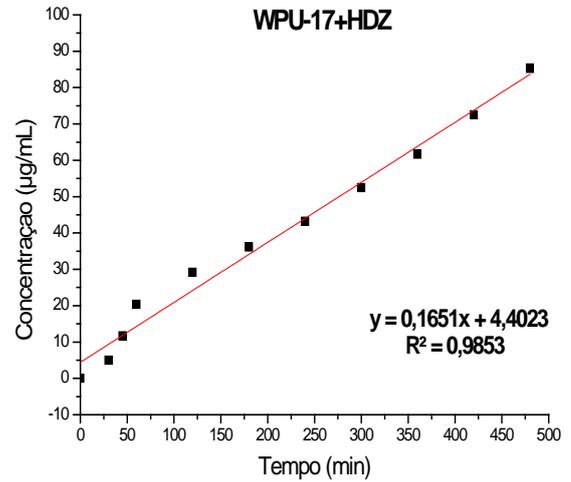
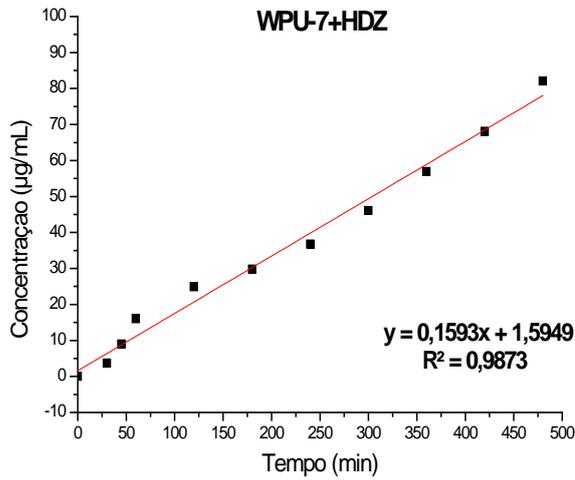
3. Modelo de Higuchi



Fonte: O autor, 2017.

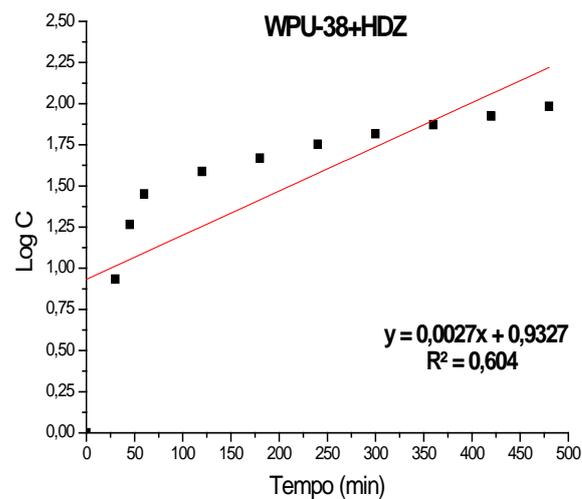
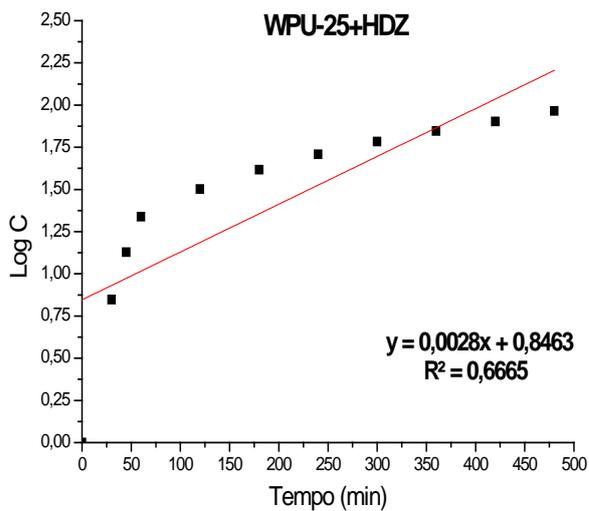
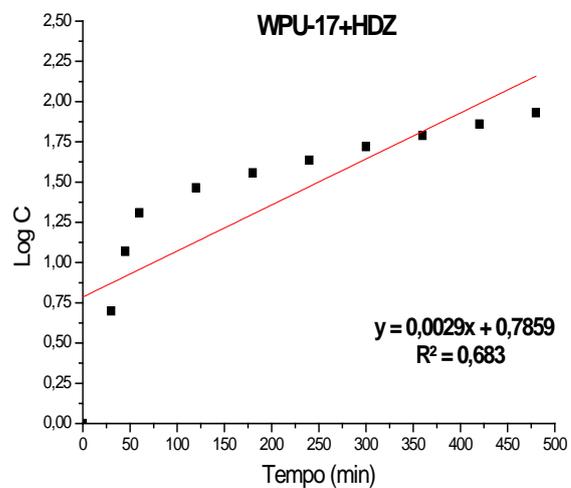
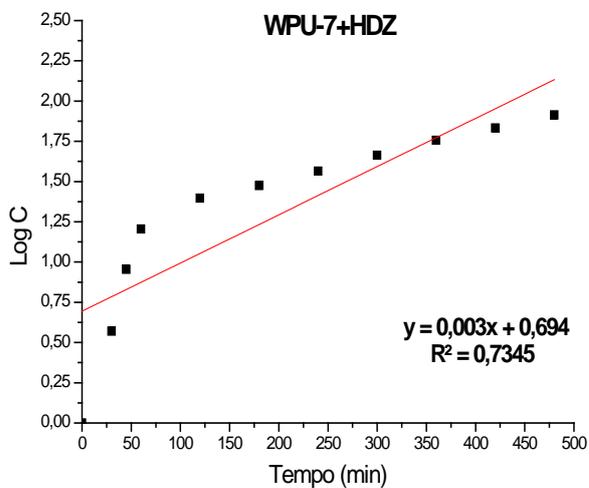
APÊNDICE D – Aplicação de modelos cinéticos aos perfis de liberação da hidroxizina

1. Modelo de ordem zero



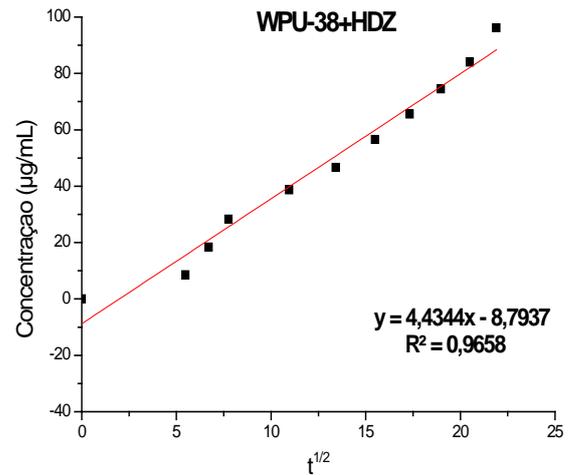
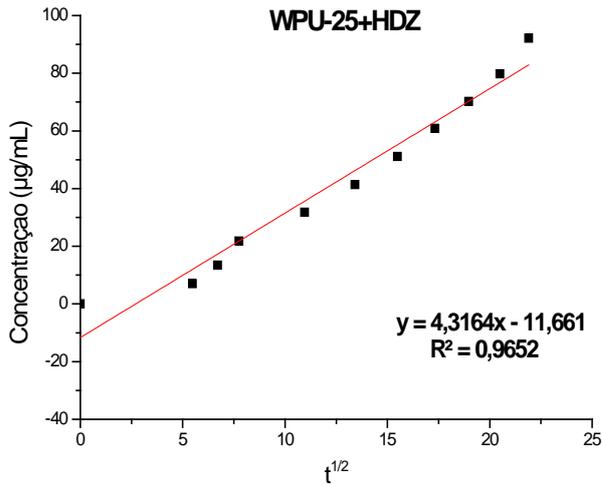
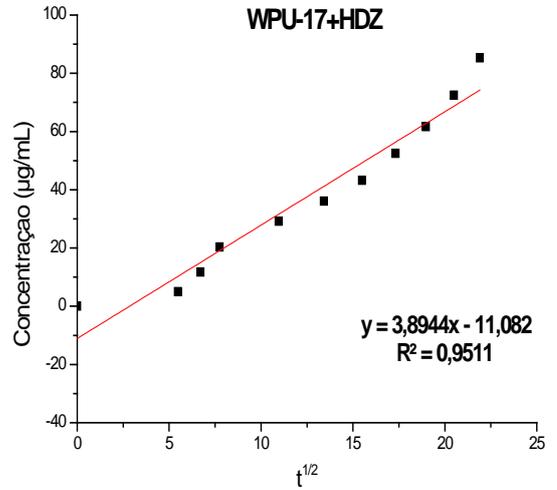
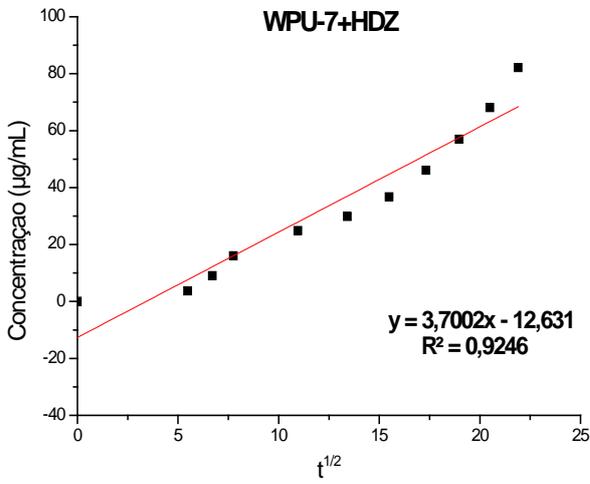
Fonte: O autor, 2017.

2. Modelo de primeira ordem



Fonte: O autor, 2017.

3. Modelo de Higuchi



Fonte: O autor, 2017.