



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

Italo Rennan Sousa Vieira

**Nanocompósitos à base de poli(uretano-ureia)s dispersos em água
e diferentes cargas inorgânicas para liberação transdérmica de
progesterona**

Rio de Janeiro

2021

Italo Rennan Sousa Vieira

Nanocompósitos à base de poli(uretano-ureia)s dispersos em água e diferentes cargas inorgânicas para liberação transdérmica de progesterona

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Polímeros.

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Cerqueira Delpech

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Ricci Júnior

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/Q

V658 Vieira, Italo Rennan Sousa.

Nanocompósitos à base de poli(uretano-ureia)s dispersos em água e diferentes cargas inorgânicas para liberação transdérmica de progesterona. – 2021.

202 f.

Orientadora: Marcia Cerqueira Delpech

Coorientador: Eduardo Ricci Júnior

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

1. Nanocompósitos (Materiais) – Teses. 2. Montmorilonita – Teses. 3. Soluções poliméricas – Teses. 4. Progesterona – Teses. I. Delpech, Marcia Cerqueira. II. Ricci Júnior, Eduardo. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. IV. Título.

CDU 678.744

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Italo Rennan Sousa Vieira

Assinatura

06/04/2021

Data

Italo Rennan Sousa Vieira

Nanocompósitos à base de poli(uretano-ureia)s dispersos em água e diferentes cargas inorgânicas para liberação transdérmica de progesterona

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Polímeros.

Aprovada em 11 de março de 2021.

Banca examinadora:

Marcia C Delpech

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

Eduardo Ricci Junior

Prof. Dr. Eduardo Ricci Júnior (Coorientador)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ana Maria Furtado de Sousa

Profa. Dra. Ana Maria Furtado de Sousa
Instituto de Química – UERJ

Ivana Lourenço de Mello Ferreira

Profa. Dra. Ivana Lourenço de Mello Ferreira
Instituto de Química – UERJ

Mariana S S B Monteiro

Profa. Dra. Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Cristal dos Santos C. Pinto

Dra. Cristal dos Santos Cerqueira Pinto
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, José Reinaldo Muniz Vieira e Vauna Maria Sousa Vieira, razões do meu viver, e à minha irmã, Áurea Crystina Sousa Vieira, por toda força e incentivo ao longo desta importante caminhada.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José Reinaldo Muniz Vieira e Vauna Maria Sousa Vieira, amor incondicional; e à minha irmã, Áurea Crystina Sousa Vieira, por todo amor, carinho, força e incentivo para concretização deste sonho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Marcia Cerqueira Delpech, pela amizade, orientação, paciência, e pelos conhecimentos e experiências compartilhadas durante toda a trajetória dos cursos de mestrado e de doutorado. Ensinaamentos que levarei para toda a vida.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Eduardo Ricci Júnior, por toda experiência adquirida nos últimos anos, deste os estágios de iniciação científica na graduação até os cursos de mestrado e de doutorado, e por toda parceria nos trabalhos científicos.

À Profa. Dra. Gisele dos Santos Miranda, pela colaboração nas fases iniciais de síntese e caracterização de poliuretanos. Agradeço aos ensinamentos adquiridos, os quais me fizeram caminhar com as próprias pernas.

À Dra. Stefania Nardecchia, atualmente pesquisadora na Universidade de Granada (Espanha), pela síntese e doação das amostras de óxido de grafeno reduzido (rGO) utilizadas nesta Tese, e parceria nas publicações científicas.

Ao Prof. Dr. Alexsandro Araujo da Silva, pela colaboração nas análises cromatográficas de quantificação do fármaco, realizadas na Central Analítica Fernanda Coutinho da UERJ.

À Profa. Dra. Zaida Maria Faria de Freitas, da Faculdade de Farmácia da UFRJ, pela obtenção das orelhas de porco e colaboração nos estudos de permeação *ex vivo*.

À Profa. Dra. Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro, da Faculdade de Farmácia da UFRJ, pela colaboração nas análises de caracterização dos filmes por difração de raios-X (XRD) e ressonância magnética nuclear (NMR), e ajuda na escrita e correção dos artigos desta Tese.

À aluna de iniciação científica e graduanda do curso de Engenharia Química da UERJ, Larissa de Fátima de Oliveira Costa, pela colaboração nos experimentos de síntese e caracterização das dispersões aquosas e nanocompósitos, e nos experimentos de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo*.

Aos doutorandos do PPGQ/UERJ, Daniele Rosendo de Lima, Elisson Brum Dutra da Rocha e Henrique Almeida Cunha, pela troca de experiências pessoais e profissional durante o curso de doutorado. Que possamos continuar a trilhar novos horizontes.

Aos professores do PPGQ/UERJ pelos valiosos ensinamentos nas disciplinas dos cursos de mestrado e de doutorado.

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

Se, a princípio, a ideia não é absurda, então não há esperança para ela.

Albert Einstein

RESUMO

Vieira, I. R. S. *Nanocompósitos à base de poli(uretano-ureia)s dispersos em água e diferentes cargas inorgânicas para liberação transdérmica de progesterona*. 2021. 202f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Dispersões aquosas de poli(uretano-ureia)s (WPUU) e seus nanocompósitos (NWPUU) à base de argila montmorilonita (MMT- Na^+) sódica, de natureza hidrofílica, óxido de grafeno reduzido (rGO) e híbridos MMT/rGO foram produzidos por rota de síntese verde, visando a obtenção de filmes biocompatíveis, aplicados como novos sistemas de liberação transdérmica de fármacos (TDDS). Os monômeros empregados foram: diisocianato de isoforona (IPDI), ácido dimetilolpropilônico (DMPA), poli(glicol propilênico) (homoPPG), copolímeros em bloco à base de poli(glicol etilênico-*b*-glicol propilênico) (PEG-*b*-PPG), com variação na proporção de segmentos à base de PEG (7% e 38%, em relação à massa molar do copolímero), e hidrazina, como extensor de cadeia. A proporção entre os segmentos flexíveis e rígidos foi mantida a mesma ($\text{NCO}/\text{OH}=2,3$) para todos os sistemas. O teor de nanocarga utilizado na preparação dos nanocompósitos foi de 0,5% para MMT ou rGO, e 0,25/0,25% para a mistura MMT/rGO, em relação à massa de prepolímero. A progesterona (P4), um hormônio da classe dos esteroides, foi escolhida como o fármaco modelo e incorporada nas dispersões aquosas para obtenção de filmes. As dispersões aquosas foram caracterizadas quanto ao teor de sólidos, pH, viscosidade aparente, e diâmetro hidrodinâmico médio (D_H) de partículas e índice de polidispersividade (PDI), por espalhamento de luz dinâmico (DLS). Os filmes produzidos a partir do vazamento das dispersões foram caracterizados por difração de raios-X (XRD), ressonância magnética nuclear (NMR) de baixo campo, utilizando o método de relaxometria nuclear, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TGA) e ensaios mecânicos. Os testes de liberação *in vitro*, usando membrana celulósica e os ensaios de permeação *ex vivo* e retenção cutânea, usando membrana biológica de pele de orelha de porco, foram efetuados a $37\pm0,5^\circ\text{C}$ em um sistema de células de difusão de *Franz*, utilizando uma solução de tampão fosfato-salino (PBS)/glicol propilênico (3:2, v/v) (pH 7,4) como solução receptora. Nos testes *in vitro*, o fármaco foi quantificado por espectroscopia na região do ultravioleta visível (UV-Vis) e, nos ensaios *ex vivo*, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os resultados mostraram que as dispersões aquosas pseudoplásticas com $D_H<200$ nm permaneceram estáveis por mais de doze meses. A formação de estruturas esfoliadas sugeriu a nanodispersão homogênea das camadas de silicato de MMT e nanofolhas de rGO na matriz polimérica. O sinergismo MMT/rGO sugeriram a segregação entre as fases. Ligações de hidrogênio formadas entre os grupamentos polares das nanocargas e os segmentos rígidos das cadeias poliuretânicas, influenciaram na estrutura e dinâmica molecular das cadeias poliméricas, bem como aumentaram a resistência térmica e mecânica dos materiais. Os filmes WPUU/P4 apresentaram maiores taxas e maiores velocidades de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo* do fármaco em relação às séries de nanocompósitos. Os filmes NWPUU/MMT, rGO e MMT/rGO, carregados com P4, demonstraram liberação sustentada do fármaco, a partir dos testes de permeação *ex vivo*, e baixa retenção do fármaco nos extratos cutâneos. Os resultados obtidos mostram que sistemas de NWPUU/MMT, rGO e MMT/rGO podem ser potencialmente aplicados como novos sistemas de liberação transdérmica de fármacos.

Palavras-chave: Nanocompósitos. Poli(uretano-ureia)s. Dispersões aquosas. Argila montmorilonita. Óxido de grafeno reduzido. Sistemas de liberação transdérmica de fármacos. Progesterona.

ABSTRACT

Vieira, I. R. S. *Waterborne poly(urethane-urea)s nanocomposites and different inorganic loads for transdermal progesterone release*. 2021. 202f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

In this work, waterborne poly(urethane-urea)s (WPUU) and respective nanocomposites (NWPUU) based on hydrophilic montmorillonite (MMT- Na^+) sodium clay, reduced graphene oxide (rGO) or MMT/rGO hybrids were produced by a green synthesis method, aiming at obtaining biocompatible films, applied as transdermal drug delivery systems (TDDS). The monomers used were isophorone diisocyanate (IPDI), dimethylolpropionic acid (DMPA), poly(propylene glycol) (homoPPG), copolymers based on poly(ethylene glycol-*block*-propylene glycol) (PEG-*b*-PPG), with different PEG-segments ratio (7% and 38%, in terms of copolymer molar mass), and hydrazine as a chain extender. The ratio between soft and hard segments was kept the same ($\text{NCO}/\text{OH}=2.3$) to all systems. The nanoload content for the preparation of nanocomposites was 0.5% for MMT or rGO, and 0.25/0.25% for the hybrid MMT/rGO, in relation to prepolymer mass. Progesterone (P4), a steroidal hormone, was used as model drug and incorporated into the aqueous dispersions to obtain cast films. Aqueous dispersions were characterized in terms of solids content, pH, apparent viscosity, average hydrodynamic diameter (D_H) particles and polydispersity index (PDI) by dynamic light scattering (DLS) measurements. The cast films were characterized by X-ray diffraction (XRD), low-field nuclear magnetic resonance (NMR) by nuclear relaxometry method, Fourier-Transform infrared spectrometry (FTIR), thermogravimetric analysis (TGA) and mechanical tests. *In vitro* release tests, using cellulosic membrane, and *ex vivo* permeation and retention assays, using biological membrane of pig ear skin, were performed at $37\pm0.5^\circ\text{C}$ in a Franz diffusion cell system, employing phosphate-buffered saline (PBS)/propylene glycol solution (3:2, v/v) (pH 7.4) as the receiving solution. The content of the released drug *in vitro* was determined by ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy, and, in the *ex vivo* assays, the permeated drug content was quantified by high performance liquid chromatography (HPLC). Pseudoplastic dispersions with $D_H<200$ nm were stable for more than twelve months. The formation of exfoliated structures suggested the homogeneous nanodispersion of MMT silicate layers and rGO nanosheets. MMT/rGO synergism and layer-to-layer interactions suggested segregation of phases. Hydrogen bonds between polar groups of nanoloads and rigid segments of polymer chains influenced the structure and molecular dynamics of the chains, as well as increasing the thermal and mechanical properties of materials. WPUU/P4 films showed high amount and higher *in vitro* release rates and *ex vivo* drug permeation in relation to the nanocomposite series. P4-loaded NWPUU (MMT, rGO and MMT/rGO) films exhibited sustained release of the drug in the *ex vivo* permeation tests, and low drug retention in skin extracts (epidermis and dermis). The results obtained show that NWPUU systems based on MMT, rGO and MMT/rGO particles can potentially be applied as new transdermal drug delivery systems.

Keywords: Nanocomposites. Poly(urethane-urea)s. Aqueous dispersions. Montmorillonite clay. Reduced graphene oxide. Transdermal drug delivery systems. Progesterone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Principais tendências de aplicações biomédicas dos PU.....	27
Figura 2 –	Representação esquemática das reações químicas envolvidas na formação de ligações uretânicas e ureicas em PU e PUU.....	28
Figura 3 –	Possíveis interações entre os segmentos rígidos e flexíveis em PU.....	29
Figura 4 –	Representação esquemática do processo de síntese de WPU e WPUU em massa.....	31
Figura 5 –	Representação esquemática de formação de partículas coloidais de PU.....	34
Figura 6 –	Liberação de cetoconazol a partir de filmes de WPUU.....	37
Figura 7 –	Algumas nanocargas utilizadas em nanocompósitos NWPU e NWPUU.....	39
Figura 8 –	Representação esquemática da estrutura da argila montmorilonita (MMT).....	41
Figura 9 –	Representação esquemática dos tipos de micro- e nanocompósitos formados a partir de interações entre cadeias poliméricas e silicatos em camadas.....	42
Figura 10 –	Representação esquemática do processo de oxidação do grafeno para formação de GO, seguida da redução para formação de rGO.....	45
Figura 11 –	Corte histológico das camadas da pele.....	50
Figura 12 –	Transporte de fármacos através da pele.....	52
Figura 13 –	Mecanismo liberação de fármacos a partir de adesivo transdérmico.....	54
Figura 14 –	Principais formas de sistemas TDDS.....	55
Figura 15 –	Representação de uma célula de difusão vertical do tipo <i>Franz</i> ..	58
Figura 16 –	Biossíntese de progesterona a partir da pregnenolona.....	62
Figura 17 –	Fluxograma do procedimento experimental.....	67
Figura 18 –	Parâmetros reacionais avaliados.....	70
Figura 19 –	Representação esquemática do procedimento de síntese de	

	WPUU.....	72
Figura 20 –	Representação esquemática das reações químicas envolvidas no processo de síntese das dispersões aquosas de WPUU.....	73
Figura 21 –	Imagem das nanocargas.....	75
Figura 22 –	Dispersão de rGO na mistura de polióis antes da síntese.....	78
Figura 23 –	Representação esquemática do procedimento de síntese dos NWPUU.....	79
Figura 24 –	Métodos e técnicas de caracterização das amostras.....	81
Figura 25 –	Sistema de células de difusão de <i>Franz</i>	92
Figura 26 –	Remoção de vasos sanguíneos e tecido adiposo da pele de orelha de porco.....	96
Figura 27 –	Amostras de pele suína após ensaio de permeação <i>ex vivo</i> . Detalhe da área de difusão (1,54 cm ²) usada para extração do fármaco no ensaio de retenção.....	97
Figura 28 –	Aspecto visual das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU....	102
Figura 29 –	Curvas de distribuição de diâmetros das partículas de WPUU e NWPUU, em diferentes tempos de armazenamento a temperatura ambiente.....	107
Figura 30 –	Curvas de viscosidade aparente das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU.....	110
Figura 31 –	Aspecto visual dos filmes após secagem.....	111
Figura 32 –	Padrões XRD das partículas de MMT e rGO.....	113
Figura 33 –	Padrões XRD dos filmes de WPUU e NWPUU.....	116
Figura 34 –	Padrão XRD da P4.....	117
Figura 35 –	Padrões XRD dos filmes WPUU e NWPUU carregados com P4.....	118
Figura 36 –	Curvas de distribuição dos domínios T ₁ H para os filmes de WPUU e NWPUU.....	120
Figura 37 –	Curvas de distribuição dos domínios T ₁ H para os filmes de WPUU e NWPUU contendo P4, e respectivos filmes sem fármaco.....	124
Figura 38 –	Espectro de absorção FTIR da argila MMT-Na ⁺ e rGO.....	126
Figura 39 –	Espectros de absorção FTIR dos filmes de WPUU e NWPUU....	127

Figura 40 –	Representação das bandas N-H e C=O (uretânica e ureica) em ligações de hidrogênio e grupos livres.....	129
Figura 41 –	Deconvolução espectral das bandas de absorção N-H e C=O....	131
Figura 42 –	Representação esquemática das interações por ligações de hidrogênio entre as cadeias de WPUU e partículas de MMT e/ou rGO.....	134
Figura 43 –	Representação esquemática das interações por ligações de hidrogênio entre as partículas de argila e segmentos rígidos de WPU.....	136
Figura 44 –	Espectro de absorção FTIR de P4.....	137
Figura 45 –	Espectros de absorção FTIR dos filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4.....	138
Figura 46 –	Esquema dos mecanismos de reação de decomposição térmica em PU.....	140
Figura 47 –	Curvas de TG e de DTG dos filmes da série 7.....	143
Figura 48 –	Curvas de TG e de DTG dos filmes da série 38.....	143
Figura 49 –	Curvas de TG e de DTG de P4.....	196
Figura 50 –	Curvas de TG dos filmes da série 7 contendo ou não P4.....	197
Figura 51 –	Curvas de DTG dos filmes da série 7 contendo ou não P4.....	198
Figura 52 –	Curvas de TG dos filmes da série 38 contendo ou não P4.....	199
Figura 53 –	Curvas de DTG dos filmes da série 38 contendo ou não P4.....	200
Figura 54 –	Curvas de tensão <i>versus</i> deformação dos filmes obtidas por ensaios de tração.....	147
Figura 55 –	Curvas padrão de P4 e detalhe do espectro UV-Vis com o máximo de absorção do fármaco.....	150
Figura 56 –	Perfis de liberação cumulativa de P4 a partir dos filmes de WPUU e NWPUU.....	153
Figura 57 –	Representação esquemática do efeito barreira de partículas de MMT e rGO na liberação de P4.....	155
Figura 58 –	Cromatograma da solução padrão de P4 a 10,0 µg.mL ⁻¹	157
Figura 59 –	Cromatogramas das substâncias interferentes para avaliação da seletividade e especificidade do método analítico.....	157
Figura 60 –	Pico cromatográfico do metanol.....	159

Figura 61 –	Curvas padrão de P4 obtidas em diferentes dias.....	160
Figura 62 –	Quantidade de P4 permeada através de membrana biológica de pele de orelha suína.....	162
Figura 63 –	Extrapolação da curva de permeação do filme S7/P4 para determinação do fluxo no estado estacionário (J_{ss}) e <i>lag-time</i> (t_{lag}).....	166
Figura 64 –	Quantidade de P4 retida nas camadas da pele.....	169

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Monômeros mais usados na síntese de WPU e WPUU.....	32
Tabela 2 –	Alguns adesivos transdérmicos comerciais.....	56
Tabela 3 –	Exemplos de alguns polímeros utilizados atualmente na produção de adesivos transdérmicos (TDDS).....	59
Tabela 4 –	Propriedades físico-químicas da progesterona.....	62
Tabela 5 –	Sigla das dispersões aquosas e teor de nanocargas em nanocompósitos.....	69
Tabela 6 –	Dados utilizados na síntese referentes à massa molar e ao equivalente grama de cada monômero e reagente.....	71
Tabela 7 –	Proporção em massa (g) dos monômeros e reagentes utilizados na síntese.....	71
Tabela 8 –	Testes de solubilidade de P4 (40 mg/50 mL) em diferentes soluções.....	89
Tabela 9 –	Valores de sólidos totais e pH das dispersões aquosas.....	103
Tabela 10 –	Valores médios de diâmetro hidrodinâmico (D_H) de partículas, obtidos pela relação Stokes–Einstein e índice de polidispersividade (PDI), obtidos 48 h após a síntese [T(0)], para as dispersões aquosas de WPUU e NWPUU.....	105
Tabela 11 –	Valores de n e k das dispersões aquosas, obtidos pela lei de potências (modelo Ostwald-Dewael), 48h após a síntese [T(0)].....	109
Tabela 12 –	Valores de tempos de relaxação spin-rede (T_1H) dos núcleos de hidrogênio para os filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4, determinados por NMR de baixo campo.....	121
Tabela 13 –	Principais bandas de absorção FTIR para os grupamentos identificados nos filmes WPUU e NWPUU.....	128
Tabela 14 –	Razão entre a área da banda N-H em ligações de hidrogênio (A_{HNH})/ N-H livre de ligações de hidrogênio (A_{FNH}) e razão entre a área da banda C=O em ligações de hidrogênio (A_{HCO})/ C=O livre de ligações de hidrogênio (A_{FCO}).....	132

Tabela 15 –	Bandas de absorção FTIR obtidas após deconvolução espectral dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 7, carregados ou não com P4.....	194
Tabela 16 –	Bandas de absorção FTIR obtidas após deconvolução espectral dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 38, carregados ou não com P4.....	195
Tabela 17 –	Dados obtidos das curvas de TGA e DTG das amostras.....	141
Tabela 18 –	Propriedades mecânicas dos filmes de WPUU e NWPUU.....	147
Tabela 19 –	Percentual médio do conteúdo de P4 carregado nos filmes de WPUU e NWPUU.....	151
Tabela 20 –	Percentual cumulativo de P4 liberada a partir dos filmes de WPUU e NWPUU (série 7) em membrana sintética.....	201
Tabela 21 –	Percentual cumulativo de P4 liberada a partir dos filmes de WPUU e NWPUU (série 38) em membrana sintética.....	201
Tabela 22 –	Resultados dos parâmetros avaliados na padronização da metodologia analítica.....	161
Tabela 23 –	Quantidade cumulativa de P4 permeada através de pele suína a partir de filmes de WPUU e NWPUU (série 7).....	202
Tabela 24 –	Quantidade cumulativa de P4 permeada através da pele de orelha suína a partir de filmes de WPUU e NWPUU.....	202
Tabela 25 -	Valores de coeficiente de correlação (R^2) para os diferentes modelos cinéticos do estudo de permeação <i>ex vivo</i>	165
Tabela 26 -	Parâmetros cinéticos de permeação <i>ex vivo</i> de P4 através de membrana biológica de pele de orelha suína, seguindo o modelo de ordem zero.....	167
Tabela 27 -	Resumo dos principais resultados apresentados na Tese.....	171

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	análise de variância
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
ATR	refletância total atenuada
COO ⁻	grupos carboxílicos
CNT	nanotubos de carbono
BDI	1,4 – diisocianato de butano
BD	1,4 – butanodiol
DBTDL	Dibutildilaurato
DDS	<i>drug delivery system</i>
DMPA	ácido dimetilolpropiônico
DTG	curva de derivada de perda de massa
EDA	Etilenodiamina
EG	glicol etilênico
E _{eq}	equivalente-grama
FTIR	espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
GO	óxido de grafeno
H ₁₂ MDI	4,4'- diisocianato de díciclo-hexilmetano
HD	1,6 – hexanodiol
HDI	diisocianato de hexametileno
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
HPMC	hidroxipropil metilcelulose
HUVEC	células endoteliais de veia umbilical humana
HYD	Hidrazina
IC ₅₀	metade da concentração inibitória máxima
IPDI	diisocianato de isoforona
KTZ	Cetoconazol
LDI	diisocianato de éster etílico de L-lisina
LTL	interações camada-a-camada
MeOH:H ₂ O	proporção entre metanol e água
MDI	di(<i>p</i> -fenil-isocianato) de metileno
	massa molar numérica média
MMT	argila montmorilonita
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina
NCO/OH	razão entre o número de equivalentes-grama de grupamentos isocianato e hidroxila
NHFB	linhagens de células de fibroblastos humanos
NMR	ressonância magnética nuclear
NWPU	nanocompósitos de poliuretanos dispersos em água
NWPUU	nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s dispersos em água
NWPUU/MMT	nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s aquosos e argila montmorilonita

NWPUU/rGO	nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s aquosos e óxido de grafeno reduzido
NWPUU/MMT/rGO	nanocompósitos híbridos de poli(uretano-ureia)s aquosos, argila montmorilonita e óxido de grafeno reduzido
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>
PCL	poli(ϵ -caprolactona)
PDI	índice de polidispersividade
PE	Polietileno
PEA	poli(adipato de etileno)
PEG	poli(glicol etilênico)
PEG- <i>b</i> -PPG	copolímero em bloco à base de poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico)
PEO	poli(óxido de etileno)
PEO- <i>b</i> -PPO- <i>b</i> -PEO	copolímero tribloco à base de poli(óxido de etileno) e poli(óxido de propileno)
PLA	poli(ácido láctico)
PLGA	copolímero de poli(ácido láctico- <i>b</i> -ácido glicólico)
PPG	poli(glicol propilênico)
PPO	poli(óxido de propileno)
PUU	poli(uretano-ureia)s
PU	Poliuretano
PVA	poli(álcool vinílico)
PVDF	poli(fluoreto de vinilideno)
PVP	poli(vinil pirrolidona)
rGO	óxido de grafeno reduzido
R ²	coeficiente de correlação
SC	estrato córneo
SD	desvio padrão
TDI	diisocianato de tolileno
TEA	Trietilamina
TDDS	<i>transdermal drug delivery systems</i>
TGA	Termogravimetria
T _{máx}	temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima
T _{onset}	temperatura inicial de degradação
T ₁ H	tempo de relaxação spin-rede dos núcleos de hidrogênio
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
UV-Vis	espectroscopia na região do ultravioleta visível
VOC	compostos orgânicos voláteis
XPS	espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X
XRD	difração de raios-X
WH	madeira auto-hidrolisada
WPU	poliuretanos dispersos em água
WPUU	poli(uretano-ureia)s dispersos em água

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	22
1	OBJETIVOS.....	25
1.1	Objetivo geral.....	25
1.2	Objetivos específicos.....	25
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
2.1	Dispersões aquosas de poliuretanos (WPU) e poli(uretano-ureia)s (WPUU).....	26
2.2	Nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s dispersos em água (NWPUU).....	38
2.2.1	<u>Nanocompósitos de NWPUU/argila montmorilonita (MMT).....</u>	39
2.2.2	<u>Nanocompósitos de NWPUU/ óxido de grafeno reduzido (rGO)...</u>	44
2.2.3	<u>Nanocompósitos de híbridos.....</u>	48
2.3	Sistemas de liberação transdérmica.....	49
2.3.1	<u>Transporte de fármacos através da pele.....</u>	49
2.3.2	<u>Sistemas de liberação transdérmica de fármacos (TDDS).....</u>	53
2.3.3	<u>Estudos de permeação e retenção cutânea <i>ex vivo</i>.....</u>	57
2.4	Progesterona (P4) – fármaco modelo.....	61
3	METODOLOGIA.....	64
3.1	Materiais.....	64
3.2	Métodos.....	67
3.2.1	<u>Síntese das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU.....</u>	68
3.2.1.1	Formulações estudadas.....	69
3.2.1.2	Parâmetros reacionais avaliados.....	70
3.2.1.3	Relação estequiométrica de monômeros e reagentes nas reações.....	70
3.2.1.4	Etapas da síntese.....	72
3.2.1.4.1	Síntese do prepolímero e neutralização dos grupos carboxílicos..	74
3.2.1.4.2	Dispersão aquosa e extensão de cadeia.....	74
3.2.2	<u>Síntese dos nanocompósitos de NWPUU.....</u>	75
3.2.2.1	Teor de nanocargas.....	75

3.2.2.2	Obtenção das amostras de óxido de grafeno reduzido (rGO).....	76
3.2.2.3	Delaminação e dispersão das nanocargas.....	77
3.2.2.3.1	Argila MMT-Na ⁺	77
3.2.2.3.2	Óxido de grafeno reduzido (rGO).....	77
3.2.2.4	Etapas da síntese dos nanocompósitos de NWPUU.....	78
3.2.3	<u>Incorporação de progesterona (P4) nas dispersões aquosas</u>	79
3.2.4	<u>Preparação de filmes a partir das dispersões aquosas</u>	80
3.2.5	<u>Caracterização</u>	80
3.2.5.1	Caracterização das dispersões aquosas.....	81
3.2.5.1.1	Teor de sólidos totais.....	81
3.2.5.1.2	Determinação do pH.....	82
3.2.5.1.3	Diâmetro hidrodinâmico médio(D _H) de partículas e índice de polidispersividade (PDI).....	82
3.2.5.1.4.	Estudo reológico – viscosidade aparente.....	83
3.2.5.2	Caracterização dos filmes, nanocargas e fármaco.....	84
3.2.5.2.1	Difração de raios-X (XRD).....	84
3.2.5.2.2	Ressonância magnética nuclear (NMR) de baixo campo.....	85
3.2.5.2.2.1	Método de relaxação spin-rede (T ₁ H).....	85
3.2.5.2.4	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	86
3.2.5.2.5	Análise termogravimétrica (TGA).....	87
3.2.5.2.6	Ensaio mecânicos - resistência à tração.....	88
3.2.6	<u>Estudos de liberação <i>in vitro</i></u>	88
3.2.6.1	Testes de solubilidade da progesterona e condições <i>sink</i>	88
3.2.6.3	Identificação espectral por UV-Vis.....	90
3.2.6.4	Curvas padrão.....	90
3.2.6.5	Uniformidade do conteúdo de P4.....	90
3.2.6.5	Ensaio de liberação <i>in vitro</i>	91
3.2.7	<u>Estudos de permeação e retenção cutânea <i>ex vivo</i></u>	93
3.2.7.1	Padronização da metodologia analítica.....	93
3.2.7.1.1	Preparo da solução padrão.....	93
3.2.7.1.2	Especificidade e seletividade.....	94
3.2.7.1.3	Linearidade.....	94

3.2.7.1.4	Limite de detecção e limite de quantificação.....	95
3.2.7.2	Obtenção das orelhas de porco.....	95
3.2.7.3	Ensaio de permeação e retenção cutânea <i>ex vivo</i>	96
3.2.8	<u>Aplicação de modelos cinéticos</u>	97
3.2.8.1	Ordem zero.....	98
3.2.8.2	Primeira ordem.....	98
3.2.8.3	Higuchi.....	99
3.2.9	<u>Análise estatística</u>	100
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	101
4.1	Síntese e caracterização das dispersões aquosas de WPUU e NWPU	101
4.1.1	<u>Aspecto e estabilidade ao armazenamento</u>	101
4.1.2	<u>Caracterização</u>	102
4.1.2.1	Caracterização das dispersões aquosas.....	102
4.1.2.1.1	Teor de sólidos totais e determinação do pH.....	102
4.1.2.1.2	Diâmetro hidrodinâmico médio (D_H) de partículas e índice de polidispersividade (PDI).....	103
4.1.2.1.3	Estudo reológico das dispersões aquosas.....	108
4.1.2.2	Caracterização dos filmes obtidos por vazamento das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU.....	111
4.1.2.2.1	Aspecto visual dos filmes após secagem.....	111
4.1.2.2.2	Difração de raios-X (XRD).....	113
4.1.2.2.3	Ressonância magnética nuclear (NMR) de baixo campo.....	119
4.1.2.2.3.1	Método de relaxação spin-rede (T_1H).....	119
4.1.2.2.4	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	125
4.1.2.2.5	Análise termogravimétrica (TGA).....	139
4.1.2.2.6	Ensaio mecânicos – resistência à tração.....	146
4.2	Estudos de liberação <i>in vitro</i> de progesterona a partir dos filmes	149
4.2.1	<u>Solubilidade da progesterona e escolha do meio receptor</u>	149
4.2.2	<u>Curvas padrão e identificação por UV-Vis</u>	150
4.2.3	<u>Uniformidade do conteúdo de progesterona</u>	151

4.2.4	<u>Ensaio de liberação <i>in vitro</i></u>	152
4.3	Estudos de permeação e retenção cutânea <i>ex vivo</i> de progesterona a partir dos filmes	156
4.3.1	<u>Padronização da metodologia analítica</u>	156
4.3.1.1	Especificidade e seletividade.....	156
4.3.1.2	Linearidade, limite de detecção e limite de quantificação.....	159
4.3.2	<u>Ensaio de permeação <i>ex vivo</i></u>	161
4.3.3	<u>Retenção cutânea <i>ex vivo</i></u>	168
4.4	Resumo dos principais resultados	170
	CONCLUSÃO	173
	REFERÊNCIAS	176
	APÊNDICE A – Principais bandas de absorção FTIR dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 7, carregados ou não com P4.....	194
	APÊNDICE B – Principais bandas de absorção FTIR dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 38, carregados ou não com P4.....	195
	APÊNDICE C – Curvas de TG e DTG de P4 e filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4.....	196
	APÊNDICE D – Percentual cumulativo de liberação <i>in vitro</i> de P4 através de membrana sintética.....	201
	APÊNDICE E – Quantidade cumulativa de P4 permeada através de membrana biológica.....	202

Partes dos resultados desta Tese foram publicados nos seguintes periódicos:

▪ ***Journal of Polymers and the Environment***

Journal of Polymers and the Environment (2020) 28:74–90
<https://doi.org/10.1007/s10924-019-01584-y>

ORIGINAL PAPER

Waterborne Poly(urethane-urea)s Nanocomposites Reinforced with Clay, Reduced Graphene Oxide and Respective Hybrids: Synthesis, Stability and Structural Characterization

Italo Rennan Sousa Vieira¹ · Larissa de Fátima de Oliveira Costa¹ · Gisele dos Santos Miranda² · Stefania Nardecchia³ · Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro⁴ · Eduardo Ricci-Júnior⁴ · Marcia Cerqueira Delpech¹ 

✉ Marcia Cerqueira Delpech
mcd@uerj.br

¹ Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IQ/UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ 20550-900, Brazil

² Colégio Universitário Geraldo Reis da Universidade Federal Fluminense (COLUNI/UFF), Rua Alexandre Moura, 8, São Domingos, Niterói, RJ 24210-200, Brazil

³ Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO), Rua Marquês de São Vicente 225, Gávea, Rio de Janeiro, RJ 22451-900, Brazil

⁴ Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (FF/UFRJ), Avenida Carlos Chagas Filho s/n CCS, Farmácia Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro 21941-590, RJ, Brazil



▪ ***Journal of Drug Delivery Science and Technology***

Journal of Drug Delivery Science and Technology 60 (2020) 101873



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Drug Delivery Science and Technology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jddst



Transdermal progesterone delivery study from waterborne poly(urethane-urea)s nanocomposites films based on montmorillonite clay and reduced graphene oxide

Italo Rennan Sousa Vieira^{a,*}, Larissa de Fátima de Oliveira Costa^a, Gisele dos Santos Miranda^b, Alexandro Araujo da Silva^a, Stefania Nardecchia^c, Mariana Sato de Souza de Bustamante Monteiro^d, Zaida Maria Faria de Freitas^d, Marcia Cerqueira Delpech^a, Eduardo Ricci-Júnior^d

^a Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IQ/UERJ), Rua São Francisco Xavier, 524, Maracanã, Rio de Janeiro, 20550-900, RJ, Brazil

^b Colégio Universitário Geraldo Reis da Universidade Federal Fluminense (COLUNI/UFF), Rua Alexandre Moura, 8, São Domingos, Niterói, 24210-200, RJ, Brazil

^c Departamento de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO), Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea, Rio de Janeiro, 22451-900, RJ, Brazil

^d Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (FF/UFRJ), Avenida Carlos Chagas Filho s/n CCS, Farmácia Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, 21941-590, RJ, Brazil

INTRODUÇÃO

A síntese verde de poliuretanos (WPU) e poli(uretano-ureia)s (WPUU) obtidos como dispersões aquosas tem sido uma alternativa promissora para a produção de materiais eco-eficientes, possibilitando uma diversificada gama de propriedades e aplicações (FUENSANTA et al., 2020; HERRÁN et al., 2021; VIEIRA et al., 2019). Atualmente, esses materiais têm sido foco de grande interesse nas áreas biomédica e farmacêutica que, dependendo da escolha dos monômeros, mostram-se biocompatíveis com sistemas biológicos, como sangue, órgãos e tecidos do organismo (FENG et al., 2020; SHOAIB et al., 2018).

A flexibilidade na escolha e disposição de monômeros tornam esses materiais muito versáteis para aplicação como biomaterial (materiais naturais ou sintéticos que interagem com o organismo) (HERRÁN et al., 2021). Dentre as principais aplicações atuais, destacam-se os implantes biodegradáveis (YIN et al., 2020), filmes antibacterianos (HOU et al., 2020), e os sistemas aplicados na liberação controlada de fármacos (*drug delivery system*) (DDS) (BAHADUR et al., 2018; VIEIRA et al., 2019). Além disso, os materiais uretânicos podem ser aplicados em engenharia de tecidos, bioimpressão de tecidos artificiais em três dimensões (3D) e regeneração óssea (CHOCARRO-WRONA et al., 2020; LI et al., 2020).

Avanços recentes em WPU e WPUU são o desenvolvimento de sistemas DDS, aplicados principalmente na forma de micro- e nanopartículas (WEN et al., 2019), hidrogéis (KAMACI; KAMACI, 2020) e filmes (VIEIRA et al., 2019; 2020a; 2020b). Ultimamente, os filmes de WPUU têm sido investigados para a liberação de vários medicamentos, como fármacos anticâncer (BAHADUR et al., 2018; SHOAIB et al., 2018), anti-inflamatórios (PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2011), antibiótico (SHOAIB et al., 2018) e antifúngico (VIEIRA et al., 2019).

Estudos têm relatado que algumas mudanças na formulação, como adição de aditivos, composição de monômeros, massa molar do polímero, razão entre os segmentos rígidos e flexíveis, ou a incorporação de partículas orgânico-inorgânicas, podem modificar a cinética de liberação de fármacos (BAHADUR et al., 2018; SILVA et al., 2011; VIEIRA et al., 2019). A dispersão e distribuição de nanomateriais em matrizes poliméricas podem ser capazes de controlar a taxa de liberação de fármacos, por meio de diferentes interações fármaco-polímero, nanopartícula-

polímero ou efeito barreira das partículas na matriz polimérica (PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2011; VIEIRA et al., 2020b).

A incorporação de materiais inorgânicos nanoestruturados em sistemas WPU e WPUU produz nanocompósitos (NWPU e NWPUU, respectivamente) reforçados, que são amplamente utilizados como dispositivos biomédicos (HUANG et al., 2017; SILVA et al., 2011; VIEIRA et al., 2020b). Atualmente, as nanocargas mais utilizadas na preparação de NWPUU são materiais lamelares, como as argilas de montmorilonita (MMT) (MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2020a), e nanomateriais à base de carbono, incluindo o óxido de grafeno (GO) (LARRAZA et al., 2020; WAN; CHEN, 2018), óxido de grafeno reduzido (rGO) (VIEIRA et al., 2020a; ZHANG et al., 2018b) e nanotubos de carbono (CNT) (ZADEH et al., 2021). Esses nanomateriais têm sido utilizados em aplicações biomédicas, pois a maioria das nanocargas são bioinertes, apresentando-se quimicamente estáveis e pouco suscetíveis a causar reações adversas no organismo; e biocompatíveis, que não promovem efeito danoso sobre os tecidos biológicos (JAVOID et al., 2018; SILVA et al., 2009b; 2013; WANG et al., 2018a).

Sistemas DDS à base de nanocompósitos de poliuretano/MMT mostram que o fármaco pode ser encapsulado na camada intermediária da argila através do processo de intercalação por troca iônica, formando materiais híbridos. Neste caso, as nanopartículas de argila funcionam como barreira física, controlando a taxa e a velocidade de liberação do fármaco, em muitas vezes por períodos longos, podendo ser potencialmente utilizada em sistemas de liberação prolongada (SILVA et al., 2011). Além disso, o processo de difusão do fármaco a partir da matriz polimérica também pode ser influenciado pelas interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio, formadas entre grupamentos hidrofílicos presentes na estrutura da argila com os diferentes segmentos das cadeias poliuretânicas (PINTO et al., 2011).

Uma alternativa para o desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada são os filmes aplicados como adesivos transdérmicos (*transdermal drug delivery systems*) (TDDS) (AHMED; EL-SAY, 2016). Os sistemas terapêuticos transdérmicos de ação sistêmica são formas farmacêuticas que possibilitam a liberação e permeação de uma ou mais substâncias ativas através da pele (AHMED; EL-SAY, 2016; JASSIM et al., 2018). Dessa forma, esses materiais devem ser biocompatíveis, não apresentar nenhum grau de toxicidade *in vivo* e serem eficientes na liberação do fármaco (JASSIM et al., 2018).

Adesivos transdérmicos contendo diferentes hormônios esteroides, como estradiol, progesterona e testosterona, são sistemas mundialmente aceitos e largamente utilizados em terapias de reposição hormonal (HRT). Esses sistemas possuem diversas vantagens em relação aos métodos de terapias convencionais, como absorção adequada e níveis plasmáticos controlados do fármaco, e evitam o efeito de primeira passagem hepática e o ambiente hostil do trato gastrointestinal, dentre outras vantagens (CHORILLI et al., 2007; KATHE; KATHPALIA, 2017; JASSIM et al., 2018).

A maioria dos sistemas TDDS na literatura científica é sintetizada na presença de solventes orgânicos, o que representa alto custo com equipamentos e reagentes, longo tempo de produção e, possivelmente, podem ocasionar algum grau de toxicidade *in vivo*. Dessa forma, a utilização de dispersões aquosas de WPUU e NWPUU torna-se uma alternativa ambientalmente amigável e em termos de biocompatibilidade para a produção de matrizes poliméricas aplicadas como sistemas TDDS.

Com base em trabalhos anteriores, alguns sistemas já utilizaram os WPU e WPUU como material aplicado na liberação controlada de fármacos. Porém, nenhum estudo atual relatou sistemas de NWPUU à base de argila hidrofílica de MMT, rGO e híbridos MMT/rGO na área biomédica, utilizando: segmentos hidrofílicos à base de copolímeros em bloco de poli(glicol etilênico-*b*-glicol propilênico) (PEG-*b*-PPG), com diferentes variações na proporção de PEG; aplicação de progesterona (P4) como fármaco modelo em estudos de permeação cutânea *ex vivo*, utilizando membrana biológica de pele de orelha de porco; e possibilidade de aplicação desses materiais como novos sistemas TDDS.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

O objetivo geral desta Tese foi o de produzir filmes biocompatíveis a partir de nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s dispersos em água (NWPUU) à base de argila montmorilonita (MMT- Na^+) sódica, de natureza hidrofílica, óxido de grafeno reduzido (rGO), e mistura dos híbridos MMT/rGO, para liberação transdérmica de progesterona (P4).

1.2 Objetivos específicos

A seguir são citados os objetivos específicos apresentados nesta Tese.

- ❖ Preparar nanocompósitos de NWPUU a partir de dispersões aquosas contendo diferentes composições de segmentos à base de PEG e diferentes nanocargas, como: MMT- Na^+ , rGO e híbridos MMT/rGO,
- ❖ Avaliar a estabilidade ao armazenamento, o diâmetro médio de partículas e o comportamento reológico das dispersões.
- ❖ Estudar a influência das nanocargas na estrutura (morfologia e interações intermoleculares) e propriedades (térmica e mecânica) dos filmes de nanocompósitos.
- ❖ Avaliar o perfil de liberação *in vitro* de P4, em membrana celulósica, a partir dos filmes.
- ❖ Avaliar a taxa de permeação e retenção cutânea *ex vivo* de P4, em membrana biológica de pele de orelha de porco, a partir dos filmes.
- ❖ Estudar a influência dos diferentes percentuais de PEG presentes nos segmentos flexíveis; e das nanocargas, nos perfis de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo* do fármaco.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

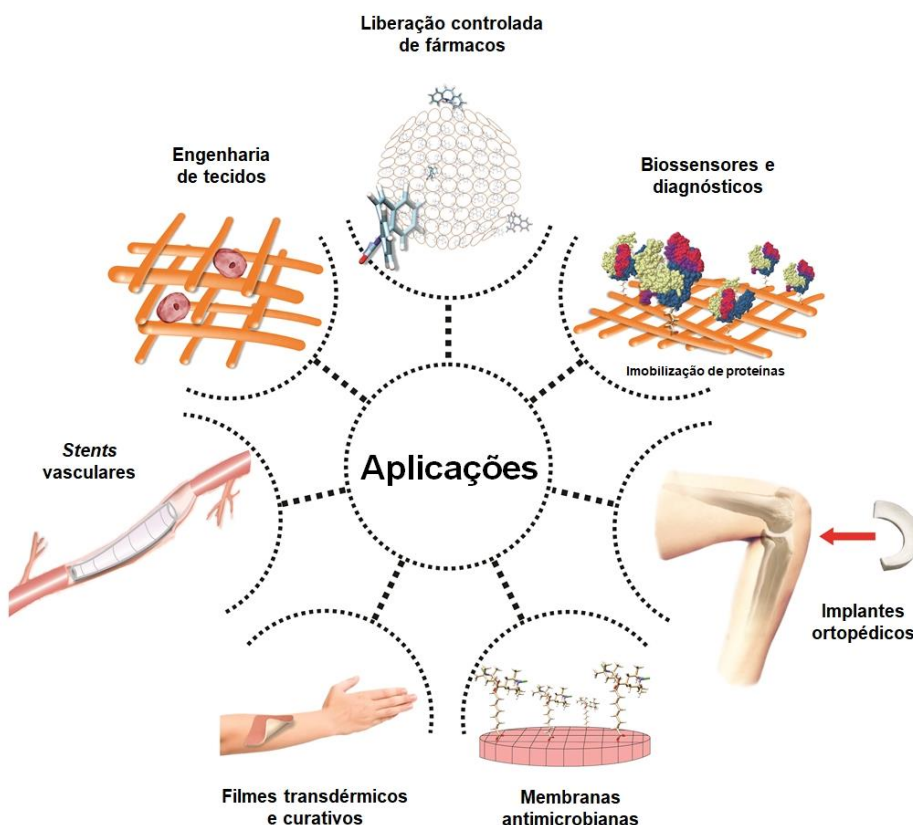
2.1 Dispersões aquosas de poliuretanos (WPU) e poli(uretano-ureia)s (WPUU)

Os poliuretanos (PU) compõem uma família de polímeros muito versáteis, que abrange uma infinidade de materiais e aplicações (COUTINHO et al., 2008; ENGELS et al., 2013). A versatilidade dos materiais uretânicos é baseada, principalmente, na composição e estequiometria dos monômeros, levando a diferenças expressivas nas propriedades do produto (HERRÁN et al., 2021). Assim, podem ser obtidos materiais com diferentes características, como termoplásticos, termorrígidos, fibras e elastômeros (ENGELS et al., 2013; VIEIRA, 2017). Dentre os principais setores de aplicação dos PU, destacam-se as indústrias de revestimentos, automobilística, têxtil, aeroespacial, biomédica e farmacêutica (GURUNATHAN et al., 2013; PATEL et al., 2017; ŠPÍRKOVÁ et al., 2020).

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 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 (FENG et al., 2020; SOLANKI et al., 2015; SOLANKI; THAKORE, 2017; YANG et al., 2014).

A Figura 1 apresenta as principais tendências de aplicação dos PU na área biomédica. Os PU têm sido aplicados no campo de biossensores e diagnósticos (SUN et al., 2013); para a produção de implantes ortopédicos (ABDAL-HAY et al., 2019); membranas antimicrobianas (ZHANG et al., 2018a); filmes transdérmicos (GENCTURK et al., 2017); filmes para o recobrimento de *stents* esofágico (BARRON et al., 2018) e nasal (FENG et al., 2020); engenharia de tecidos (JAGANATHAN et al., 2018; LI et al., 2020), dentre outros. Além disso, a literatura científica tem dado grande destaque para a produção de filmes e/ou membranas aplicados como sistemas de liberação controlada de fármacos (*drug delivery system*) (DDS) (BASAK; ADHIKARI, 2012; MOURA et al., 2011; SILVA et al., 2009a; 2009b; 2011; VIEIRA et al., 2019).

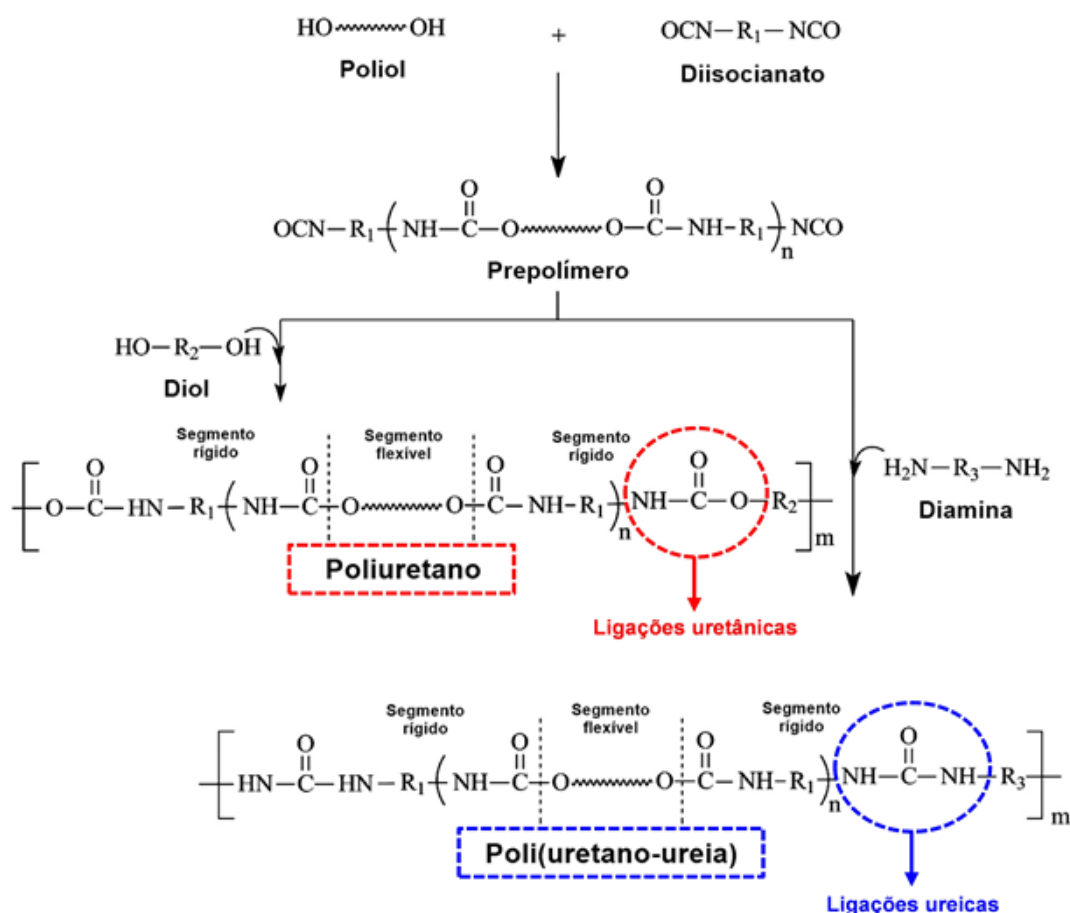
Figura 1 – Principais tendências de aplicações biomédicas dos PU



Fonte: Adaptado de SOLANKI; THAKORE, 2017.

As propriedades dos PU diferem muito dependendo da composição e estequiometria dos monômeros, além do tipo de método de preparação (VIEIRA et al., 2019). Usualmente, os compostos envolvidos na polimerização são di- ou poliisocianato e um di- ou polióis, formando segmentos rígidos e flexíveis, dispostos alternadamente (MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019). A adição de uma molécula de baixa massa molar ao prepolímero promove a extensão de cadeia e aumento da massa molar do polímero. O tipo de extensor de cadeia utilizado na síntese fornece diferentes estruturas: quando um diol ou macrodiol é usado, são formadas ligações uretânicas (O-CO-NH) altamente polares e um poliuretano (PU) é produzido, enquanto as ligações ureicas (NH-CO-NH) são formadas a partir de reações com diaminas, produzindo um poli(uretano-ureia) (PUU) (FUENSANTA et al., 2017; MIRANDA et al., 2015; SANTAMARIA-ECHART et al., 2016). A Figura 2 apresenta as principais diferenças na formação das ligações uretânicas e ureicas em PU e PUU, respectivamente.

Figura 2 – Representação esquemática das reações químicas envolvidas na formação de ligações uretânicas e ureicas em PU e PUU



Legenda: R_1 é um segmento alifático ou aromático derivado a partir do diisocianato; R_2 um segmento derivado do diol e R_3 um segmento derivado da diamina.

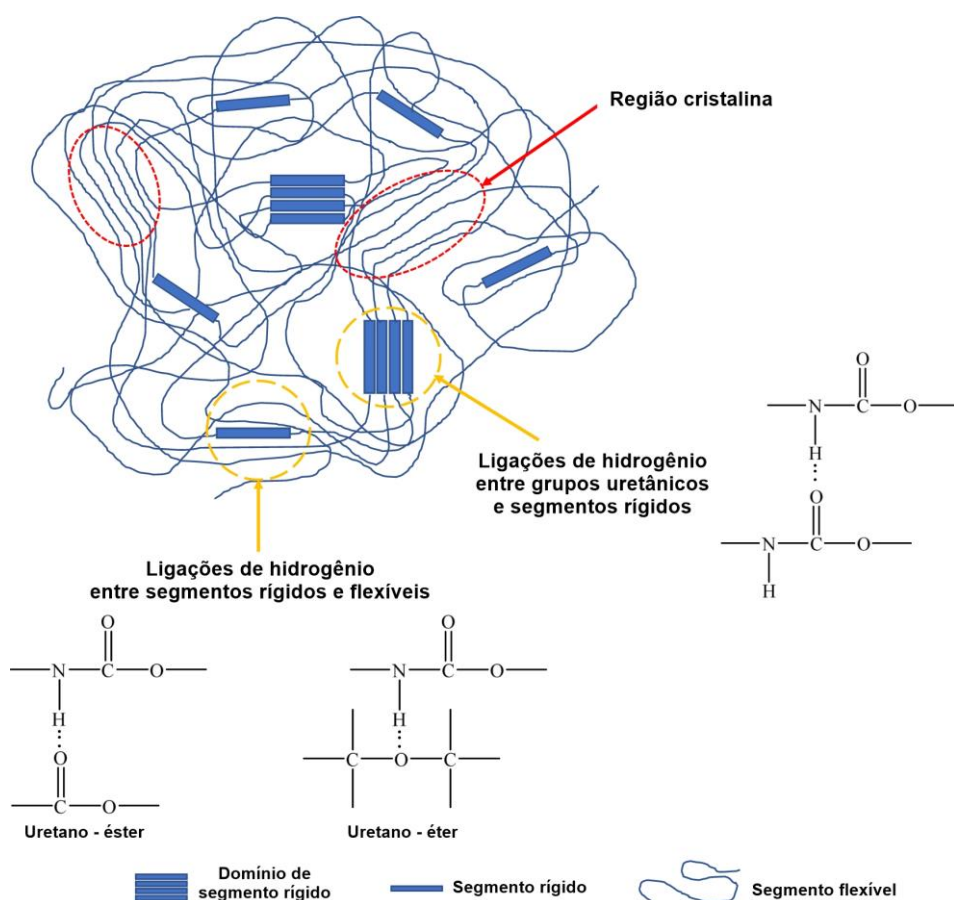
Fonte: Adaptado de CAUICH-RODRÍGUEZ et al., 2013.

A morfologia básica das cadeias de PU consiste em segmentos rígidos e flexíveis, dispostos alternadamente. Os domínios de segmentos rígidos, que proporcionam reforço e rigidez ao polímero, são constituídos principalmente pelo diisocianato e pelo extensor de cadeia, enquanto a matriz de segmentos flexíveis, de natureza elastomérica, é composta basicamente por polióis (FUENSANTA et al., 2020; VIEIRA et al., 2019).

As cadeias poliuretânicas apresentam diferentes graus de miscibilidade entre fases (mistura entre os domínios de segmentos rígidos e flexíveis), de acordo com fatores termodinâmicos associados a cada formulação (CAUICH-RODRÍGUEZ et al., 2013). A natureza desses segmentos (cristalina, semi-cristalina, amorfa, hidrofílica

ou hidrofóbica) e suas interações intra- ou intermoleculares (como ligações de hidrogênio) ditarão as propriedades mecânicas e físico-químicas do polímero (MIRANDA et al., 2015; TRINH et al., 2020). A Figura 3 mostra a morfologia dos PU e as possíveis interações intermoleculares entre os diferentes segmentos rígidos e flexíveis.

Figura 3 – Possíveis interações entre os segmentos rígidos e flexíveis em PU



Fonte: Adaptado de TRINH et al., 2020.

Pensando em uma alternativa ambientalmente amigável e de síntese verde, a produção de polímeros isentos de solventes orgânicos vem ganhando cada vez mais destaque, principalmente no que diz respeito à diminuição da emissão de compostos orgânicos voláteis (VOC) para a atmosfera (MIRANDA et al., 2015; ŠPÍRKOVÁ et al., 2020; VIEIRA et al., 2017). Em virtude disso, o desenvolvimento de dispersões aquosas de poliuretano (WPU) e poli(uretano-ureia)s (WPUU) tem atraído muita

atenção nos últimos anos, com grande destaque para aplicações biomédicas (MOURA et al., 2011; SILVA et al., 2009a; 2009b; 2011; VIEIRA et al., 2019).

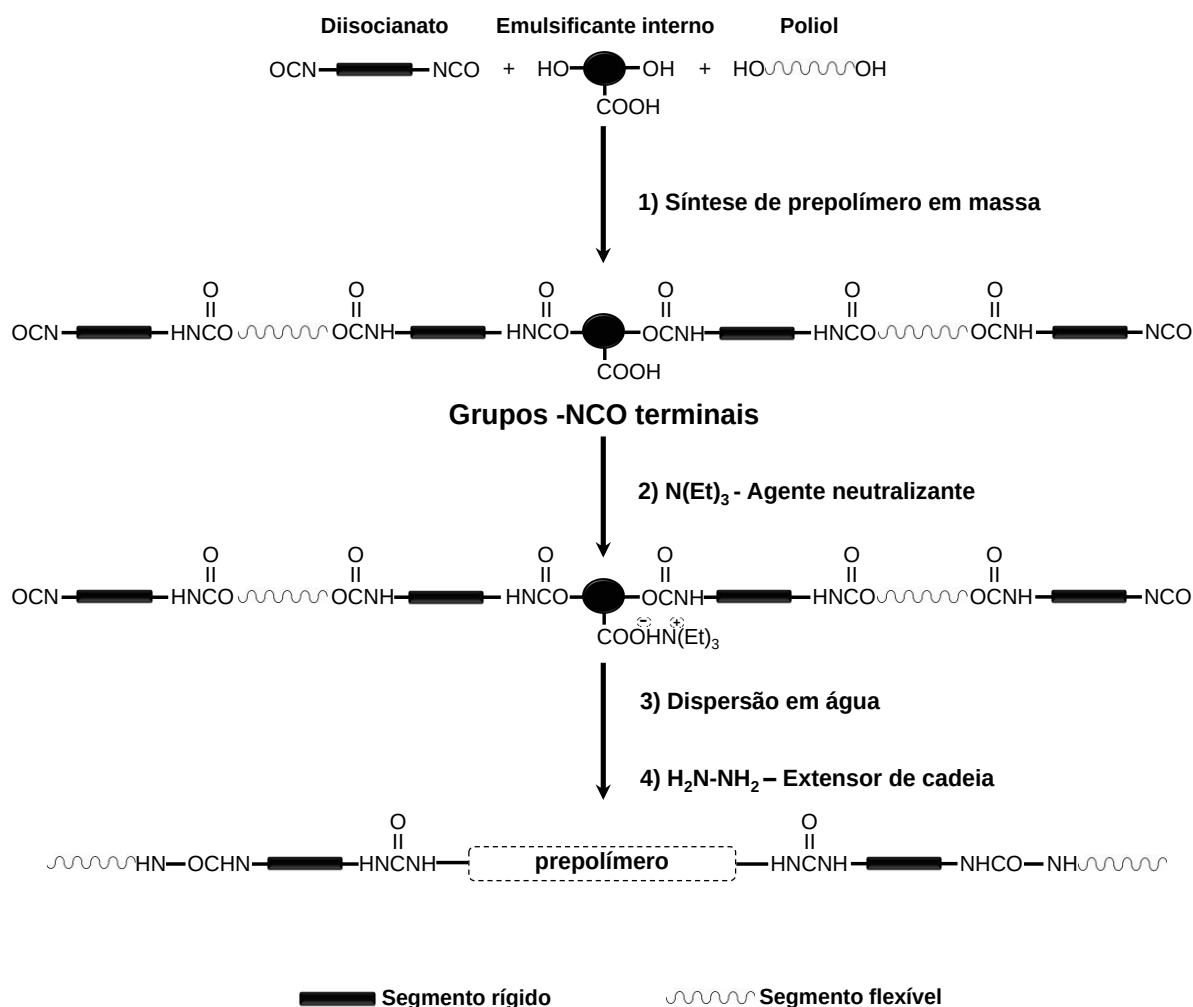
Avanços recentes em ciência de polímeros têm proporcionado grandes oportunidades para o desenvolvimento de novos WPU e WPUU, desenvolvidos para liberação controlada de fármacos, especialmente na forma de nanopartículas (OMRANI et al., 2017a; 2017b), hidrogéis (BANKOTI et al., 2017), filmes e/ou membranas (BAHADUR et al., 2018; VIEIRA et al., 2019) e implantes biodegradáveis (HSU et al., 2018; SILVA et al., 2010).

Um dos processos de obtenção de poliuretanos aquosos, que tem sido utilizado no nosso Grupo de Pesquisa (BARBOZA et al., 2014; COUTINHO et al., 2008; DELPECH et al., 2011; DELPECH; MIRANDA, 2012; MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019), consiste basicamente, nas seguintes etapas abaixo e apresentadas no esquema da Figura 4:

- 1) síntese de um prepolímero em massa (ausência de solvente orgânico) contendo grupos pendentes passíveis de neutralização;
- 2) neutralização desses últimos 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.

Usualmente, os PU são hidrofóbicos (imiscíveis em 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 (FUENSANTA et al., 2020). Pode-se também incorporar um segmento hidrofílico não iônico (COUTINHO et al., 2008; MOHAGHEGH et al., 2005).

Figura 4 – Representação esquemática do processo de síntese de WPU e WPUU em massa



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 1 reúne alguns monômeros frequentemente utilizados na síntese de WPU e WPUU. Os polióis mais empregados para a preparação de WPU são poliéteres e poliésteres (DELPECH; MIRANDA, 2012; MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019).

De acordo com a Tabela 1, na classificação dos poliéteres, encontram-se o poli(glicol etilênico) (PEG) ou poli(óxido de etileno) (PEO), poli(glicol propilênico) (PEG) ou poli(óxido de propileno) (PPO), poli(glicol tetrametilênico) (PTMG), e copolímeros em bloco à base de PEG-PPG e triblocos PEG-PPG-PEG (BAHADUR et al., 2018; BARBOZA et al., 2014; DELPECH; MIRANDA, 2012; MIRANDA et al., 2015; SHOAIB et al., 2017; 2018; VIEIRA et al., 2019). Enquanto os poliésteres mais

utilizados são: poli(ϵ -caprolactona) (PCL), poli(adipato de etileno) (PEA) e poli(ácido láctico) (PLA) (PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2010; 2011).

Tabela 1 - Monômeros mais usados na síntese de WPU e WPUU

Componente monomérico	Tipo	Componente químico	Referências
Poliol	Poliéteres	Poli(glicol etilênico) (PEG) ou	Bahadur et al. (2018)
		poli(óxido de etileno) (PEO)	Barboza et al. (2014)
		Poli(glicol propilênico) (PEG) ou	Delpech; Miranda (2012)
		poli(óxido de propileno) (PPO)	Miranda et al. (2015)
		Copolímeros de PEG-PPG e PEG-PPG-PEG	Shoaib et al. (2017)
		Poli(glicol tetrametilênico) (PTMG)	Shoaib et al. (2018)
	Poliésteres		Vieira et al. (2019)
		Poli(ϵ -caprolactona) (PCL)	Pinto et al. (2011)
		Poli(adipato de etileno) (PEA)	Silva et al. (2010)
		Poli(ácido láctico) (PLA)	Silva et al. (2011)
Diisocianato	Alifáticos	Diisocianato de isoforona (IPDI)	Bahadur et al. (2018)
		1,6- diisocianato de hexametileno (HDI)	Coutinho; Delpech (2000)
		4,4'- diisocianato de dicro- hexilmetano (H ₁₂ MDI)	Miranda et al. (2015)
			Pinto et al. (2011)
			Shoaib et al. (2018)
	Aromáticos	1,4 – diisocianato de butano (BDI)	Špírková et al. (2020)
			Silva et al. (2011)
Extensor de cadeia	Dióis		Vieira et al. (2019)
		Diisocianato de tolileno (TDI)	Coutinho; Delpech (2000)
		Di(p-fenil-isocianato) de metileno (MDI)	Mohaghegh et al. (2005)
			Shoaib et al. (2017)
	Dióis	Glicol etilênico (EG)	Dai et al. (2015)
		1,4 – butanodiol (BD)	Delpech; Miranda (2012)
		1,6 – hexanodiol (HD)	Shoaib et al. (2017)
	Diaminas		Špírková et al. (2020)
		Hidrazina	Delpech; Miranda (2012)
		Etilenodiamina	Miranda et al. (2015)
			Vieira et al. (2019)

Fonte: O autor, 2021.

Ambos os grupos de monômeros são constituídos por componentes biocompatíveis com sistemas biológicos, como sangue, órgãos e tecidos orgânicos. Sendo que os primeiros são menos vulneráveis à hidrólise e possuem menor custo, enquanto os poliésteres produzem materiais potencialmente biodegradáveis, suscetíveis à degradação enzimática das ligações ésteres (CAKIC et al., 2013; CHATTOPADHYAY; WEBSTER, 2009; PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2011).

De uma maneira geral, os diisocianatos alifáticos dão origem a PU mais flexíveis e resistentes às intempéries, enquanto os diisocianatos aromáticos produzem materiais com menor resistência à oxidação, além de alta viscosidade. Os monômeros alifáticos mais usados são o diisocianato de isoforona (IPDI), 1,4-diisocianato de butano (BDI), 1,6-diisocianato de hexametileno (HDI) e 4,4'-diisocianato de diciclo-hexilmetano (H_{12} MDI) (BAHADUR et al., 2018; MIRANDA et al., 2015; SHOAIB et al., 2017; 2018; VIEIRA et al., 2019). Na classificação dos aromáticos os mais usados são o diisocianato de tolileno (TDI) e o di(p-fenil-isocianato) de metileno (MDI) (COUTINHO; DELPECH, 2000; MOHAGHEGH et al., 2005; SHOAIB et al., 2017).

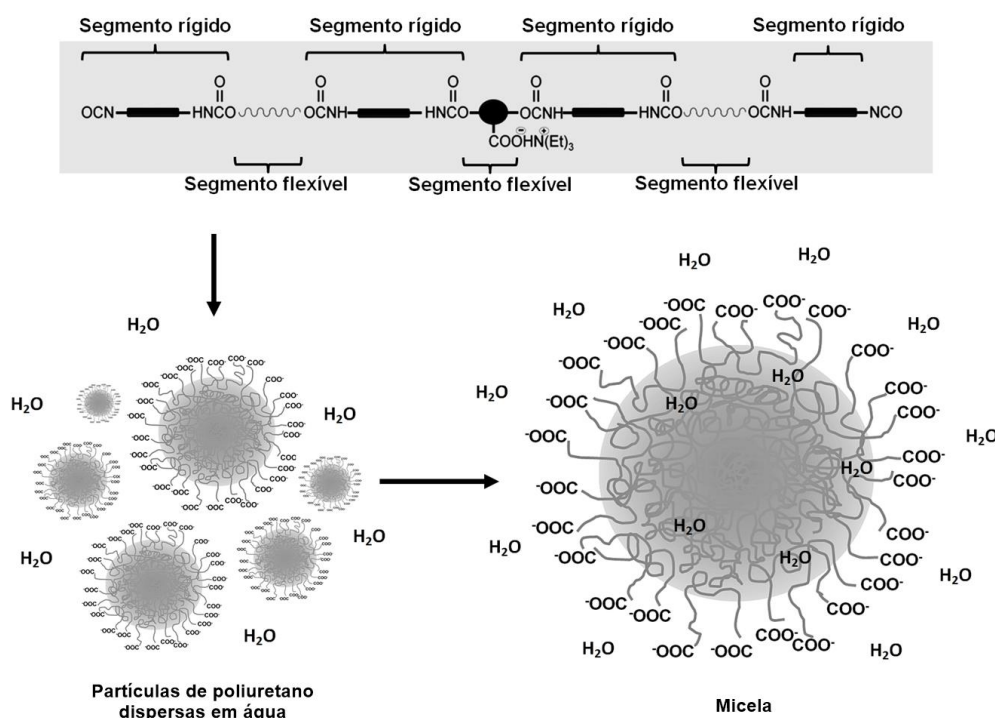
Em relação aos extensores de cadeia, os dióis e as diaminas são os grupos de substâncias mais utilizadas na preparação de PU e PUU. Como relatado anteriormente, a síntese de PU utilizando um diol dá origem às ligações uretânicas, enquanto as diaminas originam as ligações ureicas, produzindo os PUU (BARBOZA et al., 2014; COUTINHO et al., 2008; DELPECH; COUTINHO et al., 2000; DELPECH et al., 2011). Os extensores de cadeia são moléculas difuncionais pequenas, que têm a função de aumentar a massa molar do polímero, pela reação com grupos terminais do prepolímero, geralmente isocianato ($-NCO$). Os extensores dióis mais utilizados são o glicol etilênico (EG), 1,4-butanodiol (BD) e 1,6-hexanodiol (HD) (DAI et al., 2015; DELPECH; MIRANDA, 2012; SHOAIB et al., 2017; ŠPÍRKOVÁ et al., 2020). No grupo das diaminas, a hidrazina e a etilenodiamina são as mais utilizadas (DELPECH; MIRANDA, 2012; MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019).

Dispersões aquosas de WPU e WPUU são sistemas coloidais binários, geralmente formados por partículas em escala nanométrica (FUENSANTA et al., 2020). De acordo com a literatura, tamanhos de partícula menores que 200 nm podem produzir sistemas estáveis, podendo ser armazenados por um longo período de tempo (COUTINHO et al., 2008; VIERA et al., 2019). No entanto, muitos sistemas podem apresentar tamanhos variados, que podem ser influenciados por fatores

como hidrofiliidade, massa molar do polímero, condições de emulsificação, força de cisalhamento, temperatura e adição de nanopartículas inorgânicas (MIRANDA et al., 2015; MOHAGHEGH et al., 2005; NANDA et al., 2006).

As partículas de WPU são formadas por uma dupla camada elétrica estável, eletrostaticamente estabilizada por grupos neutralizados, como, por exemplo carboxílicos (COO^-), contidos no monômero que atuará como emulsificante interno (LEE et al., 2006; FUENSANTA et al., 2020). A camada interna é geralmente constituída por segmentos hidrofóbicos, enquanto a camada externa é composta por segmentos hidrofílicos e/ou grupos iônicos, e ligações uretânicas e ureicas, quando presentes (COUTINHO et al., 2001; 2008; FUENSANTA et al., 2020). A Figura 5 mostra uma representação esquemática da partícula de WPU em meio aquoso.

Figura 5 – Representação esquemática de formação de partículas coloidais de PU



Fonte: O autor, 2021.

Nos últimos anos, alguns estudos têm demonstrado interesse em relação à aplicação das WPU e WPUU nas áreas médica e farmacêutica, em especial para o desenvolvimento e aplicação de sistemas DDS (BAHADUR et al., 2017; 2018; SHOAIB et al., 2018; VIEIRA et al., 2019).

Shoaib et al. (2018) avaliaram a biocompatibilidade *in vivo* e a capacidade de degradação de matrizes de WPU, carregadas com o fármaco anticâncer Imatinib. Os sistemas foram produzidos a partir de PEG ($\overline{M}_n = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$), HDI e diferentes aminoácidos (arginina, lisina e glutamina) com função de extensores de cadeia. Os filmes foram nomeados de acordo com o tipo de extensor, como PU1, PU2 e PU3, respectivamente. Os autores comprovaram que todos os sistemas apresentaram biocompatibilidade *in vivo*, avaliado através de ensaios de viabilidade celular em linhagens de células de fibroblastos humanos (NHFB) e avaliação histopatológica em tecidos de camundongos, não apresentando nenhum grau de citotoxicidade. As matrizes poliméricas apresentaram alta capacidade de intumescimento e degradação hidrolítica. Os resultados de liberação *in vitro*, avaliados em diferentes meios (pH = 4,4, 7,4 e 10,4), revelaram percentuais de liberação de 33%, 41% e 40%, em pH 7,4, para filmes PU1, PU2 e PU3, respectivamente. O menor percentual de liberação para o filme PU1 foi relacionado com a estrutura química do material, que obteve maior grau de reticulação física e menor capacidade de intumescimento. No entanto, a amostra PU1, apresentou maior liberação em pH ácido, com uma taxa de 82% em relação às respectivas amostras PU2 (70%) e PU3 (67%). Nesse caso, os autores sugeriram que a amostra PU1 era mais adequada para liberação do fármaco em células cancerígenas usando baixos valores de pH, sendo que a liberação foi menor em pH fisiológico em razão da menor toxicidade.

Nos estudos de Bahadur et al. (2018), duas séries de filmes de WPU foram preparadas: série 1, com variação da massa molar de PEG ($\overline{M}_n = 650, 1250, 1500$ e 2000 g.mol^{-1}), HDI, L-lisina; série 2, composta de PEG ($\overline{M}_n = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$), HDI, L-lisina e variação no comprimento da cadeia do extensor (1,2-diaminoetano, 1,4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano e 1,8-diaminooctano). As diferentes composições foram avaliadas em relação à biodegradação, biocompatibilidade, e liberação do fármaco 5-fluorouracil, dentre outras propriedades. Os resultados de viabilidade celular (NHFB), avaliados por ensaios de MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina], não confirmaram qualquer citotoxicidade proveniente dos filmes de WPU. Os filmes de WPU produzidos apresentaram estabilidade térmica na faixa de 240 a 310°C, resistência à tração entre 32,7 e 53,3 MPa e biodegradabilidade, de 31,1 a 44,6%. Essas propriedades melhoraram com o aumento do comprimento da cadeia do extensor de cadeia, mas diminuíram com o

aumento da massa molar de PEG. Para os resultados de liberação, relacionando os filmes da série 2, observou-se um maior percentual para o filme contendo o extensor 1,2-diaminoetano (71,9%), enquanto um menor percentual foi obtido para o filme contendo 1,8-diaminooctano (44,6%). Em relação à série 1, a menor liberação foi observada para o filme contendo a menor massa molar de PEG (42,46%), enquanto um percentual de liberação máximo foi observado para o filme contendo a maior massa molar de PEG (71,9%). Assim, os filmes de WPU produzidos podem ser aplicados como sistemas DDS, em que a taxa de liberação do fármaco pode ser facilmente controlada em relação ao comprimento da cadeia do extensor e da massa molar de poliols.

Em outro estudo, Bahadur et al. (2017) produziram WPUU biodegradáveis à base de PEG ($\overline{M}_n = 2000 \text{ g.mol}^{-1}$), HDI e L-lisina, com variação na razão NCO/OH (3,0; 3,5 e 4,0). L-lisina teve a função dupla de emulsificante interno e extensor de cadeia. Os filmes WPUU produzidos foram testados como matrizes estímulo-responsivas para a liberação sustentada de cisplatina, um medicamento modelo anticâncer. Os ensaios de biodegradação foram realizados por imersão dos filmes em uma solução de $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CoCl}_2$ por um período de 30 dias. Imagens obtidas a partir de microscopia eletrônica de varredura mostraram indícios de degradação da matriz polimérica, como fragmentação e rachaduras na superfície dos materiais, até a completa desintegração após 30 dias. Ensaios de viabilidade celular (por MTT), realizados com células de câncer do cólon (SW-620), confirmaram que ambos os filmes, WPUU e WPUU/cisplatina, não apresentaram toxicidade significativa (IC_{50} de 755 μg e 12,19 μg , respectivamente). Os resultados sugeriram que os filmes carregados com cisplatina possuíam maior efeito de proliferação de células cancerígenas SW-620, enquanto o filme WPUU se manteve inerte. Os ensaios de liberação *in vitro* realizados em solução de tampão fosfato-salino (PBS), mostraram liberação cumulativa de cisplatina de 71,9%, 44,5% e 34,3%, para as amostras WPUU em pH 3,4; 5,4 e 7,4, respectivamente. Os autores relataram que a solubilidade do polímero aumentou devido à formação do sal de carboxilato de amônio. À medida que o pH diminuiu, o íon carboxilato foi protonado, e os grupos iônicos diminuíram no meio ácido. Dessa forma, ocorreu uma diminuição da penetração do solvente na matriz polimérica, promovendo uma liberação mais lenta do fármaco.

Nos estudos de Vieira et al. (2017 e 2019) filmes de WPUU foram produzidos a partir de copolímeros PEG-*b*-PPG, contendo diferentes teores de segmentos à base de PEG no copolímero (7, 17, 25 e 38%); PPG ($\overline{M}_n = 1000 \text{ g.mol}^{-1}$) e IPDI. O cetoconazol (KTZ), fármaco lipofílico antifúngico foi utilizado como medicamento modelo para os estudos de liberação *in vitro*, a partir de diferentes meios simulados (pH 1,2 e 7,4). Foi observado que os diferentes teores de segmentos PEG influenciaram, nas primeiras 2 h (pH 1,2), a difusão do fármaco através da matriz polimérica. Sendo que maiores percentuais de PEG promoveram maiores taxas de liberação do medicamento, devido à maior hidrofilicidade e intumescimento desses segmentos em meio aquoso. A partir de 8 h de liberação, um percentual de mais de 80% do fármaco foi obtido em pH 7,4, através de mecanismos de difusão do fármaco a partir da matriz polimérica intumescida e erosão do polímero. A Figura 6(a) mostra os perfis de liberação *in vitro* do fármaco, enquanto a Figura 6(b) apresenta uma representação esquemática dos processos de liberação do fármaco (VIEIRA et al., 2019). Como conclusão foi relatado que esses sistemas podem ser muito promissores para o desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada de fármaco para uso oral.

Figura 6 – Liberação de cetoconazol a partir de filmes de WPUU (continua)

(a)

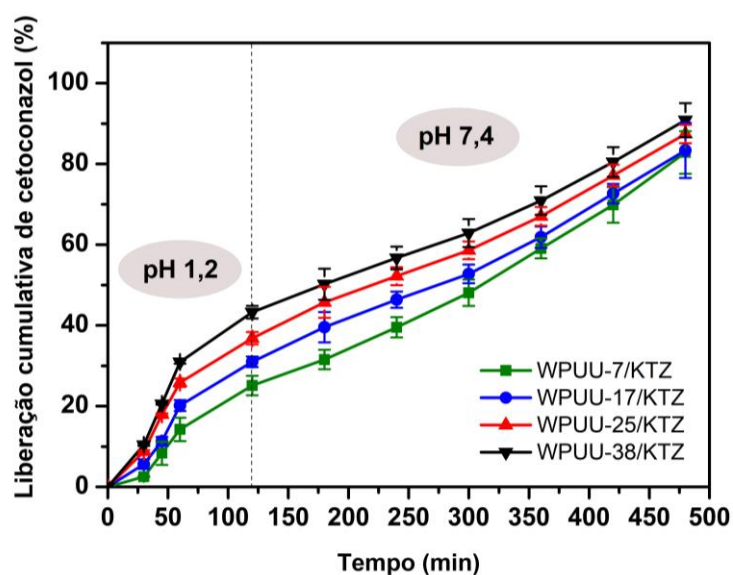
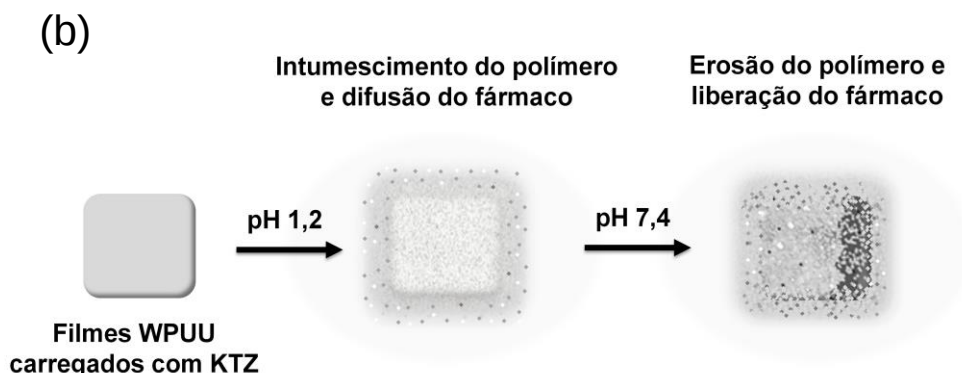


Figura 6 – Liberação de cetoconazol a partir de filmes de WPUU (conclusão)



Legenda: (a) – perfil de liberação cumulativa de cetoconazol a partir de filmes de WPUU contendo diferentes teores de segmentos PEG no copolímero; (b) – possíveis mecanismos de liberação de cetoconazol. WPUU = poli(uretano-ureia)s dispersos em água; KTZ = cetoconazol.

Fonte: Adaptado de VIEIRA et al., 2019.

2.2 Nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s dispersos em água (NWPUU)

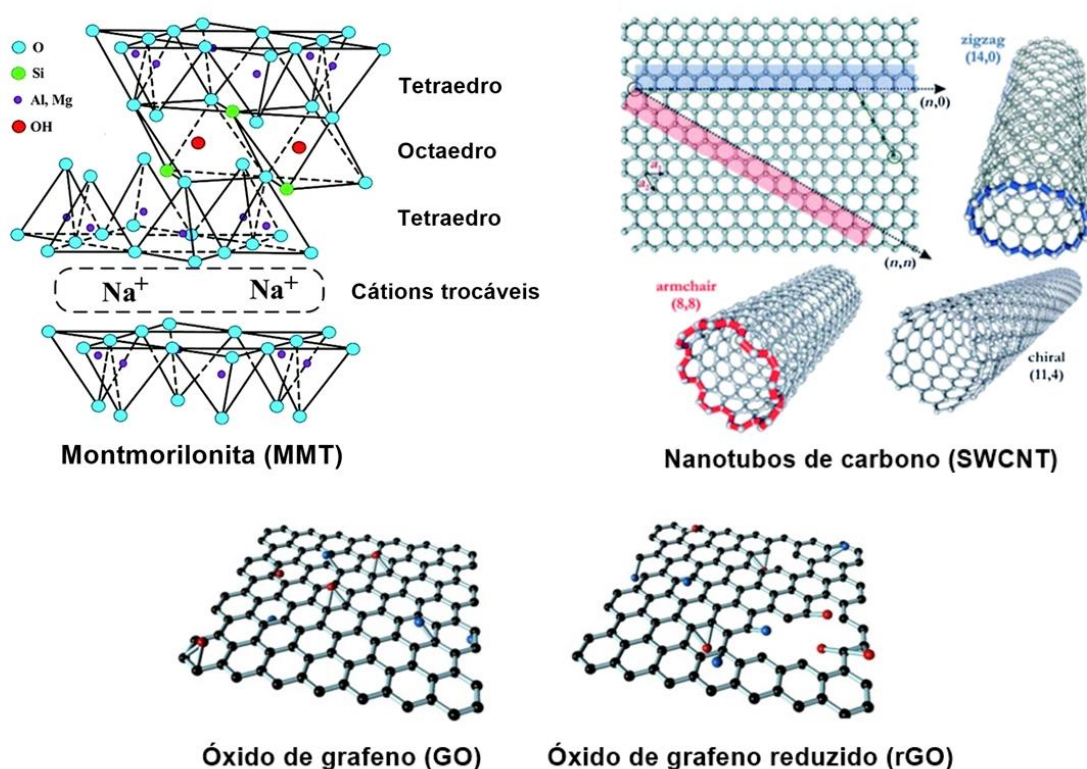
Na última década, a nanotecnologia tem proporcionado o desenvolvimento de novos materiais, aplicados nos mais variados setores industriais. A possibilidade de incorporação de partículas inorgânicas a nível nanométrico (10^{-9} m) em matrizes poliméricas tem despertado o interesse mundial para a produção de novos dispositivos para aplicações diversas (MIRANDA et al., 2015).

A produção de nanocompósitos de poliuretanos (NWPU) e poli(uretano-ureia)s (NWPUU) aquosos, também têm recebido considerável atenção nos últimos anos, em razão das propriedades físico-químicas únicas, tais como biodisponibilidade e estabilidade otimizada (BARBOZA et al., 2014; MIRANDA et al., 2015; SONG et al., 2017; ŠPÍRKOVÁ et al., 2020).

Atualmente, os principais grupos de nanocargas empregadas na preparação de NWPU e NWPUU incluem os silicatos em camadas, como as argilas de montmorilonita (MMT) (BARICK; TRIPATHY, 2009; MIRANDA et al., 2015; PANDA et al., 2017), seguido por nanomateriais à base de carbono, incluindo óxido de grafeno (GO) (SONG, 2017; WAN; CHEN, 2018), óxido de grafeno reduzido (rGO) (ZHANG et al., 2018b) e nanotubos de carbono (CNT) (WANG et al., 2018a). A estrutura das nanocargas é mostrada na Figura 7.

As nanocargas utilizadas em dispositivos biomédicos são materiais bioinertes e biocompatíveis, apresentando baixa toxicidade *in vivo* (JAVAID et al., 2018; SILVA et al., 2009b; 2013). Esses biosistemas têm sido utilizados em diferentes aplicações biomédicas, especialmente em medicina regenerativa e liberação controlada de fármacos (JAVAID et al., 2018; KIEW et al., 2016; PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2011; 2013; YANG et al., 2016). Nesse último, o fármaco pode ser encapsulado na camada intermediária da argila através do processo de intercalação por troca iônica, formando materiais híbridos (PINTO et al., 2011).

Figura 7 – Algumas nanocargas utilizadas em nanocompósitos NWPU e NWPUU



Fonte: Adaptado de ABBAS et al., 2016; CHEN et al., 2015; KIEW et al., 2016.

2.2.1 Nanocompósitos de NWPUU/argila montmorilonita (MMT)

De um modo geral, as argilas estão entre os materiais lamelares mais utilizados para a preparação de nanocompósitos, aplicadas nos mais variados setores, especialmente nas indústrias biomédica e farmacêutica (JAVAID et al.,

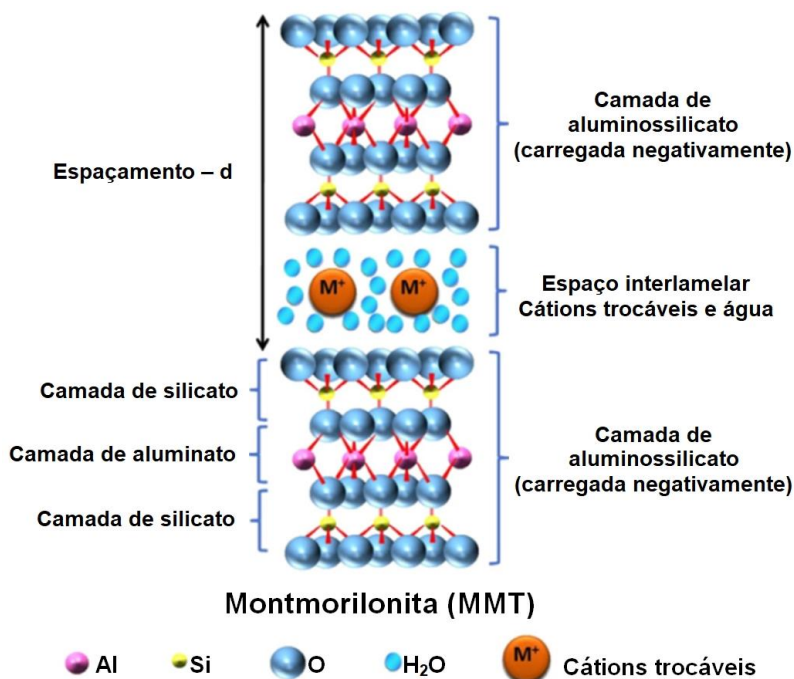
2018; MOUSAVI et al., 2018). Isso se deve ao baixo custo, pequenas dimensões lamelares, facilidade de dispersão, alto desempenho e ganho em diversas propriedades (MIRANDA et al., 2015; RAFIEMANZELAT et al., 2015).

As argilas são materiais biocompatíveis, possuem baixa toxicidade e alta capacidade de troca iônica, tornando-se ideais para diversas aplicações biológicas (JAVAID et al., 2018; PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2013; YANG et al., 2016). Além disso, são largamente utilizadas em insumos de produtos farmacêuticos e cosméticos (MOUSAVI et al., 2018). Atualmente, novas estratégias têm sido investigadas a fim de avaliar o potencial de híbridos de argila como transportadores de fármacos, devido às suas propriedades únicas, como a biocompatibilidade, altas solubilidade e adsorção, mucoadesão, liberação sustentada e direcionamento ao alvo específico (JAVAID et al., 2018; KIM et al., 2016; MOUSAVI et al., 2018).

A montmorilonita (MMT) é o argilomineral mais utilizado para a preparação de nanocompósitos de poliuretano e poli(uretano-ureia)s (NWPU/MMT e NWPUU/MMT, respectivamente), formando materiais de alto desempenho, com alta estabilidade térmica e química, além de ganho em propriedades mecânicas e de barreira (BARBOZA et al., 2014; MIRANDA et al., 2015; PATEL et al., 2017; RAFIEMANZELAT et al., 2015). A estrutura da argila MMT é apresentada na Figura 8.

MMT é uma argila bentonítica do grupo das esmectitas, constituída por duas camadas de silicato (Si^{4+}) tetraédricas e uma camada de aluminossilicato octaédrica central (Al^{3+}). Além disso, alguns grupos de MMT ainda podem conter camadas octaédricas constituídas por Mg^{2+} ou $\text{Fe}^{2+/3+}$. As camadas são interligadas eletrostaticamente por cátions trocáveis, como por exemplo, Na^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} , contrabalanceados por cargas negativas na superfície da estrutura da argila (LEE et al., 2006; SHENG et al., 2011; TIEN; WEI, 2001). O espaço entre as camadas é denominado de espaçamento interlamelar. Geralmente, as argilas hidrofílicas ou modificadas com grupos ionizáveis, possuem boa interação com a água, a qual promove o inchamento da argila promovendo a separação (delaminação ou esfoliação) das camadas de silicato (MIRANDA et al., 2015).

Figura 8 – Representação esquemática da estrutura da argila montmorilonita (MMT)



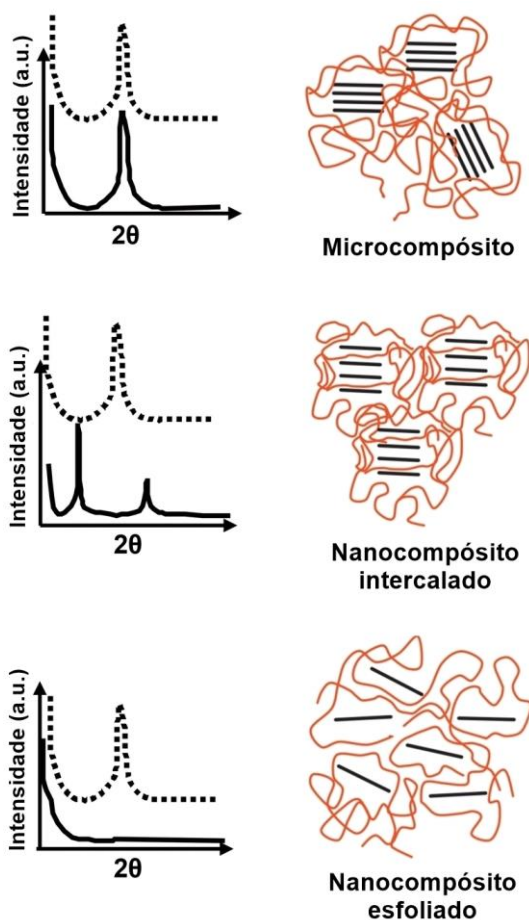
Fonte: Adaptado de NEHDI, 2014.

A dispersão de partículas de argila em uma matriz polimérica orgânica pode formar diferentes tipos de microestruturas, que dependem da natureza dos componentes utilizados (camadas de silicato, cátion orgânico e matriz polimérica) e da intensidade das interações (geralmente ligações de hidrogênio) entre camadas de silicato e matriz polimérica (LEE et al., 2006; MIRANDA et al., 2015).

A Figura 9 apresenta de forma esquemática os diferentes tipos de micro- e nanocompósitos formados a partir de matrizes poliméricas contendo argila. O esquema também permite identificar e diferenciar, através de difratogramas de raios-X, as diferentes microestruturas.

Com base na Figura 9, os microcompósitos (ou nanocompósitos floculados) são formados quando a matriz polimérica tem pouca ou nenhuma interação com a argila, formando partículas agregadas, que aumentam suas dimensões devido às cadeias poliméricas em seu entorno (PATEL et al., 2017).

Figura 9 - Representação esquemática dos tipos de micro- e nanocompósitos formados a partir de interações entre cadeias poliméricas e silicatos em camadas



Fonte: Adaptado de HERNÁNDEZ-GUERRERO et al., 2020

Os nanocompósitos intercalados são formados quando cadeias poliméricas são inseridas de forma regular entre as galerias das camadas da argila. Os silicatos estratificados mantêm suas camadas empilhadas após a intercalação. Esse tipo de nanocompósito é geralmente obtido através da dispersão da argila na matriz polimérica na última etapa do processo de polimerização, especialmente em PU (MIRANDA et al., 2015; PATEL et al., 2017).

Em um nanocompósito esfoliado ou predominantemente esfoliado, as camadas da argila são separadas individualmente na matriz polimérica, proporcionando uma maior área de superfície para interação, resultando no aprimoramento de várias propriedades. Esse tipo de nanocompósito é formado por polimerização *in situ* ou dispersando a nanocarga na matriz polimérica nas etapas

iniciais do processo de polimerização, no caso do PU, ou na etapa de dispersão aquosa, para WPU (MIRANDA et al., 2015; PATEL et al., 2017).

O desenvolvimento de nanocompósitos à base de partículas de MMT direcionados para aplicações biomédicas tem crescido muito nos últimos anos. Os principais sistemas produzidos têm sido aplicados como implantes subcutâneos para liberação de fármacos, micropartículas poliméricas, filmes/membranas e em engenharia de tecidos (SILVA et al., 2009b; 2010; 2011; 2013; PINTO et al., 2011). No entanto, nenhum estudo recente tem aplicado esses sistemas como filmes transdérmicos para liberação de fármacos.

Nos estudos de Silva et al. (2011), nanocompósitos biodegradáveis de WPU/MMT foram produzidos. Acetato de dexametasona, um importante tipo de corticóide utilizado no tratamento de uveíte foi incorporado como fármaco modelo. Os WPU foram constituídos por poli(ϵ -caprolactona) (PCL) ($\overline{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}) e diisocianato de isoforona (IPDI) (razão NCO/OH de 2,3), além de ácido dimetiolpropiónico (DMPA), trietilamina (TEA) e hidrazina. Os estudos de liberação *in vitro* foram realizados em solução de tampão fosfato-salino (PBS), pH 7,4, a 37°C . Os resultados demonstraram que a adição de partículas de MMT foi eficaz, auxiliando as propriedades mecânicas dos materiais atingindo valores que podem coincidir com as propriedades dos tecidos moles oculares. Nesse sistema, a presença de partículas de MMT promoveu um aumento da taxa de liberação do fármaco *in vitro*. Pigmentos das células epiteliais da retina humana foram cultivadas em contato com os WPU e seus nanocompósitos e a viabilidade (após 7 dias) mostrou que nenhum componente tóxico foi liberado a partir de WPU sem a presença do fármaco, durante o teste.

Pinto et al. (2011) produziram filmes de WPU biodegradáveis aplicados como implantes subcutâneos, à base de poli(glicol etilênico) (PEG) ($\overline{M}_n = 1500 \text{ g.mol}^{-1}$) e PCL ($\overline{M}_n = 1000$ e 2000 g.mol^{-1}), IPDI (razão NCO/OH de 2,3), DMPA, TEA, hidrazina e partículas de argila MMT hidrofílica para obtenção de nanocompósitos (5%). O fármaco modelo utilizado no estudo foi a triancinolona acetonida, um corticóide usado no tratamento de artrite ocular e desordens neuroinflamatórias. Estudos de liberação *in vitro* foram realizados a partir da imersão dos implantes em solução PBS, pH 7,4, a 37°C . Estudos de liberação *in vivo* também foram realizados, através da implantação do filme no tecido subcutâneo de camundongos, avaliado

durante um período de 30 dias. A quantidade de fármaco liberada foi quantificada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Os resultados mostraram que a incorporação de partículas de MMT na matriz polimérica carregada com o fármaco diminuiu a taxa de liberação do medicamento ao longo do tempo (30 dias). Isto pode ter ocorrido devido a diferentes tipos de interações entre as partículas de argila intercaladas na matriz polimérica em presença do fármaco. Observou-se que, aproximadamente 31% do fármaco foi liberado a partir dos implantes em ensaios *in vitro*, e 73% liberado por implantes em ensaios *in vivo*, durante 30 dias, mostrando ser promissores para o desenvolvimento de sistemas DDS.

2.2.2 Nanocompósitos de NWPUU/ óxido de grafeno reduzido (rGO)

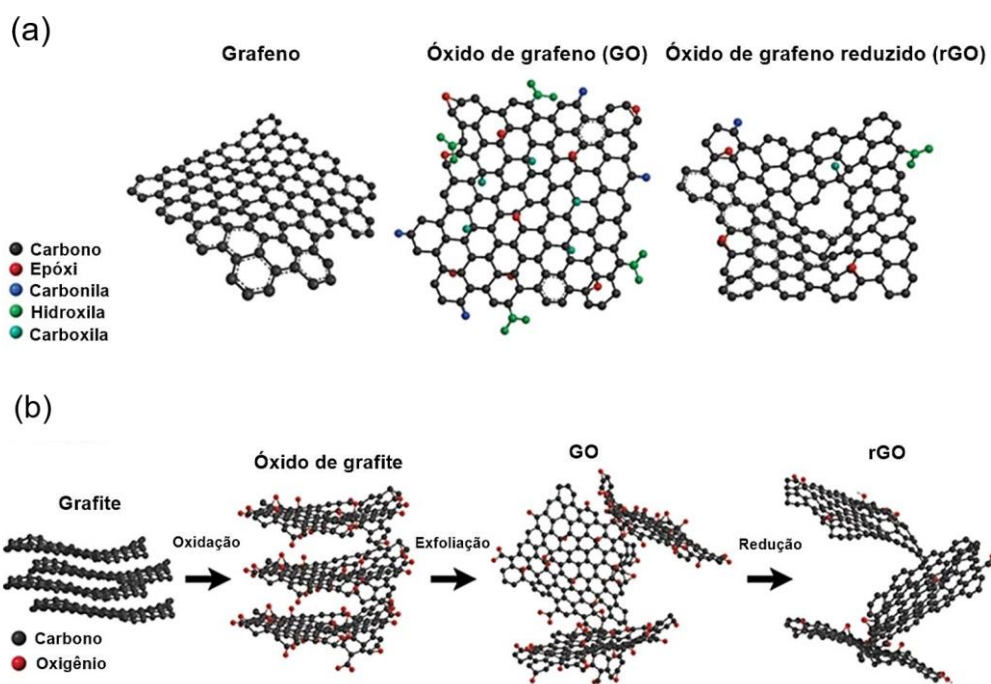
O grafeno é uma estrutura em forma de folha bidimensional (2D), constituída por átomos de carbono com hibridização sp^2 (contendo ligações σ no plano e o orbital π é perpendicular ao mesmo), dispostos em uma matriz com estrutura hexagonal (AMIEVA et al., 2016; LARRAZA et al., 2020). O empilhamento das folhas de grafeno por atrações do tipo *van der Waals* (através dos elétrons nos orbitais p puros de cada átomo de carbono), compõem a estrutura do grafite. O grafeno é considerado também um dos materiais mais fortes do mundo, e a mais fina estrutura de carbono em folhas já conhecida (APPEL et al., 2012; YOUSEFI et al., 2013).

Atualmente, os nanomateriais produzidos a partir do grafeno, como óxido de grafeno (GO) e óxido de grafeno reduzido (rGO), vêm ganhando cada vez mais interesse em pesquisas por causa das suas propriedades físico-químicas únicas, tais como: elevada área superficial específica, leveza, excelentes propriedades elétricas e de condutividade, e melhores propriedades térmicas, químicas e mecânicas (AMIEVA et al., 2016; LARRAZA et al., 2020; PRIYADARSINI et al., 2018).

Dentre os principais processos de produção de GO e rGO, o método de oxidação e esfoliação do grafite, com posterior redução de GO, ainda é o mais utilizado (AMIEVA et al., 2016; SALEEM et al., 2018; ROWLEY-NEALE et al., 2018). O método consiste na oxidação química do grafite a óxido de grafite, na qual vários átomos de carbono sp^2 são oxidados a sp^3 , com a formação de grupos funcionais oxigenados, como hidroxilas (-OH), epóxi (-CH₂-O-CH₂-)_n e carboxilas (-COOH)

(AMMAR et al., 2016; LARRAZA et al., 2020; SANG et al., 2018), seguida da esfoliação do óxido de grafite a óxido de grafeno (GO). A forma reduzida do GO pode ser obtida por processos químicos (reação com hidrazina, por exemplo), térmicos (alta temperatura) ou mecânicos (uso de *ultrasson*) (AMMAR et al., 2016; LARRAZA et al., 2020; ROWLEY-NEALE et al., 2018). A Figura 10 apresenta uma representação esquemática das principais estruturas formadas.

Figura 10 – Representação esquemática do processo de oxidação do grafeno para formação de GO, seguida da redução para formação de rGO



Fonte: Adaptado de AMIEVA et al., 2016.

A presença de grupos oxigenados na estrutura do GO confere uma natureza hidrofílica ao nanomaterial, possibilitando a sua dispersão em água (LARRAZA et al., 2020). Enquanto, o processo de redução de GO em rGO promove a separação das folhas de grafeno e elimina a maioria dos grupamentos hidrofílicos, conferindo uma natureza predominantemente hidrofóbica ao rGO (SANG et al., 2018). Além disso, muitos métodos de funcionalização de GO para modificação da sua estrutura têm sido largamente descritos na literatura, que dependem da aplicação do material (AMIEVA et al., 2016; AMMAR et al., 2016; PRIYADARSINI et al., 2018; ROWLEY-NEALE et al., 2018).

Nanomateriais à base de grafeno, como GO e rGO, são muito promissores para diversas aplicações biológicas, incluindo engenharia de tecidos, biofuncionalização de proteínas, terapia antineoplásica para tratamento do câncer, bioimagem, liberação de fármacos, e como agente antimicrobiano para implantação de ossos e dentes (PRIYADARSINI et al., 2018).

Em geral, a incorporação de GO ou rGO em uma matriz de PU pode melhorar significativamente as propriedades do polímero, incluindo propriedades ópticas, elétricas, magnéticas, térmicas e mecânicas (ROMANI et al., 2018; SANG et al., 2018; YOUSEFI et al., 2013; ZHANG et al., 2018b). Atualmente, alguns estudos têm investigado o uso de PU para dispersão de nanomateriais à base de grafeno, com potencial uso em engenharia de tecidos (HUANG et al., 2017; JING et al., 2015; PANT et al., 2015) e liberação de fármacos (PATEL et al., 2015; 2016). Esse último é baseado, principalmente, em interações eletrostáticas desse material, que responde à liberação de estímulos ao pH, temperatura ou radiação (PATEL et al., 2015).

Jing et al. (2015) produziram nanocompósitos de poliuretano termoplástico (TPU)/GO através da técnica de *electrospinning* (eletrofiação), visando a obtenção de membranas para aplicação em enxertos vasculares. Baixos teores de GO foram utilizados (0,5%, 1% e 2%), obtendo-se materiais com boas propriedades mecânicas e de superfície. Estudos de biocompatibilidade realizados em cultura de células de fibroblastos 3T3 (linhagem de camundongos 3T3) e em células endoteliais de veia umbilical humana (HUVEC) mostraram maior viabilidade celular para membranas com baixo teor de GO (0,5%), sugerindo materiais com menor toxicidade. Assim, esses materiais possuem grande potencial para aplicações em engenharia de tecidos vasculares.

Pant et al. (2015) também produziram nanocompósitos de PU/GO por *electrospinning* na forma de nanofibras, visando aplicação como membranas para revestimentos de *stents* vasculares. Os compósitos produzidos apresentaram nanofolhas de GO homogeneamente dispersas na matriz polimérica, avaliados por SEM. A análise estrutural por FTIR indicou interações entre grupos funcionais hidrofílicos presente na estrutura de GO com cadeias de segmentos rígidos de PU. Um método de teste padrão de durabilidade pulsátil *in vitro* (ASTM F2477-07) avaliou o desempenho dos *stents*, expondo-os a níveis de distensão por meio de carga pulsátil hidrodinâmica. O teste mostrou que as membranas de PU/GO não

apresentaram ruptura ou delaminação após estresse mecânico. Na prática, a expansão e a contração do *stent* podem causar problemas de aderência e ruptura da membrana polimérica. Dessa forma, o material de revestimento proposto e a tecnologia de processamento podem ser abordagens promissoras para o desenvolvimento de *stent* vasculares.

Nanohíbridos de PU/GO foram sintetizados por Patel et al. (2015), para avaliação da influência do teor de GO na liberação sustentada de cloridrato de tetraciclina (fármaco modelo), um agente bacteriostático de amplo espectro. Os sistemas foram produzidos a partir de PTMG ($\overline{M}_n = 2900 \text{ g.mol}^{-1}$), HMDI, 1,4-butanodiol (extensor de cadeia) e dibutildilaurato de estanho (DBTDL). Diferentes teores de GO (2, 4, 6, e 8%) foram dispersos em PTMG por polimerização *in situ* (etapa inicial de síntese do prepolímero). Os resultados de liberação *in vitro*, realizados em solução PBS (pH 7,4) a 37 °C, sugerem uma liberação sustentada do fármaco para os filmes de nanocompósitos PU/GO em relação aos filmes de PU puros (sem GO). Segundo os autores, as nanofolhas de GO estariam dificultando a difusão do fármaco a partir da matriz de PU, controlando assim a taxa e a velocidade de liberação do fármaco, que melhorou com o aumento do conteúdo de GO. Além disso, resultados de viabilidade celular, realizados a partir de ensaios de MTT em células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea de camundongos (BMMSCs), confirmaram a biocompatibilidade dos filmes, independentemente do teor de GO disperso na matriz polimérica. Dessa forma, os nanohíbridos de PU/GO foram considerados fortes candidatos para aplicação como biomateriais.

Em um estudo recente, Huang et al. (2017) produziram hidrogéis à base de nanocompósitos de poliuretanos dispersos em água e GO (PU/GO) para aplicação em bioimpressão 3D de células-tronco neurais (NSC), visando aplicação em engenharia de tecidos. Os sistemas foram sintetizados a partir de PCL e PDLLA ($\overline{M}_n = 2000$ e 1500 Da, respectivamente) (unidade de massa molar de acordo com a referência); IPDI, DMPA e TEA. As propriedades reológicas dos hidrogéis de nanocompósitos PU/GO foram adequadas para a impressão e sobrevivência de NSC. Os resultados de viabilidade celular indicaram que as células NSC poderiam sobreviver e proliferar por mais de 7 dias em contato com os hidrogéis de PU/GO. A adição de um baixo teor de GO (25 ppm) nos hidrogéis melhorou significativamente as taxas de consumo de oxigênio nas células (aumento de 2 a 4 vezes), bem como

diferenciação neural em NSC. Esse último foi avaliado por ensaios de expressão de proteínas neurais associadas a NSC impressas, determinada por técnica de imunofluorescência. Portanto, os hidrogéis PU/GO produzidos foram considerados como importante ferramenta para impressão 3D de tecidos para reconstrução de células neurais.

É importante notar que, apesar da relevância dos estudos relatados anteriormente, usando matrizes de PU/GO para algumas aplicações biomédicas, ainda são escassos estudos utilizando dispersões aquosas de WPU e WPUU (sem solvente orgânico) para a preparação de sistemas aplicados em liberação controlada e/ou sustentada de fármacos. Sendo, dessa forma, uma motivação para o desenvolvimento deste estudo.

2.2.3 Nanocompósitos híbridos

Com o advento da nanotecnologia, muitos esforços têm sido feitos para melhorar ainda mais o desempenho e as propriedades de nanocompósitos poliméricos. Atualmente, diversos estudos têm investigado de forma inovadora, o efeito sinérgico entre duas nanocargas inorgânicas dispersas em uma mesma matriz polimérica, visando à obtenção de um novo material híbrido (CHEN et al., 2018; SAHOO et al., 2018; VERMISOGLOU et al., 2018; WANG et al., 2018b).

Ultimamente, alguns estudos mostraram que o sinergismo entre partículas de argila MMT e nanofolhas de rGO, dispersas em várias matrizes poliméricas, produziram materiais ainda mais promissores em termos de propriedades. Sahoo et al. (2018) investigaram o efeito de intercalação de camadas de argila organofílica e nanofolhas de rGO nas propriedades dielétricas de filmes de nanocompósitos de poli(fluoreto de vinilideno) (PVDF). Enquanto, Wang et al. (2018b) investigaram a dispersão de nanofolhas de rGO e camadas de silicato de MMT, a partir de um processo de síntese verde, visando a melhoria nas propriedades dielétricas e estabilidade térmica de nanocompósitos de cianoetilcelulose.

Vermisoglou et al. (2018), utilizaram híbridos de argila/rGO, estruturas bidimensionais (2D), como heteroestruturas dispersíveis em água através de um processo de rota hidrotermal. De forma semelhante, Chen et al. (2018) utilizaram o

processo hidrotermal anterior para produzir nanocompósitos híbridos de MMT/rGO e MMT/GO à base de madeira auto-hidrolisada (WH), para aplicação como retardadores de chama. Na maioria dos estudos, o sinergismo entre as camadas de MMT e nanofolhas de rGO produziu materiais de alto desempenho, com boa estabilidade térmica, elétrica e de condutividade, e melhores propriedades mecânicas.

Portanto, o desenvolvimento de nanocompósitos híbridos tem se tornado um campo ainda mais promissor em termos de propriedades para diversas aplicações. Esses nanocompósitos apresentam também, a possibilidade de interação camada-a-camada (LTL), ou seja, camadas de silicato MMT e nanofolhas de rGO podem interagir eletrostaticamente através de interações entre cátions presentes nas camadas de MMT e grupos polares presentes em estruturas de rGO (AN et al., 2018; SAHOO et al., 2018; VERMISOGLOU et al., 2018). Além disso, a semelhança na morfologia entre as estruturas, assim como as propriedades de intercalação e esfoliação, podem contribuir para a interação LTL (CHOUHAN et al., 2016). Assim, esses materiais podem ser fortes candidatos para aplicações como revestimentos, membranas de separação e aplicações biomédicas e farmacêuticas.

Até o presente momento, nenhum estudo na literatura científica investigou a síntese, caracterização e aplicação de nanocompósitos híbridos de WPU/MMT/rGO ou WPUU/MMT/rGO como sistemas de liberação de fármacos, contribuindo para mais um fator inédito nesta Tese.

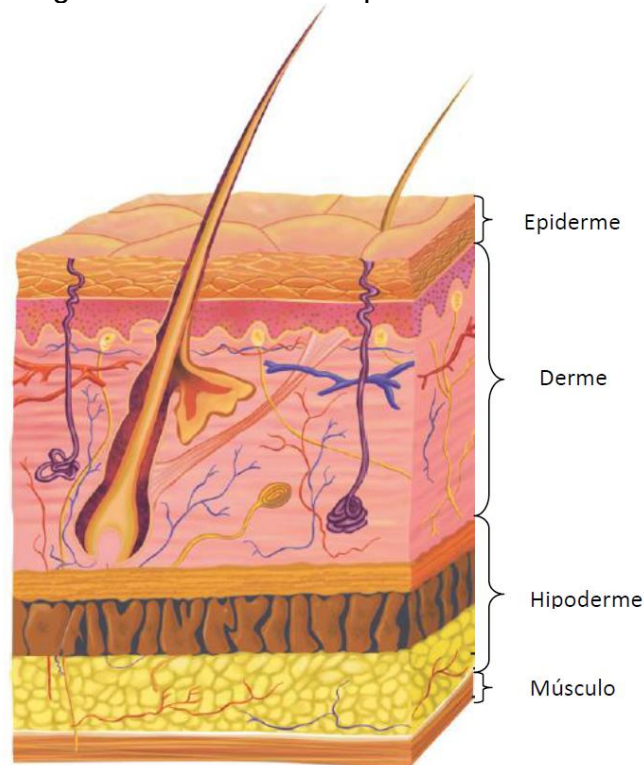
2.3 Sistemas de liberação transdérmica

2.3.1 Transporte de fármacos através da pele

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, medindo aproximadamente 2 m² em um ser humano adulto. A pele é constituída por múltiplas camadas e atua como barreira natural contra micro- e macromoléculas do ambiente, devido à sua baixa permeabilidade a essas substâncias (ALEXANDER et al., 2012; KATHE; KATHPALIA, 2017). As principais camadas da pele são a epiderme, a derme e a

hipoderme, que estão intimamente ligadas entre si. A Figura 11 mostra uma representação morfológica das principais estruturas e camadas da pele.

Figura 11 – Corte histológico das camadas da pele



Fonte: Adaptado de BAUMANN et al., 2009.

A epiderme é a camada mais externa, composta por epitélio escamoso estratificado queratinizado. É um tecido avascular (não possui vasos sanguíneos), com espessura que varia entre 0,4 mm a 1,6 mm. A epiderme é ainda formada por cinco subcamadas (ou estratos), que da sua porção mais interna até a mais superficial, dividem-se em camada basal, camada espinhosa, camada granulosa, camada lúcida e camada córnea. Excluindo-se a camada córnea, mais externa, tem-se a epiderme viável (CEVC; VIERL, 2010; KULKARNI; VANDANA, 2018; PATEL et al., 2012; SHENDE et al., 2018).

A derme é a camada intermediária, contém vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e outras estruturas, como folículos pilosos e glândulas sudoríparas. Possui espessura variável entre 1 mm a 4 mm, sendo composta por duas camadas de tecido conjuntivo que compõem uma malha interconectada de fibras de elastina e colágena, produzidas por fibroblastos. Enquanto a hipoderme, a camada mais

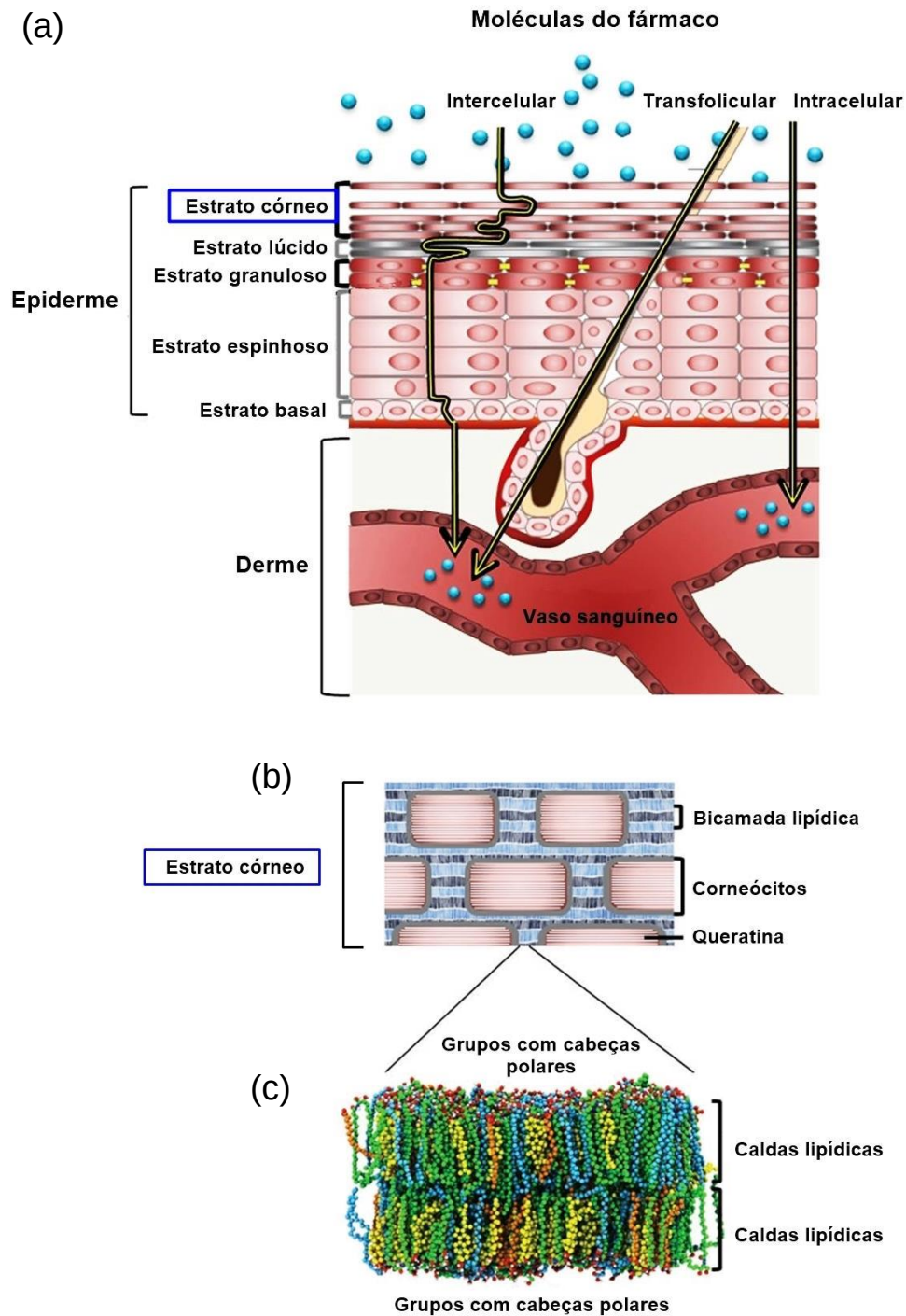
profunda da pele, consiste em tecido conjuntivo, bem vascularizado, e tecido adiposo, que conecta a pele à fáscia subjacente (tecido fibroso) dos ossos e músculos (CEVC; VIERL, 2010; PATEL et al., 2012; SHENDE et al., 2018).

Em se tratando da passagem de substâncias ativas através da pele, o estrato córneo (SC) é a camada mais externa da epiderme que limita a penetração da maior parte das moléculas ativas, devido às características de barreira e impermeabilidade. (CEVC; VIERL, 2010; PATEL et al., 2012). O SC tem espessura entre 10 a 20 μm , e é formado por um conjunto de células mortas, os corneócitos, que são células queratinizadas, embebidas por uma matriz lipídica. Dessa forma, a passagem de substâncias ativas, principalmente hidrofílicas e de elevada massa molar, é dificultada pela natureza hidrofóbica da bicamada lipídica (CEVC; VIERL, 2010).

A Figura 12 mostra uma representação esquemática dos principais processos de permeação de substâncias ativas, a partir das diferentes camadas da epiderme. O SC tem uma morfologia semelhante a uma parede de “tijolos”, sendo estes representados pelos corneócitos mortos (compostos por queratina), e as camadas de “cimento” representam os lipídios, que são constituídos por colesterol, ácidos graxos livres e ceramidas, preenchendo os espaços intercelulares (ALEXANDER et al., 2012). Os lipídios que preenchem os espaços entre os corneócitos são organizados em uma estrutura de bicamada, com caudas lipídicas hidrofóbicas no seu interior, e grupos com cabeças polares para o lado de fora (YANG et al., 2017).

A permeação de moléculas de fármacos pode ocorrer através das camadas lipídicas (via intercelular), dos corneócitos (intracelular) ou através de folículos pilosos, sebáceos e/ou glândulas sudoríparas (via transfolicular) (YANG et al., 2017). As moléculas lipofílicas de baixa massa molar, geralmente atravessam o SC por via intercelular, entre as bicamadas lipídicas, seguindo entre as demais camadas da epiderme. Enquanto, o caminho intercelular é geralmente permeado por substâncias mais hidrofílicas, de baixa massa molar, interpenetrando através dos poros existentes nos corneócitos. Finalmente, a via transfolicular é o caminho de acesso mais rápido à derme para ação sistêmica (YANG et al., 2017).

Figura 12 - Transporte de fármacos através da pele



Legenda: (a) – principais processos de permeação de fármacos através da pele; (b) – constituição do estrato córneo (SC) por bicamada lipídica, corneócitos e queratina; (c) – bicamada lipídica organizada em uma estrutura constituída por caudas lipídicas hidrofóbicas no interior e grupos com cabeças polares para o lado de fora. Os lipídios são, principalmente, colesterol (amarelo), ácidos graxos livres (azul) e ceramidas (verde).

Fonte: Adaptado de YANG et al., 2017.

Os processos de penetração e transporte de fármacos através do SC podem ser descritos por modelos matemáticos, que dependem geralmente do tipo de sistema transdérmico (COUTO et al., 2014). A permeação de fármacos a partir de membranas e/ou filmes transdérmicos é baseada na lei de difusão de Fick, onde a substância ativa geralmente se difunde de uma concentração mais alta para a mais baixa (COUTO et al., 2014). A lei de difusão de Fick é considerada um processo de transferência de massas de solutos individuais, impulsionados por movimentos moleculares aleatórios, sendo que a velocidade de transporte pode ser expressa pela Equação 1 (GODIN; TOUITOU, 2007).

$$\frac{dC}{dt} = K \times D \times \frac{C_0}{h} \quad (1)$$

Onde dC/dt é a taxa de transferência por unidade de área de superfície (fluxo); K é o coeficiente de partição; D é o coeficiente de difusão; C_0 é a concentração no compartimento doador, e h é a espessura da membrana (barreira).

2.3.2 Sistemas de liberação transdérmica de fármacos (TDDS)

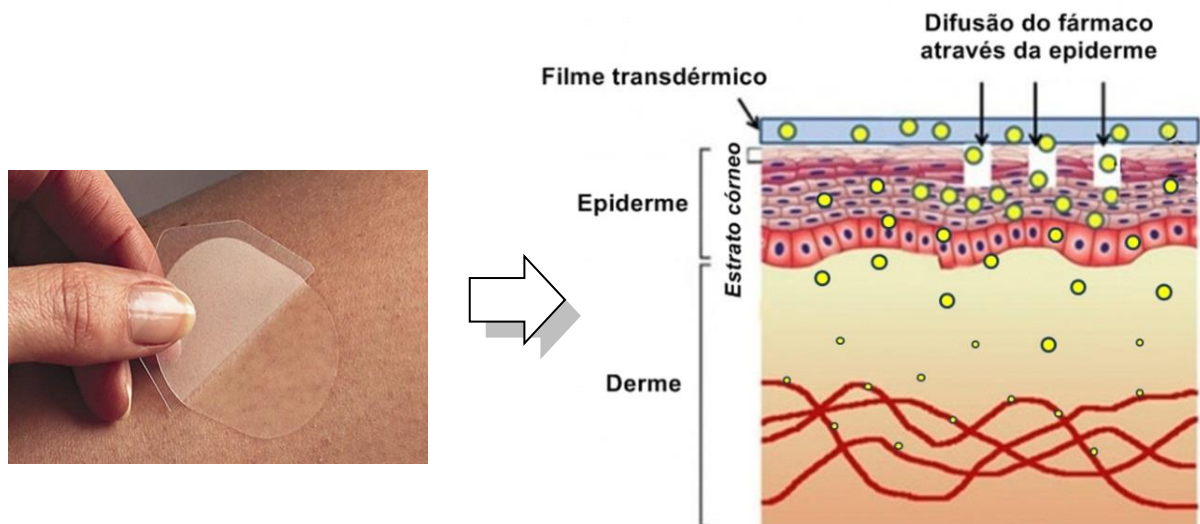
Os sistemas de administração transdérmica de fármacos (*transdermal drug delivery systems*) (TDDS), ou sistemas terapêuticos transdérmicos, são formas farmacêuticas que possibilitam a liberação e permeação de uma ou mais substâncias ativas através da pele (AHMED; EL-SAY, 2016; JASSIM et al., 2018). Existem inúmeros sistemas e/ou formulações desenvolvidas para promover a penetração de ativos através da pele, sendo os mais utilizados, usualmente, as pomadas, os cremes, loções e emulsões. No entanto, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas, como os adesivos transdérmicos (*patch*), adesivos transdérmicos com microagulhas, nanoemulsões, nanopartículas (lipídicas sólidas, poliméricas, magnéticas e inorgânicas), sistemas vesiculares, como os lipossomas e niossomas, dentre outros (ALKILANI et al., 2015).

Os adesivos transdérmicos ou “*patches*” são sistemas TDDS com larga aceitação mundial, pois são muito utilizados na medicina convencional para o tratamento de hipertensão, tabagismo, angina *pectoris*, síndrome do climatério,

distúrbios do movimento e dores crônicas. Além disso, novas aplicações estão sendo desenvolvidas, como anticoncepcionais e tratamento para o diabetes (PASTORE et al., 2015).

O principal mecanismo envolvido na liberação de fármacos, a partir de sistemas TDDS, é a difusão do agente ativo através das camadas da pele, como representado na Figura 13. Nesses materiais podem ser usados fármacos de ação sistêmica, para efeito na corrente sanguínea, como os *patches*, ou fármacos de ação local (diretamente na pele) (PARHI, 2016; ZHAO et al., 2016).

Figura 13 – Mecanismo liberação de fármacos a partir de adesivo transdérmico



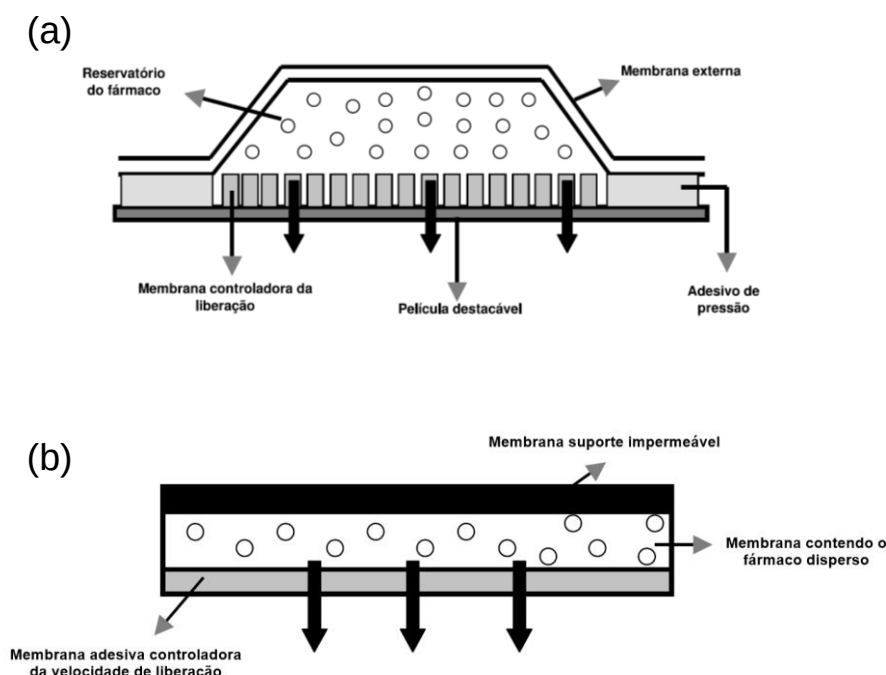
Fonte: Adaptado de KULKARNI; VANDANA, 2018.

Os adesivos transdérmicos apresentam uma série de vantagens quando comparados a outras formas farmacêuticas, como por exemplo: (1) evitam o efeito de primeira passagem hepática; (2) permitem a aplicação em diferentes áreas do corpo; (3) aumentam a adesão do paciente ao tratamento, devido à facilidade e a menor frequência de administração; (4) fornecem absorção adequada e níveis plasmáticos controlados de fármacos potentes; (5) evitam os riscos e inconvenientes da via parenteral e o ambiente hostil do trato gastrointestinal; e (6) evitam as variações fisiológicas e podem ser facilmente removidos, caso seja necessária a suspensão do tratamento (CHORILLI et al., 2007; KATHE; KATHPALIA, 2017; JASSIM et al., 2018). No entanto, podem também apresentar algumas limitações, que estão relacionadas ao tipo de fármaco e ao material polimérico, como: são

inadequados para fármacos irritantes e sensibilizantes para a pele; permitem somente a veiculação de fármacos relativamente potentes; podem apresentar dificuldade de aderência a qualquer tipo de pele e possibilidades de reações alérgicas cutâneas (CHORILLI et al., 2007; KATHE; KATHPALIA, 2017).

Os sistemas TDDS são usualmente classificados em sistemas reservatórios e sistemas matriciais. A Figura 14 mostra uma ilustração desses sistemas.

Figura 14 – Principais formas de sistemas TDDS



Legenda: (a) – sistema reservatório e (b) – sistema matricial.
Fonte: Adaptado de CHORILLI et al., 2007.

Em geral, os sistemas reservatórios são formados por uma membrana externa, um reservatório do fármaco, uma membrana porosa, uma camada adesiva e uma película descartável (JASSIM et al., 2018). A liberação do fármaco nos sistemas reservatórios é controlada por uma membrana microporosa ou semipermeável. O reservatório pode ser composto pelo fármaco sólido ou uma suspensão em meio líquido. As paredes do reservatório são impermeáveis de um lado e não porosas ou microporosas do outro. O fármaco migra numa taxa controlada para o sítio de absorção (CHORILLI et al., 2007; KULKARNI; VANDANA, 2018).

Nos sistemas matriciais, o fármaco pode estar disperso em uma matriz polimérica contendo ou não uma camada adesiva. Um lado da matriz permanece em contato com a pele, enquanto o outro lado é protegido por uma membrana de suporte impermeável. Nesse caso, os fármacos se difundem através da matriz até o sítio de absorção (CHORILLI et al., 2007; DHIMAN et al., 2011; KULKARNI; VANDANA, 2018; JASSIM et al., 2018). A Tabela 2 apresenta alguns sistemas TDDS ou adesivos transdérmicos (*patches*) comercialmente disponíveis. Os analgésicos, os hormônios, a nicotina e os fármacos para o tratamento de angina, hipertensão arterial e enjoos, estão entre os grupos de medicamentos mais utilizados em *patches* comerciais.

Tabela 2 - Alguns adesivos transdérmicos comerciais

Fármaco	Especialidade	Fabricante	Duração (dias)
Escopolamina	Transderm- Scop®	Alza/Novartis	3
Nitroglicerina	Nitro-Disc®	Searle	1
	Minitran®	3M Pharm	1
	Nitrodur®	Key	1
Clonidina	Catapress TTS®	AlzaCorp./Boehringer Ingelheim	7
Estradiol	Estraderm®	AlzaCorp./Novartis	3
	Alora®	Alza/Procter&Gamble	3
	Fematrix®	Ethical Pharm./Solvay	3
Estradiol/Progesteron	Estraderm®	AlzaCorp./Novartis	3
Testosterona	Testoderm®	AlzaCorp./SmithKline	1
	Androderm®	Beecham	1
Fentanil	Duragesic®	JanseenPharm	3
Nicotina	Nicoderm®	Marion Merrel Dow	1
	Nicotrol®	Parke-Davis	1

Fonte: Adaptado de CHORILLI et al., 2007.

A escopolamina, um fármaco anticolinérgico, foi o primeiro medicamento utilizado em matrizes transdérmicas. Seu uso é indicado, principalmente, para o controle de náuseas e vômitos pós-operatórios e enjoo em alto mar (APFEL et al., 2010).

Para a terapia de reposição hormonal (HRT), algumas associações de estradiol e progesterona, e *patches* à base de testosterona são comercialmente disponíveis (GORDON et al., 2018).

Os adesivos de nitroglicerina são indicados para o tratamento da angina (dor no peito causada por vasos sanguíneos estreitos no coração). A nitroglicerina relaxa os vasos sanguíneos para que o coração receba mais sangue e mais oxigênio, amenizando os efeitos da dor (DIVAKARAN; LOSCALZO, 2017).

Os adesivos de fentanil contêm um forte narcótico usado para tratar dores crônicas e severas (SCHUG; TING, 2017). Já os adesivos contendo clonidina são utilizados no tratamento de hipertensão arterial (EHRLIC et al., 2016)

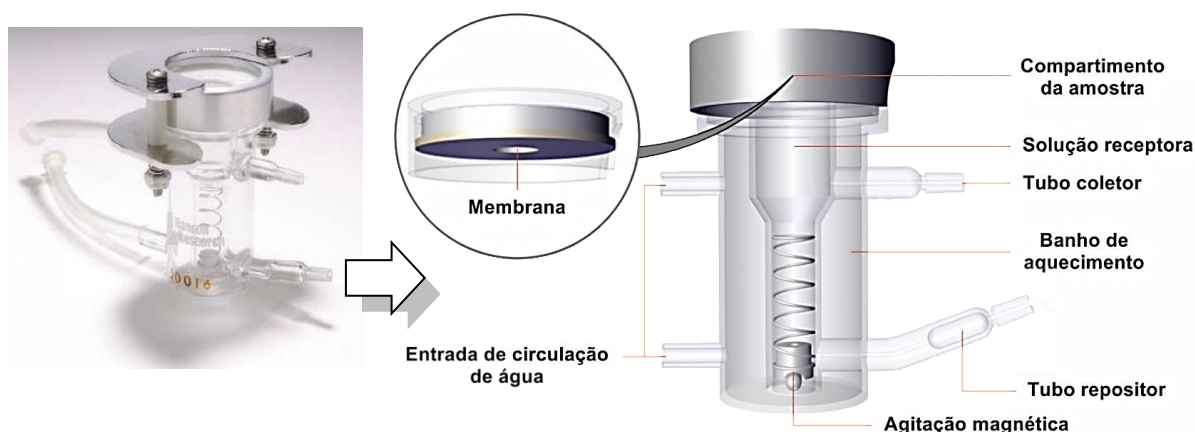
Por fim, os adesivos contendo nicotina são indicados para fumantes que desejam parar de fumar, auxiliando na interrupção do tabagismo, e ajudam a prevenir os sintomas de abstinência ao tabaco (SUKSAEREE et al., 2018).

2.3.3 Estudos de permeação e retenção cutânea ex vivo

Para avaliar o teor de medicamento liberado através de filmes transdérmicos (ou *patches*) são necessários que sejam realizados testes descritos nas farmacopeias vigentes (UEDA et al. 2009). Entre os ensaios solicitados, destaca-se o teste que avalia a permeação cutânea. Esta análise permite avaliar se a formulação, ou sistema transdérmico, de fato é capaz de conduzir o medicamento através da epiderme até a derme de forma viável (AHMED; EL-SAY, 2016; ANIRUDHAN et al., 2016; DHIMAN et al., 2011; HECK et al., 2016).

Atualmente, a maioria dos testes de permeação e retenção cutânea é realizado em um sistema bicompartimental, como as células de difusão vertical. A Figura 15 mostra a representação de uma célula de difusão vertical do tipo *Franz*.

Figura 15 – Representação de uma célula de difusão vertical do tipo *Franz*



Fonte: Adaptado de SO et al., 2014.

Os ensaios de permeação são realizados com o objetivo de simular as condições *in vivo*, utilizando membranas biológicas (*ex vivo*) provenientes de pele animal ou pele humana. Por motivos éticos, frequentemente a pele animal é preferida em relação à pele humana para pesquisa, proporcionando resultados satisfatórios. A pele humana é de difícil obtenção, pois geralmente é proveniente de cadáveres ou cirurgia plástica, sendo necessária aprovação junto a um comitê de ética antes da sua utilização. Por isso, é preferível a utilização de membrana biológica, principalmente oriunda da pele de orelha de porco, pois a pele suína apresenta anatomia vascular, arranjo de fibras colágenas e a constituição de lipídeos do estrato córneo (SC) semelhantes aos da pele humana (LIU et al., 2016; PARHI, 2016; ZHAO et al., 2016).

Os materiais utilizados para produção de adesivos transdérmicos devem ser biocompatíveis, não apresentar nenhum grau de toxicidade *in vivo* e ser eficientes na liberação do fármaco. A Tabela 3 apresenta alguns exemplos de polímeros utilizados na preparação de sistemas TDDS e os principais tipos de membranas biológicas aplicadas em estudos de permeação *ex vivo*.

Tabela 3 – Exemplos de alguns polímeros utilizados atualmente na produção de sistemas transdérmicos (TDDS)

Polímero	Fármaco modelo/ Atividade biológica	Tipo de membrana usada no ensaio ex vivo	Referência
Copolímero de poli(ácido láctico- <i>b</i> -ácido glicólico) (PLGA) e Pluronic® F-68 (copolímero PEG-PPG-PEG)	Rasagilina (fármaco utilizado para o tratamento da doença de Parkinson)	Pele de rato	Bali et al. (2021)
L-lisina (aminoácido), e ácidos L-aspártico e L-fenilalanina	Naproxeno (anti-inflamatório não esteroidal)	Pele da mama humana, oriunda de cirurgia plástica	Martí-Centelles et al. (2021)
Copolímero de poli(vinil pirrolidona- <i>b</i> -anidrido itacônico), quitosana, carboximetil quitosana, ácido hialurônico e alginato de sódio	5-Fluorouracil (fármaco anticâncer)	Pele de frango desengordurada	Rata et al. (2021)
Poli(álcool vinílico) (PVA), alginato de sódio e gelatina	Rifampicina (antibiótico)	Pele de rato	Sharma et al. (2021)
Eudragit® RL PO (copolímero à base de ácido acrílico e metacrílico) e hidroxipropil metilcelulose (HPMC)	Quetiapina (fármaco antipsicótico)	Pele de rato	Agrawal; Patel (2020)
Copolímeros à base de ácido acrílico-acrilato de octila, acrilato de 2-etilhexil e poli(vinil pirrolidona) (PVP)	Felbinac (agente analgésico e anti-inflamatório)	Pele de rato	Gato et al. (2020)
PVA e gelatina	Lidocaína (anestésico) e aspirina (agente analgésico)	Pele de porco	Maneewattana-pinyo et al. (2020)
PVP, etilcelulose e glicol propilênico	Fumarato de cetotifeno e sulfato de salbutamol (agentes antiasmáticas)	Pele de coelho	Yousuf et al. (2020)
Poliuretano e hidroxipropil celulose (HPC)	Donepezil (agente colinérgico para o tratamento do Alzheimer)	Pele de rato	Gencturk et al. (2016)

Fonte: O autor, 2021.

Atualmente, a maior parte dos materiais utilizados na preparação de sistemas TDDS dispostos na literatura científica é sintetizada na presença de solventes orgânicos (AGRAWAL; PATEL, 2020; BALI et al., 2021; GATO et al., 2020; MANEEWATTANAPINYO et al., 2020; MARTÍ-CENTELLES et al., 2021; RATA et al., 2021; SHARMA et al., 2021; YOUSUF et al., 2020), o que representa alto custo com equipamentos e reagentes, longo tempo de produção e, possivelmente, pode ocasionar algum processo alérgico à pele. Outra desvantagem é a necessidade de remoção do solvente, pois requer a aplicação de temperaturas elevadas aos materiais, podendo levar à degradação de componentes de baixa massa molecular, incluindo o fármaco.

Um estudo publicado em 2016 (GENCTURK et al., 2016), chamou atenção ao produzir nanofibras de poliuretano e hidroxipropil celulose (PU/HPC) para potencial aplicação como sistemas de liberação transdérmica de fármacos (TDDS). Nesse estudo, as membranas foram preparadas pelo método de eletrofiação (*electrospinning*). Donepezil, um fármaco de ação colinérgica para o tratamento da doença de *Alzheimer*, foi utilizado como fármaco modelo. Estudos de permeação *ex vivo* foram realizados utilizando membrana biológica proveniente da pele de ratos, além de testes para avaliação da citotoxicidade das membranas. De acordo com os resultados, o fármaco exibiu liberação controlada através do mecanismo de difusão. Os estudos de permeação *ex vivo* através da pele, que se assemelham a membrana sintética, demonstraram o perfil de fluxo do fármaco modelo. Além disso, ensaios de citotoxicidade indicaram que as nanofibras de PU/HPC podem ser bem toleradas pela pele e os componentes do filme não são irritantes para a pele.

Devido à carência de estudos atuais na literatura aplicando os poliuretanos para o desenvolvimento de sistemas TDDS, este estudo propõe uma nova possibilidade de aplicação das dispersões aquosas de poli(uretano-ureia)s (WPUU) e seus nanocompósitos (NWPU), visando à produção de filmes e/ou membranas aplicados como sistemas de liberação transdérmica de fármacos. Neste caso, utilizando progesterona como fármaco modelo.

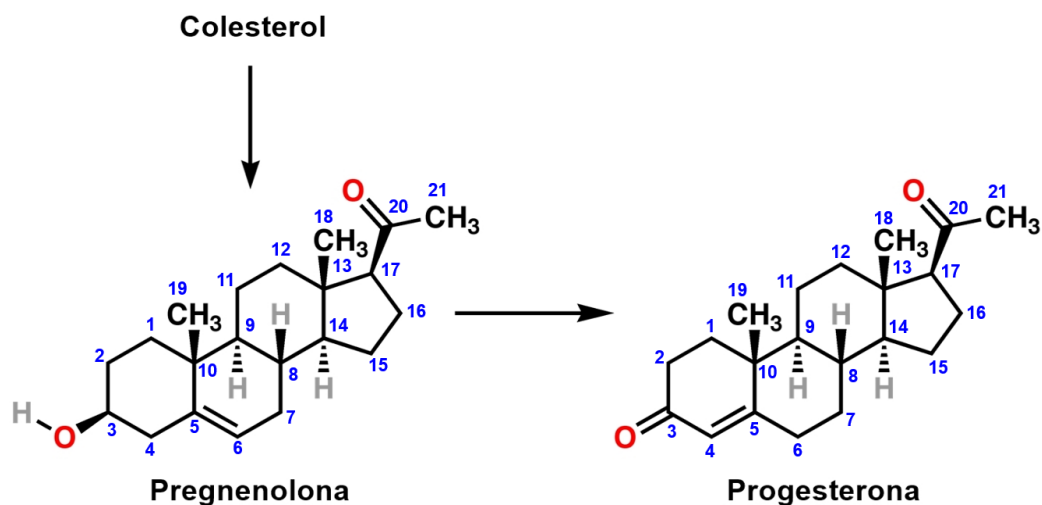
2.4 Progesterona (P4) – fármaco modelo

A progesterona natural é um hormônio esteroide produzido pelas células do corpo lúteo (glândula endócrina que se desenvolve no ovário após ovulação) e placenta, e em menores quantidades pelas glândulas suprarrenais e testículos. A progesterona em conjunto com o estrogênio, atuam como hormônios reguladores do ciclo menstrual e função reprodutiva feminina (L'HERMITE, 2013; MARQUES et al., 2015). Concentrações sanguíneas elevadas de progesterona podem ser alcançadas na fase lútea do ciclo menstrual e na gravidez (RUAN; MUECK, 2014). O hormônio apresenta também uma série de efeitos fisiológicos no organismo, atuando, principalmente, no útero para implantação do óvulo fertilizado, assim como nas glândulas mamárias para a produção de leite materno (RUAN; MUECK, 2014; WISHART et al., 2006).

A progesterona (P4) ou pregn-4-eno-3,20-dione (designação química segundo a IUPAC) é um composto lipossolúvel, produzido a partir da biossíntese da pregnenolona, um composto derivado do colesterol (WISHART et al., 2006). A Figura 16 mostra a conversão da estrutura da pregnenolona em progesterona. A partir de reações enzimáticas, o grupo -OH na posição C-3, é convertido em um grupo C=O, e a ligação dupla do segundo anel é deslocada da posição C-5 para o C-4 (Figura 16). Além disso, a P4 participa como um hormônio intermediário na biossíntese de hormônios esteroide gonadal e corticosteróides adrenais (AL-JASEM et al., 2014).

A forma sintética da P4 utilizada como medicamento, apresenta-se sob a forma de um pó branco cristalino, praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol e ligeiramente solúvel em acetona e óleos minerais. A Tabela 4 reúne algumas características físico-químicas do fármaco.

Figura 16 – Biossíntese de progesterona a partir da pregnenolona



Fonte: Adaptado de WISHART et al., 2006.

Tabela 4 – Propriedades físico-químicas da progesterona

Parâmetros	Propriedades
Fórmula química	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Massa molar	314,46 g.mol ⁻¹
Densidade	1,1 ± 0,1 g.cm ⁻³
Solubilidade em água	0,00546 mg.mL ⁻¹
Ponto de ebulição	447,2 ± 45 °C a 760 mmHg
Ponto de fusão	128-132 °C
pKa (ácido mais forte)	18,47
pKa (base mais forte)	-4,8

Fonte: WISHART et al., 2006.

A P4 tem sido utilizada em diversos tipos de terapias. Os principais usos são em casos de disfunções uterinas, como hemorragias e amenorreia secundária (ausência de menstruação); contracepção; para suporte da fase lútea durante as técnicas de reprodução assistida; e em terapias de reposição hormonal (HRT) para mulheres na pós-menopausa (L'HERMITE, 2013; TAVANIOTOU et al., 2000). Além disso, a P4 pode ser administrada de diversas formas, que depende de fatores fisiopatológicos e farmacoterapêuticos. As principais vias de administração do

hormônio incluem as vias oral, intramuscular, nasal, vaginal e transdérmica (creme, gel ou adesivo) (RUAN; MUECK, 2014; TAVANIOTOU et al., 2000; UNFER et al., 2005).

Adesivos transdérmicos contendo baixas doses de hormônios estrógenos isolados ou em associação com progestinas sintéticas são amplamente utilizados em HRT (CASEY; MURRAY, 2008). Uma combinação de 0,620 mg de estradiol e 2,70 mg de acetato de noretisterona (NETA – um hormônio progestogênico) está disponível comercialmente como CombiPatch®. O sistema transdérmico, disperso em 9 cm², possui uma taxa de liberação nominal de estradiol/NETA de 0,05/0,14 mg por dia, sendo indicado para o tratamento de sintomas vasomotores em mulheres na pós-menopausa, reduzindo o risco de câncer de mama (CASEY; MURRAY, 2008).

Por outro lado, em terapias à base de progestinas naturais, como a P4, o uso de altas doses (100-300 mg) por via oral ou vaginal é estritamente necessário para atingir níveis séricos efetivos do fármaco (CASEY; MURRAY, 2008). A administração vaginal de P4 é útil, especialmente no tratamento da fase lútea, para problemas em mulheres inférteis e também para aliviar os sintomas da síndrome pré-menstrual (CASEY; MURRAY, 2008). No entanto, P4 tem meia-vida curta e baixa solubilidade em água. Além disso, a administração de P4 por via oral pode levar a uma biodisponibilidade inconsistente e alto metabolismo de primeira passagem hepática (CASEY; MURRAY, 2008; JAIN et al., 2008). Assim, a produção de um sistema de liberação modificada de P4 semelhante ao estrogênio transdérmico seria interessante e conveniente para manter os níveis plasmáticos do fármaco controlados, prolongando a ação farmacológica do medicamento.

Nos últimos anos, alguns estudos foram desenvolvidos utilizando a P4 em diversas matrizes poliméricas (JAIN et al., 2008; MASHAK et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2013; ROMERO et al., 2016; VALENTA et al., 2001a). No entanto, nenhum estudo, que não seja do autor desta Tese, foi divulgado anteriormente empregando sistemas NWPUU à base de MMT, rGO ou MMT/rGO para liberação transdérmica de P4. Além disso, os filmes de NWPUU possuem várias propriedades interessantes para aplicação como sistemas TDDS, como facilidade de dispersão de fármacos, boas propriedades mecânicas, capacidade de permeação de fármacos através da pele, bioadesão, além de ser produzido na total ausência de solventes orgânicos.

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais

3.1.1 Reagentes

Seguem relacionados a seguir, os principais materiais utilizados na elaboração desta Tese. Todos os reagentes empregados nos experimentos foram utilizados como recebidos.

- Ácido dimetilolpropilônico (DMPA) – Aldrich Chemical Company, Inc.; grau de pureza: P.A.
- Argila Bragel P.A.– argila montmorilonita sódica $[(\text{Mg}, \text{Ca})\text{O}.\text{Al}_2\text{O}_3\text{Si}_5\text{O}_{10}.\text{nH}_2\text{O}]$, de natureza hidrofílica. Aspecto: pó creme claro. Procedência: recebido como doação de Bentonita União Nordeste S.A.
- Copolímero de poli(glicol etilênico-*b*-glicol propilênico) (PEG-*b*-PPG) com 7% de PEG (em relação a massa molar de copolímero) – Dow Química S.A, número de hidroxilas ($n^\circ \text{OH}$) = 60,6 mg KOH/g, massa molar numérica média ($\overline{M}_n$)= 1850 g.mol⁻¹ (Dados fornecidos pelo fabricante).
- Copolímero de poli(glicol etilênico-*b*-glicol propilênico) (PEG-*b*-PPG) com 38% de PEG (em relação a massa molar de copolímero) – Dow Química S.A, número de hidroxilas ($n^\circ \text{OH}$) = 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. – TecLab Ltda; 99,5% de pureza.
- Fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) – Spectrum Chemical MFG. CORP.; 99% de pureza.
- Glicol propilênico – Dow Brasil Sudeste Industrial Ltda, Brasil; massa molar = 76,1 g.mol⁻¹(Dados fornecidos pelo fabricante).

- Hidróxido de sódio P.A. (NaOH) – Vetec Química Fina Ltda P.A..
- Hidrato de hidrazina – Vetec Química Fina Ltda; 64% de pureza.
- Metanol P.A. – Tedia®; grau HPLC.
- Monolaurato de sorbitan etoxilado 20 EO (Tween® 20) - Sigma-Aldrich; tensoativo não-iônico, $C_{58}H_{114}O_{26}$, $\overline{M}_n = 1227.54 \text{ g.mol}^{-1}$.
- Óxido de grafeno reduzido (rGO) – Procedência: sintetizado e doado pelo Laboratório de Física da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC/RIO).
- Poli(glicol propilênico) (PPG) – Dow Química S.A; PPG FLUENT CANE 612; número de hidroxilas ($n^\circ \text{ OH}$) = $108 \text{ mg KOH.g}^{-1}$; massa molar numérica média ($\overline{M}_n$) = 1000 g.mol^{-1} . Dados fornecidos pelo fabricante.
- Progesterona micronizada – Pharma Nostra; Teor: 100,91%; Fab.: 07/2017; Val.: 07/2018.
- 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 de tubos Vortex - IKA® LabDancer.
- Agitador magnético com aquecimento – IKA HS 7.
- Agitador mecânico – IKA Labortechnik, Mod. RW-20M; munido de haste de agitação tipo cruz.
- Analisador de tamanho de partícula – Malvem Instruments, Zetasizer, Mod. NANO-ZS.
- Analisador termogravimétrico (TGA) – TA Instruments, Mod. TGA Q.50.
- Aparelho de ultrassom – Unique Group, Mod. USC-1600.
- Balança analítica – (Bel Engineering®; Mod. 214A).

- Célula de difusão de *Franz*, equipado com banho ultratermostático (Quimis®, Mod. Q214M2) e agitador magnético (Marte®, Mag - Multe).⁽¹⁾
- Coluna cromatográfica – Kromasil C18, 100Å (250 mm x 4,6 mm, 5 µm).
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) – Agilent Technologies, modelo 1260 infinity; Detector DAD; Software OpenLab®.
- Difratorômetro de raios-X (XRD) – Rigaku, modelo Miniflex (Osaka, Japan).⁽²⁾
- Dispersor Ultra-Turrax – IKA®, Mod T25 Basic.
- Espectrofotômetro de varredura na região do ultravioleta visível (UV-Vis) – JascoLtda – Mod. V-630; software Spectra Manager.⁽¹⁾
- Espectrômetro de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) – Perkin Elmer, Mod. Spectrun One, com acessório de refletância total atenuada (ATR).
- Espectrômetro de ressonância magnética nuclear (NMR) de baixo campo - Maran Ultra 23, operando a 23,4 MHz, equipado com uma sonda de temperatura variável de 18 mm.⁽³⁾
- Estufa – Icamo, Mod. 3.
- Microscópico eletrônico de varredura - Jeol, Mod. 6510LV.
- Milli Q Gradiente – Millipore®.
- Paquímetro eletrônico digital – Starret, série 727.
- pHmetro digital – Bante instruments, Mod. 922; calibrado com soluções padrão 4,0 e 10.0 (Hanna instruments).⁽¹⁾
- Viscosímetro rotacional – Brookfield LV DV II + Pro, *spindles* SCA-18 e SCA- 31, com adaptador UL universal para volumes reduzidos de amostra, acoplado a banho termostatizado (Tecnal, Mod. TE-2005).

⁽¹⁾ Equipamentos localizados no Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LADEG), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

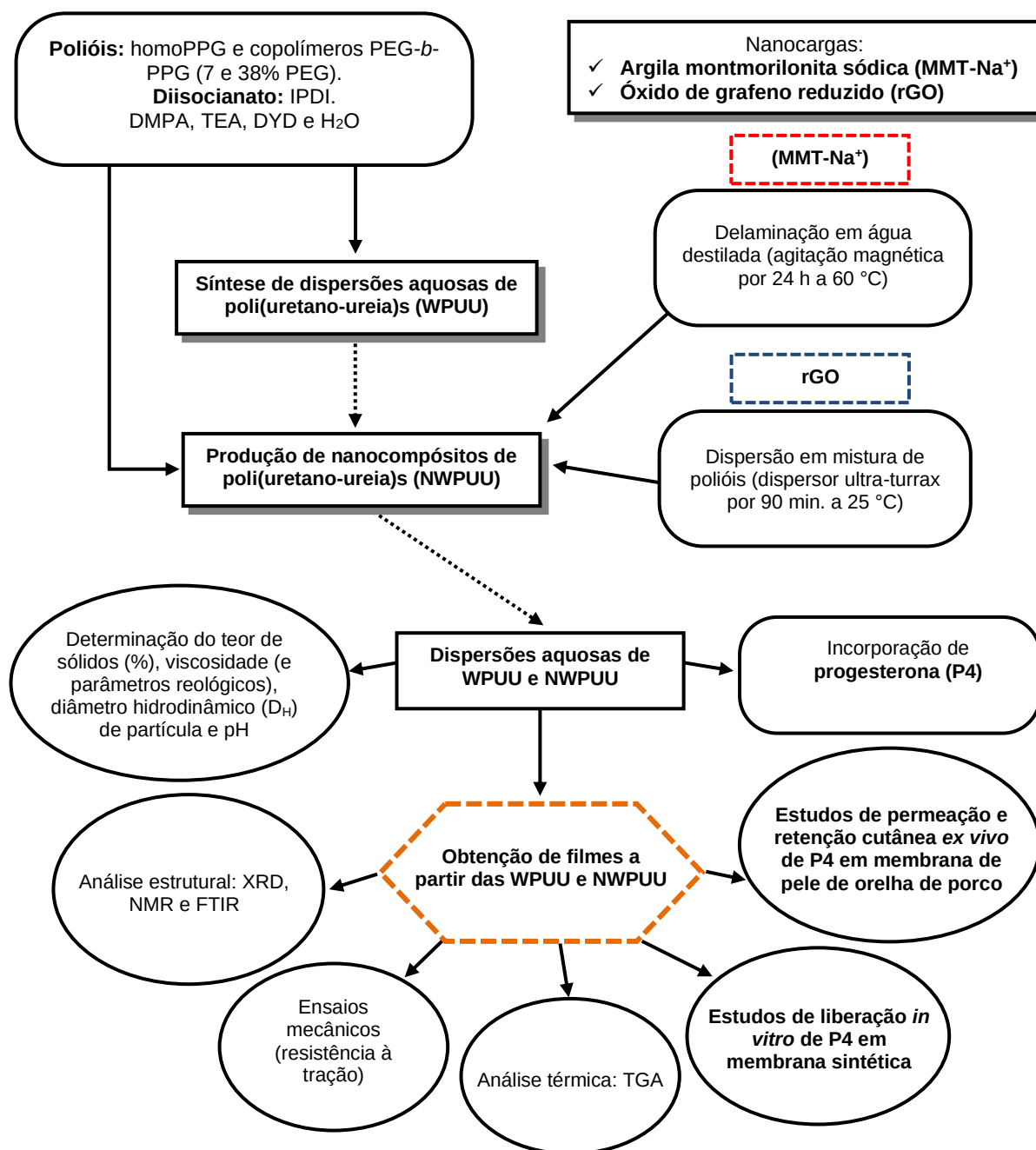
⁽²⁾ Equipamento localizado no Laboratório de Apoio Instrumental 2 (LAPIN 2), Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

⁽³⁾ Equipamento localizado no Laboratório de RMN, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

3.2 Métodos

A seguir serão descritos os métodos que foram utilizados nesta Tese, os quais estão detalhados no fluxograma da Figura 17.

Figura 17 - Fluxograma do procedimento experimental



Fonte: O autor, 2021.

3.2.1 Síntese das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU

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 das dispersões aquosas de poli(uretano-ureia)s (WPUU) e seus nanocompósitos (NWPUU) estudados nesta Tese: 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 (COUTINHO et al., 2000; 2001; 2002a; 2002b; 2008; DELPECH, 1996; DELPECH et al., 2011; DELPECH; MIRANDA, 2012; GARCIA, 2010; MIRANDA, 2015; MIRANDA et al., 2015; VIEIRA, 2017; VIEIRA et al., 2019; 2020a; 2020b).

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

Para a produção dos nanocompósitos (NWPUU) foram utilizadas duas diferentes nanocargas inorgânicas: uma argila montmorilonita sódica (MMT- Na^+), de natureza hidrofílica, e óxido de grafeno reduzido (rGO), de natureza predominantemente hidrofóbica. A mistura das nanocargas também foi testada, visando a possibilidade de obtenção de novos materiais híbridos (MMT/rGO) estáveis. O objetivo foi avaliar os possíveis efeitos do sinergismo entre as partículas inorgânicas e as cadeias poliméricas.

A incorporação de MMT e/ou rGO em sistemas WPUU, visando a obtenção de nanocompósitos foi realizada a fim de verificar a influência das nanocargas nas propriedades dos materiais e possível aplicação em sistemas TDDS. Como abordado na literatura, esses materiais são bioinertes, biocompatíveis e possuem baixa toxicidade com sistemas biológicos, o que justifica a escolha desses nanomateriais para utilização neste trabalho.

A produção de nanocompósitos híbridos de NWPUU/MMT/rGO, por sua vez, é pela primeira vez investigada em matrizes de WPUU, contribuindo para o ineditismo e relevância desta Tese.

3.2.1.1 Formulações estudadas

Inicialmente, foram sintetizados dois grupos de dispersões aquosas WPUU, denominadas S7 e S38, que foram relacionadas aos diferentes teores de segmentos PEG no copolímero (7 e 38% de PEG, respectivamente). A adição de 0,5% de partículas de MMT ou rGO, e a proporção 0,25/0,25% de suas misturas (MMT/rGO) nas dispersões, produziram duas séries de nanocompósitos. A sigla dos sistemas sintetizados e o teor de nanocargas estão descritos na Tabela 5.

Foram preparadas 16 formulações de dispersões aquosas WPUU e NWPUU (já que todas foram produzidas em duplicata), e os resultados apresentados na seção de Resultados e Discussão são valores médios de determinações obtidas em duas reações, realizadas com formulações e parâmetros reacionais idênticos.

Tabela 5 – Sigla das dispersões aquosas e teor de nanocargas em nanocompósitos

Sistemas WPUU^(a)	Séries de nanocompósitos (NWPUU) [teor de nanocarga]^(b)
S7	S7/MMT [0,5%]
	S7/rGO [0,5%]
	S7/MMT/rGO [0,25/0,25%]
S38	S38/MMT [0,5%]
	S38/rGO [0,5%]
	S38/MMT/rGO [0,25/0,25%]

^(a)PEG-b-PPG com diferentes teores de segmentos PEG: dispersões contendo 7% de PEG e 38% de PEG foram nomeadas como sistemas S7 e S38, respectivamente, em termos de massa molar de copolímero ($\bar{M}_n$ = 1850 e 2900 g.mol⁻¹, respectivamente).

^(b)Teor de nanocarga (%) calculado em relação ao % de prepolímero na reação.

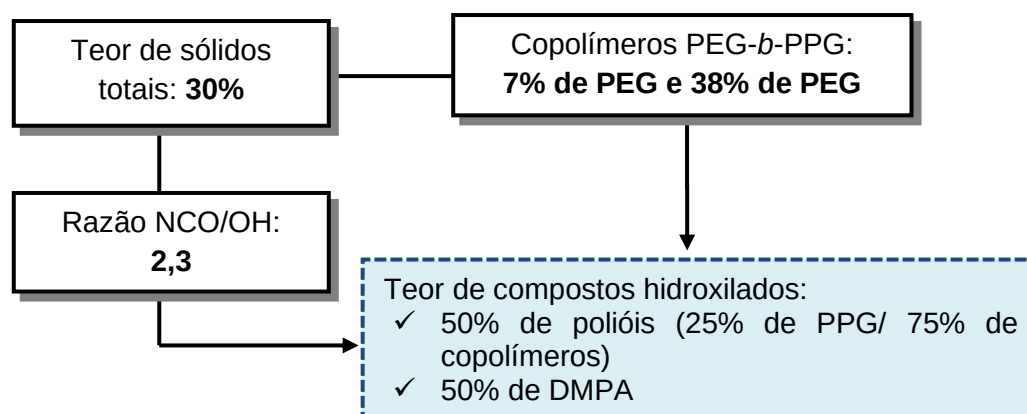
MMT= argila montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

3.2.1.2 Parâmetros reacionais avaliados

Os parâmetros reacionais avaliados para as formulações foram descritos de acordo com a Figura 18. Como relatado anteriormente, o único fator de diferenciação entre os sistemas S7 e S38, é o teor de segmentos PEG no copolímero 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 até 30% 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 18 – Parâmetros reacionais avaliados



Fonte: O autor, 2021.

3.2.1.3 Relação estequiométrica de monômeros e reagentes nas reações

A Tabela 6 apresenta os dados referentes aos monômeros e suas proporções na síntese: os valores de massa molar (g.mol^{-1}) e dos equivalentes-grama dos monômeros e demais reagentes utilizados nas sínteses das dispersões aquosas WPUU e NWPUU desta Tese.

Vale ressaltar, que todos os cálculos estequiométricos para a determinação das massas dos monômeros e reagentes empregados nas sínteses das dispersões WPUU foram baseados em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa, que

relacionam o número de equivalentes-grama (n° Eqg) (GARCIA, 2010; MIRANDA, 2015). Os valores das massas (g) calculados com base no n° Eqg são apresentados na Tabela 7.

Tabela 6 - Dados utilizados na síntese referentes à massa molar e ao equivalente grama de cada monômero e reagente

Monômeros e reagentes	$\overline{M}_n$ (g.mol ⁻¹)	Equivalentes-grama (Eqg) (g)
PPG	1000	519,44 ^(a)
PEG- <i>b</i> -PPG (7% de PEG)	1850	925,74 ^(b)
PEG- <i>b</i> -PPG (38% de PEG)	2900	1449,61 ^(c)
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 poliol);

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

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

Dados fornecidos pelo fabricante.

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 7 – Proporção em massa (g) dos monômeros e reagentes utilizados na síntese

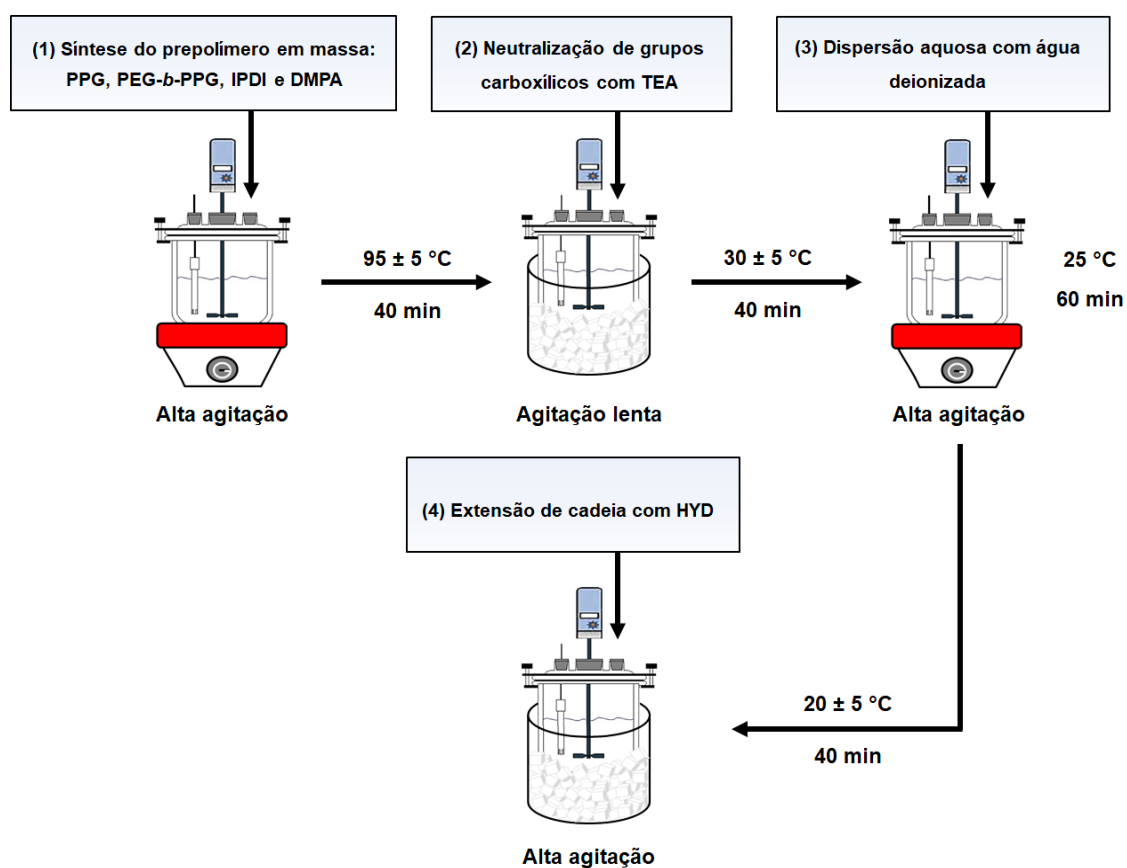
Monômeros e reagentes	Massa (g) em cada formulação	
	S7	S38
PPG	15,00	15,00
PEG- <i>b</i> -PPG (7% de PEG)	45,00	-
PEG- <i>b</i> -PPG (38% de PEG)	-	45,00
DMPA	05,19	04,01
IPDI	39,57	30,58
TEA	03,91	03,02
HYD	05,04	03,89
Água deionizada	211,17	188,50

Fonte: O autor, 2021.

3.2.1.4 Etapas da síntese

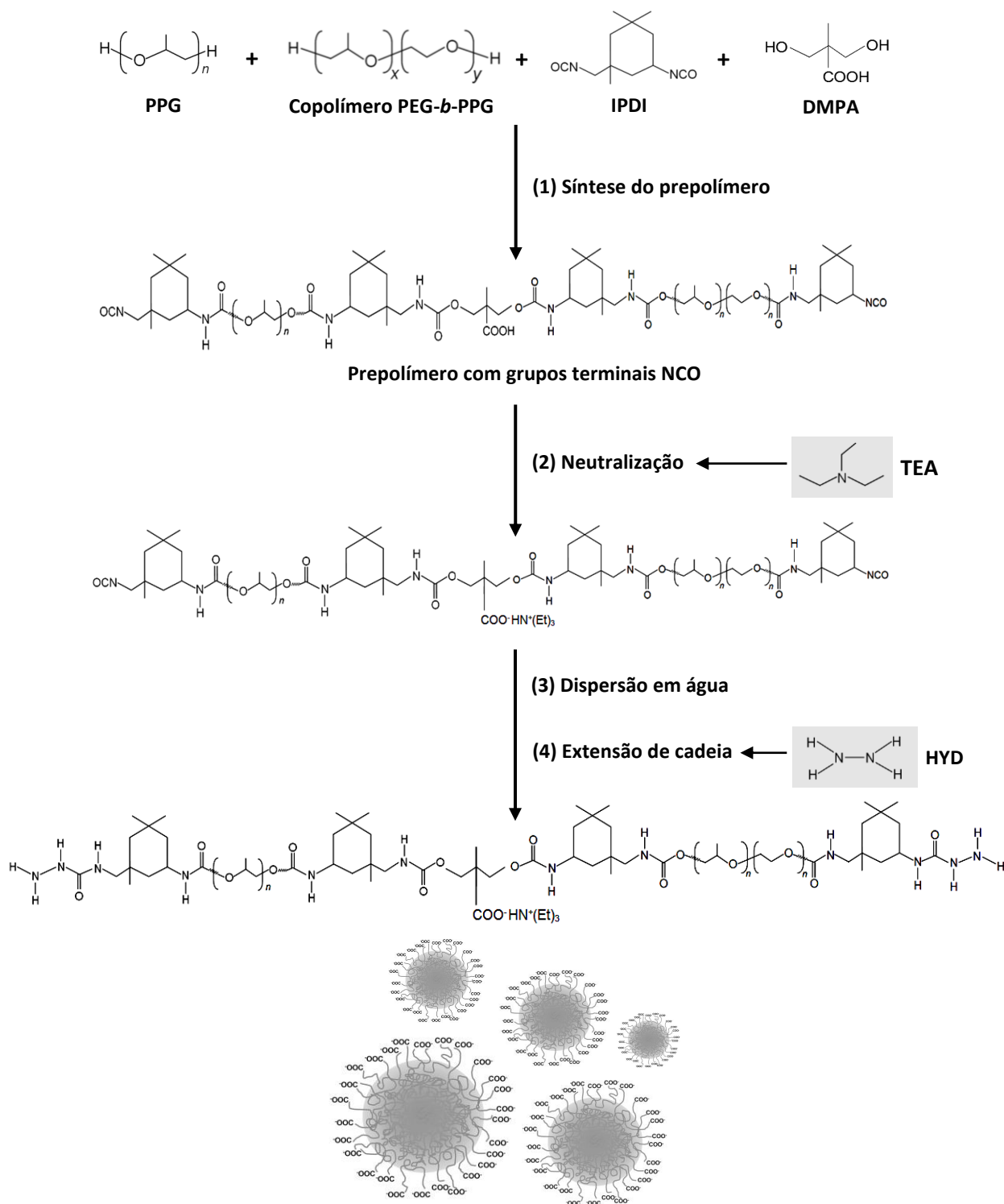
A síntese das dispersões aquosas de WPUU foi conduzida em quatro etapas: (1) síntese de um prepolímero em massa (ausência de solvente orgânico) contendo grupos pendentes passíveis de neutralização; (2) neutralização dos grupamentos carboxílicos formando ionômeros; (3) dispersão em água das cadeias ionoméricas; e (4) reação de extensão de cadeia, entre os grupos terminais reativos e uma molécula difuncional pequena, para aumento da massa molar do polímero. Uma representação esquemática das etapas da síntese de WPUU é mostrada na Figura 19. As reações químicas e rota utilizadas para produzir as WPUU são mostrados na Figura 20.

Figura 19 – Representação esquemática do procedimento de síntese de WPUU



Fonte: O autor, 2021.

Figura 20 – Representação esquemática das reações químicas envolvidas no processo de síntese das dispersões aquosas de WPUU



Legenda: (1) – síntese do prepolímero em massa; (2) – neutralização; (3) – dispersão em água e (4) – extensão de cadeia. *Na sigla PEG-*b*-PPG, *y* representa o percentual de segmentos PEG: 7% e 38%, em termos de massa molar de copolímero ($\overline{M}_n = 1850$ e 2900 g.mol^{-1} , respectivamente).

Fonte: O autor, 2021.

3.2.1.4.1 Síntese do prepolímero e neutralização dos grupos carboxílicos

De acordo com a Figura 19, 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 reduzida a 30 ± 5 °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, 2015; MIRANDA et al., 2015).

3.2.1.4.2 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 (Figura 18) (GARCIA, 2010; MIRANDA, 2015; MIRANDA et al., 2015).

No sistema contendo a maior quantidade de segmentos à base 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 (30%) (DELPECH et al., 2011).

Ao final das sínteses, as dispersões aquosas WPUU 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.

3.2.2 Síntese dos nanocompósitos de NWPUU

3.2.2.1 Teor de nanocargas

A proporção em massa de argila montmorilonita (MMT- Na^+) e de óxido de grafeno reduzido (rGO) (Figura 21), empregados na produção dos nanocompósitos NWPUU foi determinada pela Equação 2 (MIRANDA et al., 2015):

$$m_{(\text{nanocarga})} = \frac{\% \times m_{(\text{prepolímero})}}{100} \quad (2)$$

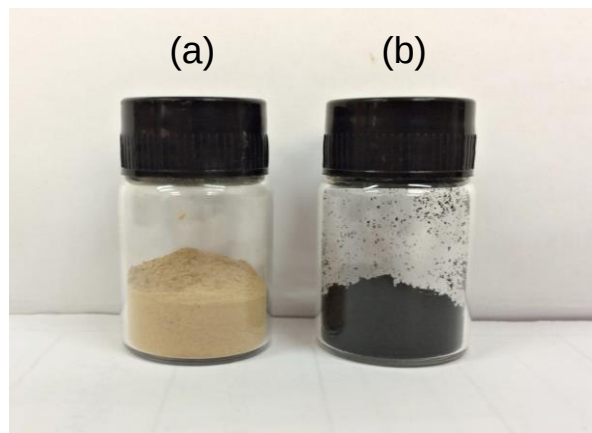
Onde:

$m_{(\text{nanocarga})}$ = massa de MMT ou rGO.

% de nanocarga = 0,5% para MMT ou rGO, e 0,25/0,25% para a mistura MMT/rGO.

$m_{(\text{prepolímero})}$ = soma de todas as massas dos reagentes empregados na síntese do prepolímero (PEG-*b*-PPG + PPG + DMPA + IPDI + TEA + HYD), em grama.

Figura 21 – Imagem das nanocargas



Legenda: (a) – argila montmorilonita (MMT- Na^+) sódica; (b) – óxido de grafeno reduzido (rGO).

Fonte: O autor, 2021.

3.2.2.2 Obtenção das amostras de óxido de grafeno reduzido (rGO)

As amostras de rGO foram sintetizadas e gentilmente doadas pelo Laboratório de Física da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RIO). Amostras de GO foram preparadas segundo o método de Hummer's modificado (ROMANI et al., 2018). Resumidamente, 1 g de pó de grafite bruto (dado pela Grafite do Brasil), 1,2 g de NaNO_3 e 46 mL de H_2SO_4 foram adicionados em um frasco sob agitação em banho de gelo. Em seguida, 6 g de KMnO_4 foram adicionados lentamente sob agitação. O sistema foi aquecido a 35°C durante 3 horas, em seguida foram adicionados lentamente 80 mL de água e a solução foi agitada durante mais 30 minutos. Posteriormente, 200 mL de água com 6 mL de solução aquosa de H_2O_2 foram adicionados para reduzir o KMnO_4 residual. No final do processo, a solução foi centrifugada a 6000 rpm e o pó obtido foi lavado primeiro com HCl a 4% e depois com água ultrapura. Foi obtido GO em pó após liofilização da suspensão. Para obtenção do rGO, amostras de GO foram submetidas a expansão térmica a 200°C durante 30 minutos (MCALLISTER et al., 2007; ROMANI et al., 2018).

O processo de redução térmica parcial promove uma mudança na estrutura do nanomaterial, que separa as folhas de grafeno e elimina parcialmente grupamentos hidrofílicos ($-\text{OH}$, C-O-C e $-\text{COOH}$) da estrutura. Além disso, o processo de redução térmica apresenta vantagens sobre a redução química. Além de não usar solvente, se tem a possibilidade de manter uma pequena fração dos grupos funcionais, inseridos na etapa de oxidação, após o processo de redução térmica, facilitando a interação com a matriz polimérica (AMMAR et al., 2016; ROWLEY-NEALE et al., 2018).

A eficiência do processo de redução das amostras de rGO foi confirmada através da quantificação da sua composição química das amostras utilizando espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X (XPS), e pode ser consultado no estudo de Romani et al. (2018).

3.2.2.3 Delaminação e dispersão das nanocargas

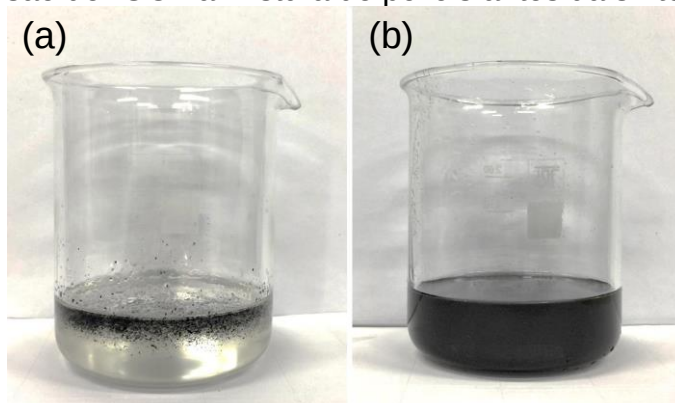
3.2.2.3.1 Argila MMT- Na^+

A massa de argila correspondente a 0,5% (do total de prepolímero) foi dispersa em 150 mL de água deionizada por 24 horas em agitação magnética a 60°C, e homogeneizado por 1 hora em dispersor ultra-turrax a 3.500 rpm para a delaminação das camadas de silicato (MIRANDA et al., 2015).

3.2.2.3.2 Óxido de grafeno reduzido (rGO)

A massa de rGO correspondente a 0,5% (do total de prepolímero) foi adicionada à mistura de polióis (PPG + PEG-*b*-PPG), para polimerização *in situ* (antes da síntese). Devido o processo de redução térmica, o rGO passou a apresentar natureza predominantemente hidrofóbica, sendo solúvel na mistura de polióis, que também possuem segmentos PPG de natureza hidrofóbica (SANG et al., 2018). Desse modo, a nanocarga foi dispersa por 15 minutos em banho de ultrassom, e por mais 90 minutos em dispersor ultra-turrax, a 3.500 rpm (PATEL et al., 2015). A Figura 22 mostra o aspecto físico do rGO antes (Figura 22a) e após (Figura 22b) a homogeneização nos polióis.

Figura 22 – Dispersão de rGO na mistura de polióis antes da síntese



Legenda: (a) – adição de rGO na mistura de polióis (PPG + PEG-*b*-PPG); e (b) – homogeneização de rGO na mistura de polióis após dispersão em banho de ultrassom e dispersor ultra-turrax.

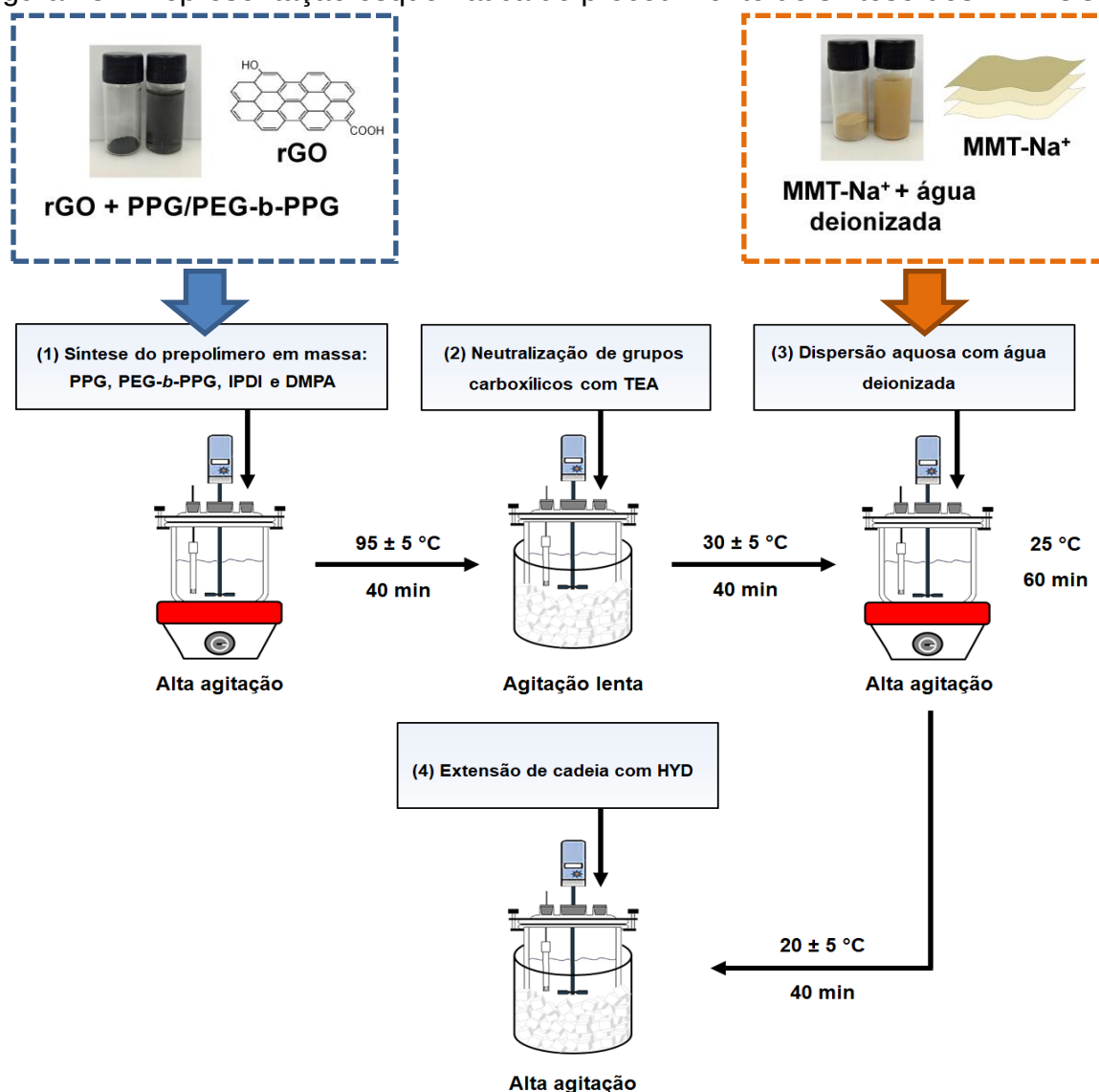
Fonte: O autor, 2021.

3.2.2.4 Etapas da síntese dos nanocompósitos de NWPUU

Como mostrado na Tabela 5 (item 3.2.1.1), foram produzidas duas séries de nanocompósitos a partir dos sistemas S7 (S7/MMT, S7/rGO e S7/MMT/rGO) e S38 (S38/MMT, S38/rGO e S38/MMT/rGO), após adição de partículas de MMT ou rGO. A Figura 23 mostra as diferentes etapas de incorporação das partículas de MMT e/ou rGO no processo de síntese das dispersões de NWPUU.

A argila de MMT, de natureza hidrofílica, foi adicionada na terceira etapa da síntese **(3)**, após delaminação em água destilada. A solução aquosa contendo MMT foi adicionada ao prepolímero no momento da dispersão aquosa (MIRANDA et al., 2015). O teor de rGO, anteriormente disperso na mistura de polióis (PPG/PEG-*b*-PPG), foi adicionado na primeira etapa da síntese **(1)**, para polimerização *in situ*. Os nanocompósitos híbridos NWPUU/MMT/rGO foram obtidos adicionando MMT (etapa 3) e rGO (etapa 1) simultaneamente, em cada etapa das etapas (1) e (3), assim como descrito anteriormente.

Figura 23 – Representação esquemática do procedimento de síntese dos NWPUU



Fonte: O autor, 2021.

3.2.3 Incorporação de progesterona (P4) nas dispersões aquosas

P4 é um fármaco lipossolúvel que apresenta baixa solubilidade aquosa (0,00546 mg/mL), sendo facilmente solúvel em etanol, e ligeiramente solúvel em acetona e óleos minerais (WISHART et al., 2006). Então, a incorporação direta de P4 nas dispersões aquosas (WPUU e NWPUU) foi impossibilitada pela baixa solubilidade aquosa, formando um sistema insolúvel, que seria inviável para a formação de filmes homogêneos. Dessa forma, escolheu-se o etanol P.A. como um co-solvente para a solubilização prévia do fármaco.

Dissolveram-se, 25 mg de P4 em 5 mL de etanol P.A. usando um agitador de tubos vortex, a 2.800 rpm por 5 minutos, e em banho de ultrassom, por 15 minutos. Após a solubilização do fármaco, as soluções (fármaco-solvente) foram vertidas nas dispersões aquosas (WPUU ou NWPUU) na proporção 1:3, e homogeneizadas por 24 horas em agitador magnético, a 25°C (ISTANBULLU et al., 2013; NAGARAJAN et al., 2011; ZHANG et al., 2014). Não foram utilizados promotores de permeação nos filmes.

3.2.4 Preparação de filmes a partir das dispersões aquosas

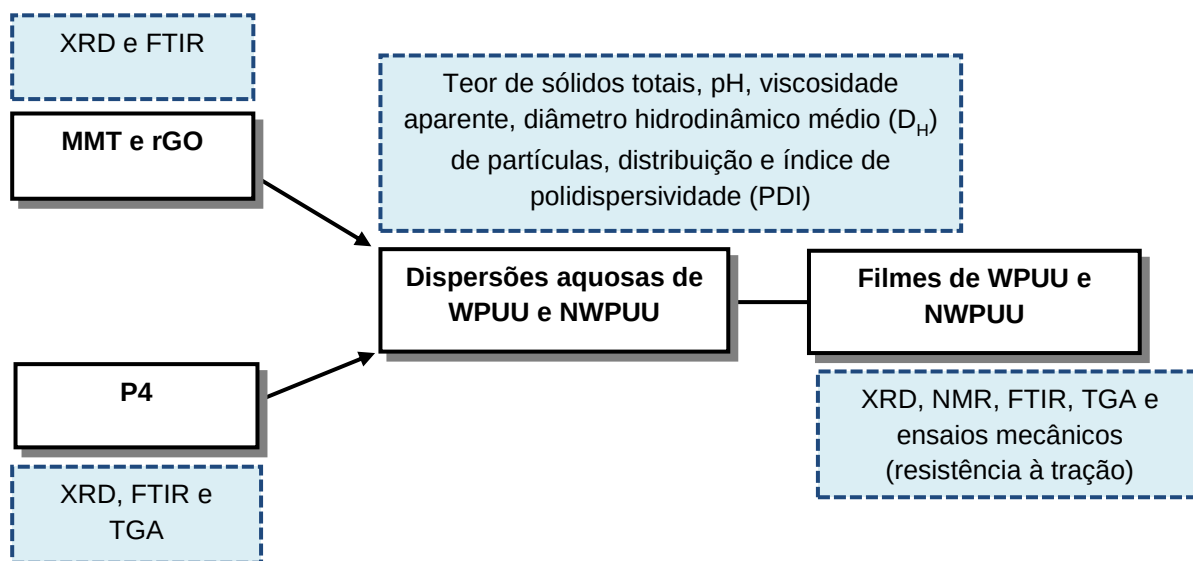
Filmes de WPUU e NWPUU foram obtidos a partir do vazamento de 15 mL das dispersões aquosas (contendo ou não P4), em suportes de madeira nivelados, utilizando bastidores de madeira revestidos com teflon, que prendiam substratos flexíveis de polietileno de modo a mantê-los bem esticados e livres de quaisquer rugosidades.

Os filmes 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 (MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019). 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 $0,32 \pm 0,03$ mm e 8,8 cm de diâmetro.

3.2.5 Caracterização

Os métodos e/ou técnicas empregadas na caracterização das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU, fármaco (P4), partículas de MMT e rGO, e dos filmes obtidos a partir das dispersões estão resumidos no esquema da Figura 24.

Figura 24 – Métodos e técnicas de caracterização das amostras



Fonte: O autor, 2021.

3.2.5.1 Caracterização das dispersões aquosas

3.2.5.1.1 Teor de sólidos totais

Nesta Tese, foi fixado o teor de sólidos totais em 30%, esse limite tem obtido boas dispersões, sem perda considerável de sólidos, conforme observado em trabalhos anteriores do grupo (COUTINHO; DELPECH, 2002a; DELPECH; MIRANDA, 2012; MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019). O procedimento adotado para a determinação dos sólidos totais seguiu o método adaptado ASTM D 2834-72, adotado por Delpech et al. (2011), Miranda et al. (2015) e Vieira et al. (2019).

Neste método, foram utilizadas 3 cápsulas de alumínio ($n=3$), anteriormente pesadas em balança analítica com ausência da amostra (m_c). Em cada cápsula foi adicionada, aproximadamente, 1,0000 grama de dispersão aquosa (WPUUW ou NWPUU), que em seguida foi pesada e deixada à temperatura ambiente (em torno de 25°C) até completa evaporação da água (m_{CA}). 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 (m_{CR}) e o teor de sólidos totais foi determinado pela aplicação da Equação 3.

$$S.T. = \frac{m_{CR} - m_C \times 100}{m_{CA} - m_C} \quad (3)$$

Onde:

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

m_{CR} = massa da cápsula de alumínio + resíduo (g)

m_{CA} = massa da cápsula de alumínio + amostra (g)

m_C = massa da cápsula de alumínio vazia (g)

3.2.5.1.2 Determinação do pH

Os valores de pH das dispersões aquosas 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) (VIEIRA et al., 2019).

3.2.5.1.3 Diâmetro hidrodinâmico médio (D_H) de partículas e índice de polidispersividade (PDI)

As medidas de diâmetro hidrodinâmico médio (D_H) de partículas e índice de polidispersividade (PDI) foram realizadas pela técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) com temperatura de análise de $25 \pm 0,1$ °C, num comprimento de onda de radiação laser de 633 nm e ângulo de detecção de 90°. As dispersões

foram diluídas em água destilada a 1% e colocadas em cubetas de poliestireno. As leituras foram realizadas em triplicata (n=3) (MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019).

O diâmetro das partículas coloidais foi relacionado à velocidade do movimento browniano de partículas. O software Zetasizer usou uma combinação de algoritmos para correlacionar uma distribuição de diâmetros grandes e pequenos de partículas. Os valores de D_H médio e as distribuições de D_H foram calculados usando a relação de Stokes-Einstein, conforme a Equação 4:

$$D_H = \frac{k_B T}{3\pi\eta D} \quad (4)$$

Onde: k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura absoluta, η é a viscosidade do solvente e D é uma constante de difusão.

Este parâmetro também foi usado para avaliar a estabilidade das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU frente ao período de armazenamento à temperatura ambiente. O estudo de estabilidade compreendeu um período total de doze meses, a fim de observar eventuais processos de instabilidade em função do período de armazenamento das dispersões. Os diferentes tempos de armazenamento foram designados da seguinte forma: T0 (tempo inicial), T1 (um mês), T2 (dois meses), T3 (três meses), T6 (seis meses), T9 (nove meses) e T12 (doze meses).

3.2.5.1.4 Estudo reológico – viscosidade aparente

As medidas reológicas das dispersões aquosas foram realizadas à temperatura controlada de $25 \pm 0,1$ °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 variaram entre 6,0 a 100 s⁻¹ (MIRANDA et al., 2015).

Para caracterização das propriedades reológicas dos sistemas aquosos, foi aplicado o modelo Ostwald-Dewael (lei de potência), que representa com precisão

as características reológicas da maioria dos fluidos independentes do tempo, sem tensão crítica de cisalhamento. As equações 5 e 6 representam o comportamento desse tipo de fluido (ZHANG; WEI, 2018):

$$\eta_a = k \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad \text{ou} \quad \sigma = k \cdot \dot{\gamma}^n \quad (5)$$

$$\lg \sigma = \lg k + n \lg \dot{\gamma} \quad (6)$$

Onde, η_a é a viscosidade aparente, $\dot{\gamma}$ é a taxa de cisalhamento, σ é a tensão de cisalhamento, n indica o índice de fluxo e k é o coeficiente de consistência. Um fluido newtoniano é indicado quando $n=1$ e para um fluido não-newtoniano (comportamento pseudoplástico) $n<1$. O coeficiente de consistência (k) reflete na viscosidade, quanto maior o valor de k , maior a viscosidade. Os valores de n e k foram calculados pelo método de regressão das curvas de viscosidade, ajustando os valores de σ e $\dot{\gamma}$ em uma linha reta (Equação 6).

3.2.5.2 Caracterização dos filmes, nanocargas e fármaco

3.2.5.2.1 Difração de raios-X (XRD)

O fenômeno de difração ocorre, geralmente, ao se incidir um feixe de raios-X em uma substância cristalina, o qual interage com os átomos presentes na estrutura do material (em planos ordenados). A difração de raios-X ocorre segundo a Lei de Bragg (Equação 7), a qual estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (característicos para cada fase cristalina):

Lei de Bragg

$$n\lambda = 2d \cdot \sin\theta \quad (7)$$

Onde:

Parâmetro experimental:

λ = comprimento de onda da radiação (1.5418 Å)

Parâmetros da amostra:

d = distância entre planos atômicos

θ = orientação desses planos em relação ao feixe, ângulo de Bragg

n = ordem de difração (número inteiro: 1, 2, 3).

As nanocargas (MMT e rGO) e P4 em pó, e os filmes de WPU e NWPUU obtidos, foram analisados com emissão de radiação de $\text{CuK}\alpha$ filtrada com níquel a um comprimento de onda de 1.5418 Å a temperatura ambiente. Os difratogramas foram obtidos sob velocidade de $1^\circ (2\theta)/\text{min.}$, com um passo de 0,05 e modo de reflexão na faixa angular de 2 a $60^\circ (2\theta)$, operando a 40 KV e 30 mA (MIRANDA et al., 2015). O espaçamento médio interlamelar das camadas de silicato de MMT e das nanofolhas de rGO foram estimadas a partir da posição do pico no plano $d_{(001)}$ usando a lei de Bragg (Equação 7).

3.2.5.2.2 Ressonância magnética nuclear (NMR) de baixo campo

3.2.5.2.2.1 Método de relaxação spin-rede (T_1H)

As medidas do tempo de relaxação spin-rede (T_1H) dos núcleos de hidrogênio foram realizadas a 23 MHz. A sequência de pulsos utilizada para a determinação do parâmetro T_1H foi inversão-recuperação (tempo de aquisição do retardo de recirculação $180^\circ\text{-}\tau\text{-}90^\circ$). O pulso 90° , 7,5 μs , foi calibrado automaticamente pelo software do equipamento. A amplitude do FID selecionado foi de 40 pontos de dados, variando de 0,1 a 5000 ms, com quatro varreduras cada e 1s de demora. Os valores de relaxação foram obtidos ajustando os dados exponenciais com o auxílio do programa WINFIT, e a distribuição dos domínios foi obtida pelo software WINDXP. A precisão do equipamento é de $\pm 2\%$. A temperatura da análise foi de 30

± 2 °C. Os valores de relaxação foram calculados empregando a Equação 8 (SILVA et al., 2016; MONTEIRO et al., 2012):

$$M_o = M_z (1 - \exp^{-\tau/T_1H}) \quad (8)$$

Onde, M_o é o valor de equilíbrio, M_z é um período de tempo durante o qual ocorre a relaxação spin-rede fazendo com que M_z passe do valor de $-M_o$ a zero para seu valor de equilíbrio de M_o , τ é o retardo do período de tempo e T_1H é o tempo de relaxação spin-rede.

3.2.5.2.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os filmes vazados, as nanocargas e o fármaco foram analisados por 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 $0,2 \text{ cm.s}^{-1}$ (MIRANDA et al., 2015).

Para avaliar a extensão e força das ligações de hidrogênio, foi aplicado um procedimento matemático de deconvolução espectral para as bandas N-H (região entre 3800 cm^{-1} a 3100 cm^{-1}) e C=O (região entre 1800 cm^{-1} a 1600 cm^{-1}). As bandas deconvoluídas foram obtidas aplicando uma função gaussiana (usando o software Origin® versão 9.0) a partir das bandas normalizadas, considerando uma linha de base constante. Foram determinadas a razão (R) entre a área da banda N-H com ligação de hidrogênio (A_{HNNH})/ N-H livre de ligações de hidrogênio (A_{FNH}). Assim como, a razão entre a banda C=O com ligação de hidrogênio (A_{HCO})/ C=O livre de ligações de hidrogênio (A_{FCO}) também foram determinadas. Para os cálculos de área da carbonila foi considerada a soma das carbonilas uretânicas e ureicas (AYRES; ORÉFICE, 2007; PANDA et al., 2017; PAVLIČEVIĆ et al., 2013; REIS et al., 2017; SHENG et al., 2011; SILVA et al., 2011).

3.2.5.2.5 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, 2015).

As condições de análise empregadas neste estudo foram as seguintes:

- velocidade ou taxa de aquecimento de 10°C/min.;
- aquecimento na faixa de temperatura de 50 a 600 °C;
- atmosfera inerte de nitrogênio (N_2), com vazão constante de 60 mL/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} , T_{onset2} e T_{onset3}) e os respectivos percentuais de perda de massa ($\%_{\text{m1}}$, $\%_{\text{m2}}$ e $\%_{\text{m3}}$). 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 (VIEIRA, 2017).

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 de inflexão da curva no respectivo estágio de degradação (MIRANDA, 2015; VIEIRA, 2017).

3.2.5.2.6 Ensaio mecânicos - resistência à tração

O ensaio de tração foi realizado em dinamômetro com célula de carga de 100N, velocidade de separação das garras de 500 mm/min e distância entre as garras de 50 mm, segundo método adaptado ASTM D882-12. Os corpos de prova foram cortados com tesoura (em duas direções), em forma de tiras, com comprimento de 90 mm, largura de 5,0 mm e espessura da secção transversal de $0,3 \pm 0,03$ mm, medidos com paquímetro digital (DELPECH et al., 2011; MIRANDA et al., 2015). As medidas de espessura foram expressas como a média das medidas feitas em 3 pontos na secção transversal. O número de corpos de prova variaram entre 6 a 9.

Nesta Tese, os valores obtidos para os testes de tensão e de alongamento foram considerados como a média de no mínimo 7 determinações, fornecidas diretamente pelo dinamômetro. A partir da curva tensão *versus* deformação foram determinadas as seguintes propriedades: resistência à tração, alongamento na ruptura e módulo de Young (ou módulo de elasticidade). Esse último foi determinado pela inclinação da reta a partir das curvas de tensão *versus* deformação, onde a deformação é elástica (antes do ponto de escoamento).

3.2.6 Estudos de liberação *in vitro*

3.2.6.1 Testes de solubilidade da progesterona e condições *sink*

Testes preliminares de solubilidade de P4 foram realizados afim de escolher o meio receptor. Os meios selecionados foram utilizados nas etapas seguintes, para os estudos liberação *in vitro* e permeação *ex vivo*. A Tabela 8 apresenta as soluções utilizadas nos testes de solubilidade.

Tabela 8 - Testes de solubilidade de P4 (40 mg/ 50 mL) em diferentes soluções

Meio receptor (pH 7,4)	Solubilidade
Solução PBS	Insolúvel
Solução PBS + 5% etanol P.A.	Insolúvel
Solução PBS + 10% etanol P.A.	Insolúvel/precipitado ^(a)
Solução PBS + 20% etanol P.A.	Insolúvel/precipitado ^(a)
Solução PBS + 40% etanol P.A.	Solúvel
Solução PBS + 2% Tween® 20	Insolúvel/precipitado ^(a)
Solução PBS + 5% Tween® 20	Insolúvel/precipitado ^(a)
Solução PBS + 40% glicol propilênico (3:2, v/v)	Solúvel^(b)

PBS = solução de tampão fosfato-salino; Tween®20 = monolaurato de sorbitan etoxilado 20 EO.

^(a)Nestes casos o fármaco foi inicialmente solúvel no meio. No entanto, após determinado período de tempo houve a formação de um precipitado insolúvel, impossibilitando a escolha da solução para os estudos posteriores.

^(b)Meio receptor escolhido para os ensaios de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo* (ELGINDY et al. 2016; QUINTÃO et al., 2015).

Fonte: O autor, 2021.

De acordo com a Tabela 8, foi utilizada solução de tampão fosfato-salino (PBS), pH 7,4, a fim de simular o pH do sangue. À solução PBS também foi adicionado etanol P.A., monolaurato de sorbitan etoxilado 20 EO (Tween®20) (tensoativo não-iônico) ou glicol propilênico, em proporções variadas, para aumentar a solubilidade do fármaco.

Para o preparo da solução PBS (pH 7,4), transferiu-se 6,805 g de fosfato de potássio monobásico para um balão volumétrico de 1000 mL. Adicionou-se 1,564 g de NaOH 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.

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, considerando que todo o fármaco ultrapasse a membrana de liberação ou permeação, o triplo dessa concentração deve ser ainda solúvel na solução receptora, para manter as condições *sink* ideais (KLOSE et al., 2011). No presente estudo, o meio receptor escolhido para os estudos de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo*, foi o que

apresentou melhor solubilidade do fármaco, levando em consideração as condições *sink*.

3.2.6.3 Identificação espectral por UV-Vis

Soluções padrão de P4 com concentração de $250 \mu\text{g.mL}^{-1}$ foi lida em espectrofotômetro UV-Vis para varredura do espectro, para determinação do comprimento de onda máximo. Foi utilizada a faixa de comprimento de onda entre 190 a 400 nm para varredura.

3.2.6.4 Curvas padrão

As curvas padrão foram preparadas utilizando como solvente o meio receptor [PBS/glicol propilênico (3:2, v/v)] escolhido para o estudo de liberação *in vitro*. As soluções padrão foram preparadas na concentração final de $250 \mu\text{g.mL}^{-1}$. As leituras foram realizadas em cubeta de quartzo, com volume inicial de 2,5 mL do branco (meio receptor sem fármaco). Posteriormente, foram adicionadas alíquotas de 20 μL das soluções padrão, totalizando 10 pontos na curva padrão. As concentrações foram calculadas a partir da relação m/v ($\mu\text{g.mL}^{-1}$). As leituras foram realizadas em espectrômetro UV-Vis a 254 nm, comprimento de onda máximo da P4 obtido a partir da varredura espectral (ROMERO et al., 2016). O valor da correlação da curva de calibração deve ser maior que 0,999 (BRASIL, 2003).

3.2.6.5 Uniformidade do conteúdo de P4

A uniformidade do conteúdo de P4 nos filmes foi determinada por meio da dissolução das amostras em 25 mL de metanol, sob agitação magnética durante 6 h a temperatura ambiente. As amostras foram obtidas cortando-se o filme em quatro

quadrados (n=4) de tamanho uniforme (3,5 cm²), pesando cada amostra individualmente. Após dissolução das amostras, a solução final foi filtrada em filtros de poli(tetrafluoretileno) (PTFE) (porosidade 0,45 µm) e analisada por espectroscopia UV-Vis a 254 nm. A concentração do fármaco foi calculada pela curva padrão e o parâmetro foi determinado pela Equação 9 (SALEHI; BODDOHI, 2017; VIEIRA et al., 2019).

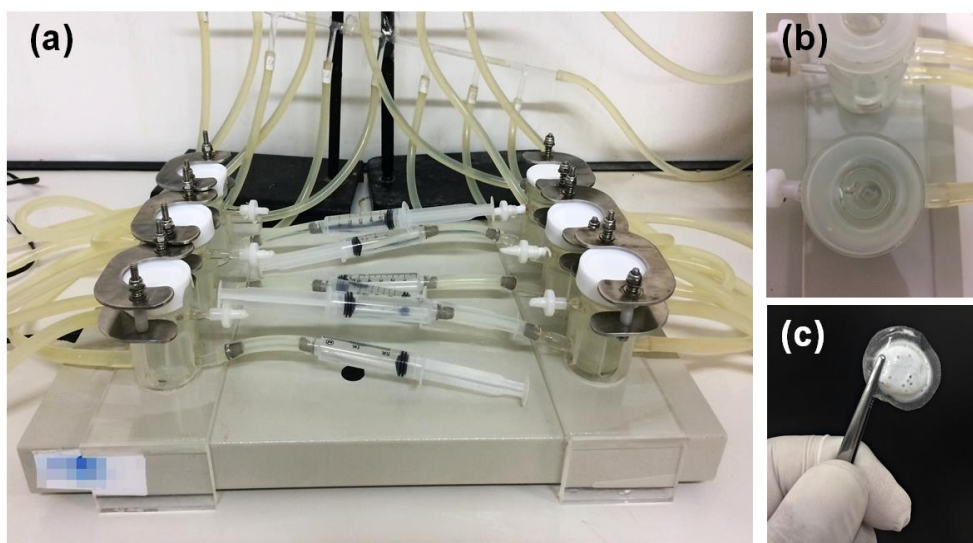
$$\text{Uniformidade do conteúdo de PGT} = \frac{\text{massa real de PGT no filme}}{\text{massa teórica do PGT no filme}} \times 100\% \quad (9)$$

3.2.6.5 Ensaio de liberação *in vitro*

Os ensaios de liberação *in vitro* das amostras de filmes WPUU e NWPUU carregados com P4 foram realizados em um sistema de células de difusão do tipo *Franz*, conforme apresentado na Figura 25(a). O sistema de difusão de *Franz* é constituído por dispositivos de vidro de difusão vertical, usados para avaliar: (1) a liberação *in vitro* utilizando membrana sintética, como a de acetato de celulose, e (2) a permeação *ex vivo* e retenção de fármacos utilizando membranas biológicas como pele de orelha suína ou pele humana. O sistema consiste em um compartimento doador e um receptor, que são separados pela membrana (CERQUEIRA-COUTINHO et al., 2016).

As células de difusão foram colocadas sobre uma placa com agitação magnética (900 rpm) e sistema de circulação de água a 37 ± 0,5°C em um banho ultratermostático. Foram utilizados 8,0 mL de meio receptor de solução PBS/glicol propilênico (3:2, v/v) (pH 7,4), para garantir as condições *sink*. As amostras de filmes com área de 9,5 cm² (forma circular), carregadas com 2,0 mg de P4, aproximadamente, foram colocadas sobre uma membrana suporte de acetato de celulose (porosidade 0,2 µm) no compartimento superior da célula de difusão. A área de difusão do compartimento superior da célula de difusão era de 1,54 cm² (Figura 25b).

Figura 25 – Sistema de células de difusão de *Franz*



Legenda: (a) – células de difusão vertical do tipo *Franz* posicionadas sobre uma placa de agitação magnética e conectadas a entrada e saída de água; (b) – detalhe da área de difusão (área 1,54 cm²) de uma das células, e (c) – amostra de filme S7/P4 (filme contendo 7% de PEG no copolímero) após 24 horas de liberação (recorte da área de difusão).

Fonte: O autor, 2021.

Em intervalos de tempo pré-determinados (1, 2, 3, 4, 6, 8 e 24 horas) 1,0 mL do meio receptor foi coletado e, posteriormente, o mesmo volume de meio fresco foi usado para reposição. As amostras foram filtradas em filtros de PTFE (porosidade de 0,45 µm) e a quantificação de P4 foi efetuada por espectrofotometria UV-Vis a 254 nm (ROMERO et al., 2016). As soluções foram diluídas até uma concentração apropriada dentro das curvas de calibração. A quantidade cumulativa de P4 liberada a partir dos filmes foi calculada utilizando a Equação 10. Uma amostra de filme, após liberação em 24 h, é apresentada na Figura 23(c).

$$\text{Quantidade cumulativa de P4} = \frac{M_t}{M_{total}} \times 100\% \quad (10)$$

Onde, M_t é a quantidade de P4 liberada a partir dos filmes no tempo t e M_{total} é a quantidade total de P4 carregada nos filmes.

3.2.7 Estudos de permeação e retenção cutânea *ex vivo*

3.2.7.1 Padronização da metodologia analítica

O método de determinação e quantificação de P4 a partir da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) seguiu alguns métodos já validados da literatura científica (ELGINDY et al., 2016; MALIWAL et al., 2009; PEREIRA et al., 2000). A análise por HPLC foi realizada utilizando o comprimento de onda de detecção de 254 nm (determinado a partir da varredura da P4 por UV-Vis). A fase estacionária consistiu em uma coluna de fase reversa C18 (Kromasil 100-5-C18, 250 x 4,6 mm i.d.), a fase móvel isocrática foi constituída por uma mistura de metanol e água (Milli Q, Millipore®), numa proporção de 70:30, com taxa de fluxo de 1 mL.min⁻¹ e volume de injeção de 20 µL. As soluções foram preparadas em fase móvel e a curva de calibração da área do pico *versus* concentração foi linearmente correlacionada ($R^2=0,9998$) ao longo das concentrações de P4 (0,5-50 µg.mL⁻¹).

3.2.7.1.1 Preparo da solução padrão

A solução estoque de P4 foi preparada em fase móvel [MeOH/H₂O (70:30)] com concentração final de 500 µg.mL⁻¹ (25 mg de P4/50 mL fase móvel) (m/v). A partir da solução estoque, foram preparadas diluições nas seguintes concentrações: 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 10,0; 20,0; 30,0 e 50,0 µg.mL⁻¹; filtradas em filtros de PTFE (porosidade de 0,45 µm). Tais soluções foram utilizadas para construção das curvas padrão e obtenção dos coeficientes de correlação (R^2). As curvas foram sempre preparadas no dia da análise.

3.2.7.1.2 Especificidade e seletividade

Tal parâmetro é a capacidade de avaliar se as substâncias em análise podem ser detectadas em uma mistura complexa, tais como produtos de degradação e impurezas (BRASIL, 2003).

A seletividade foi avaliada por meio de injeções de:

- (1) metanol;
- (2) solução receptora [PBS/glicol propilênico (3:2, v/v)] em fase móvel;
- (3) solução de extratos de pele suína em fase móvel;
- (4) solução dos filmes sem fármaco (branco) em fase móvel.

As soluções oriundas da pele suína **(3)** e dos filmes sem fármaco **(4)** foram obtidas recortando as amostras em tamanhos de 1 cm², e colocadas em frascos contendo 2,0 mL de fase móvel, sob agitação magnética durante 1 hora. Em seguida, as soluções foram filtradas e analisadas por HPLC. Com tal experimento, foi possível garantir que nenhum contaminante extraído iria interferir com o pico cromatográfico do fármaco.

3.2.7.1.3 Linearidade

Esse parâmetro avalia a capacidade dos resultados obtidos serem diretamente proporcionais a concentração do analito na amostra (BRASIL, 2003). Foram construídas três curvas padrão com oito diferentes concentrações. Inicialmente, a solução estoque de P4 foi preparada em fase móvel [MeOH/H₂O (70:30)], utilizando um balão volumétrico de 50 mL a 0,5 mg/mL. Os oito pontos foram feitos a partir de diluições, utilizando um balão volumétrico de 25 mL e avolumados com o mesmo diluente, a fim de obter as seguintes concentrações: 0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 10,0; 20,0; 30,0 e 50,0 µg.mL⁻¹. Com auxílio do software Origin® Pro versão 9.0 (OriginLab, USA), foram calculadas as equações da reta para cada curva, assim como os coeficientes de correlação (R²).

3.2.7.1.4 Limite de detecção e limite de quantificação

O limite de detecção (DL) é a menor quantidade de analito que pode ser detectada na amostra. O limite de quantificação (QL) é a menor quantidade de analito na amostra, que pode ser determinado com precisão e exatidão, utilizando os dados das três curvas obtidas na análise de linearidade (BRASIL, 2003). DL e QL foram determinados de acordo com as equações 11 e 12, respectivamente:

$$DL = \frac{SD \times 3,3}{S} \quad (11)$$

$$QL = \frac{SD \times 10}{S} \quad (12)$$

Onde, DL = limite de detecção; QL = limite de quantificação; SD = desvio padrão do intercepto com o eixo y, com mínimo de três curvas analíticas; S = inclinação das três curvas analíticas.

3.2.7.2 Obtenção das orelhas de porco

Foram utilizadas orelhas de porco (animais com idade inferior a 6 meses) obtidas de abatedouro do Rio de Janeiro (Brasil), devidamente fiscalizado pelo Ministério da Agricultura. As orelhas dos animais foram obtidas logo após o abate do animal (antes do processo de escalda). A pele inteira foi removida da região externa da orelha com auxílio de bisturi, separada de sua camada adiposa adjacente com o auxílio de tesoura e pinça (Figura 26). Em seguida, os cortes de pele foram lavados com água destilada, acondicionados em filmes de poli(cloreto de vinila) (PVC) e papel alumínio, e armazenados a $-2 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por, no máximo, 2 meses (CERQUEIRA-COUTINHO et al., 2016; FERREIRA et al., 2020). Não foi necessária nenhuma autorização de conselhos de ética, por se tratar de material biológico liberado para consumo.

Figura 26 – Remoção de vasos sanguíneos e tecido adiposo da pele de orelha de porco



Fonte: O autor, 2021.

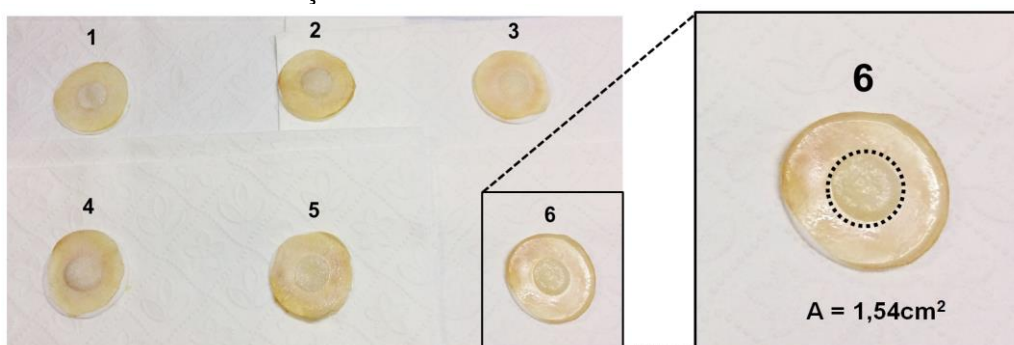
3.2.7.3 Ensaios de permeação e retenção cutânea *ex vivo*

Os ensaios de permeação e retenção cutânea *ex vivo* a partir dos filmes WPUU e NWPUU carregados com P4 foram realizados no mesmo sistema de células de difusão de *Franz* utilizado no estudo de liberação *in vitro* (Figura 23). No entanto, para este ensaio, foram utilizadas membranas biológicas de pele de orelha de porco, devido a sua similaridade com a pele humana (FERREIRA et al., 2020).

Foram utilizados os mesmos parâmetros descritos no item 4.2.6.5: agitação magnética a 900 rpm, temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ do banho ultratermostático e volume de meio receptor de 8,0 mL [PBS/glicol propilênico (3:2, v/v)]. As amostras dos filmes com área de $9,5\text{ cm}^2$ (contendo 2,0 mg de fármaco, aproximadamente) foram colocadas sobre membrana biológica de pele de orelha suína no compartimento superior da célula de difusão, com a derme voltada para a solução receptora. Em intervalos de tempo pré-determinados (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 horas) 1,0 mL do meio receptor foi coletado e, posteriormente, o mesmo volume de meio fresco foi usado para reposição. Não foram utilizados promotores de permeação nos filmes. As amostras foram coletadas e armazenadas em eppendorf âmbar.

Para os testes de retenção, as amostras de pele foram removidas no final do experimento, separando-se os fragmentos de filme aderidos à pele e, em seguida, lavadas com água destilada e secas com algodão. A Figura 27 mostra a região central da pele que permaneceu em contato com a área de difusão ($1,54\text{ cm}^2$) da célula de difusão.

Figura 27 – Amostras de pele suína após ensaio de permeação *ex vivo*. Detalhe da área de difusão ($1,54 \text{ cm}^2$) usada para extração do fármaco no ensaio de retenção



Fonte: O autor, 2021.

Essa região foi recortada e realizou-se a separação das camadas da pele (epiderme e derme). A primeira camada constituída pelo estrato córneo (SC) e epiderme foi cuidadosamente removida com auxílio de bisturi, e a derme foi recortada em pequenos pedaços. Em seguida, os extratos cutâneos foram transferidos para tubos falcon, e foram adicionados 2,0 mL de fase móvel (MeOH:H₂O) (70:30), agitados em vórtex por 30 segundos e centrifugados. Este procedimento foi repetido três vezes intercaladas.

As amostras formadas por solução receptora (da célula de difusão) e solução do fármaco extraído das camadas da pele (SC + epiderme e derme) foram filtradas e submetidas à análise por HPLC, utilizando detector UV-Vis, a 254 nm (ELGINDY et al., 2016; MALIWAL et al., 2009; PEREIRA et al., 2000). Todos os ensaios foram realizados em sextuplicata (n=6), e analisados utilizando análise de variância (ANOVA) através do software Origin® Pro versão 9.0 (OriginLab, USA).

3.2.8 Aplicação de modelos cinéticos

Para avaliar 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., 2002; SIEPMANN; GOPFERICH, 2001; SIEPMANN; SIEPMANN, 2012; 2013).

3.2.8.1 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., 2002). Este modelo pode ser representado pela Equação 13.

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (13)$$

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.

3.2.8.2 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., 2002). O modelo é representado pela Equação 14.

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t \quad (14)$$

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.

3.2.8.3 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 15.

$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad (15)$$

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 aos dados de permeação *ex vivo* desta Tese, para melhor elucidação dos mecanismos de liberação do fármaco. A escolha do modelo que melhor se ajusta à cinética de permeação *ex vivo* foi escolhido a partir do coeficiente de correlação linear (R^2) obtido em cada análise de regressão linear.

Após estabelecer o modelo matemático com maior ajuste, foram determinados alguns parâmetros cinéticos relacionados à permeação *ex vivo* de P4. Os parâmetros de fluxo no estado estacionário (J_{ss}) e o *lag-time* (ou t_{lag} = tempo para atingir o fluxo de fármaco constante) foram determinados a partir da extrapolação da curva na porção linear da quantidade permeada ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$) *versus* tempo (h). O J_{ss} foi

obtido a partir da inclinação da curva, enquanto o t_{lag} foi determinado a partir da extrapolação da reta até o eixo x (tempo).

3.2.9 Análise estatística

Os resultados dos ensaios de liberação *in vitro*, permeação e retenção cutânea *ex vivo* foram analisados utilizando análise de variância (ANOVA) através do software Origin® Pro versão 9.0 (OriginLab, USA). 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 de WPUU e NWPUU

Conforme descrito no subitem 3.2.1.1 desta Tese, foram desenvolvidas oito formulações de dispersões aquosas de poli(uretano-ureia)s (WPUU) e seus nanocompósitos (NWPUU) à base de argila montmorilonita (MMT- Na^+) sódica, de natureza hidrofílica, e/ou óxido de grafeno reduzido (rGO). As dispersões aquosas foram divididas em dois grupos principais, sistemas S7 e S38, nomeadas, respectivamente, com relação aos teores de 7% e 38% de segmentos à base de PEG no copolímero de poli(glicol etilênico-*b*-glicol propilênico) (PEG-*b*-PPG). A partir desses sistemas, foram produzidas duas séries de nanocompósitos contendo partículas de MMT ou rGO dispersas, e misturas das nanocargas MMT/rGO para formação de novos híbridos. Esses sistemas foram avaliados em termos de propriedades e à possibilidade de incorporar progesterona (P4) em matrizes de WPUU e NWPUU, visando o desenvolvimento de novos materiais aplicados como sistemas de liberação transdérmica (TDDS).

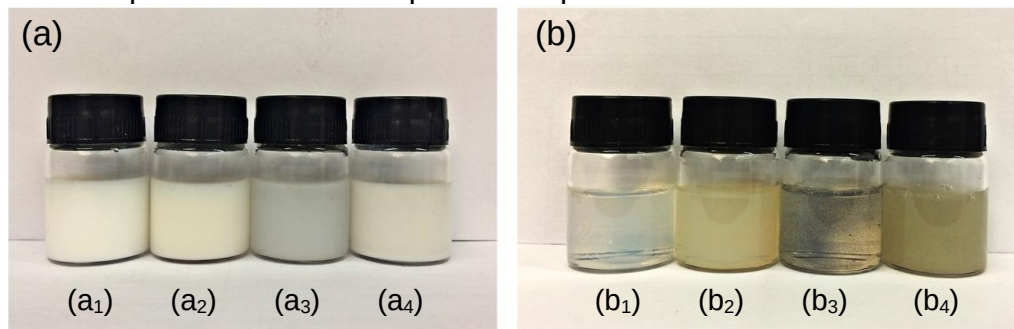
4.1.1 Aspecto e estabilidade ao armazenamento

O aspecto visual das dispersões aquosas é mostrado na Figura 28. Observou-se, macroscopicamente, que todos os sistemas apresentaram diferenças na cor, o que foi relacionado à variação no teor de segmentos à base de PEG no copolímero, e adição de argila MMT (amarronzada) ou rGO (preto) para os nanocompósitos. Sistemas contendo 7% de PEG apresentaram coloração branca e aspecto leitoso, enquanto os sistemas contendo 38% de PEG eram translúcidos.

Quanto à estabilidade, não foram observadas presença de sedimentação, nem precipitação das nanocargas ao longo de todo período de armazenamento das dispersões à temperatura ambiente (doze meses, T12), sugerindo boa dispersão dos sistemas aquosos (Figura 28) (LEE et al., 2006). Assim, sugere-se que os métodos

de dispersão empregados foram simples e eficientes na preparação de nanocompósitos estáveis, obtidos a partir de argila MMT, rGO e mistura das nanocargas MMT/rGO.

Figura 28 – Aspecto visual das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU



Legenda: (a) – formulações da série 7: (a₁) S7, (a₂) S7/MMT, (a₃) S7/rGO e (a₄) S7/MMT/rGO; (b) – formulações da série 38: (b₁) S38, (b₂) S38/MMT, (b₃) S38/rGO e (b₄) S38/MMT/rGO. Imagens obtidas 48h após a síntese das dispersões.

Fonte: O autor, 2021.

4.1.2 Caracterização

4.1.2.1 Caracterização das dispersões aquosas

4.1.2.1.1 Teor de sólidos totais e determinação do pH

As dispersões aquosas foram produzidas com teor de sólidos teórico de até 30%, conforme subitem 3.2.1.2. O teor de sólidos ao final da reação para os sistemas S7 e S8, e seus respectivos nanocompósitos, foi de $29 \pm 2,0\%$ e $27 \pm 2,0\%$, respectivamente. Em sistemas à base de PEG-*b*-PPG, quanto maior a massa molar e o teor de segmentos PEG, como por exemplo, em sistemas S38 (e seus nanocompósitos), 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, tornando o sistema mais diluído,

com menor valor de sólidos totais (COUTINHO et al., 2008; BARBOZA et al., 2014; DELPECH et al., 2011). Essa tendência pode ser observada na Tabela 9.

Tabela 9 – Valores de sólidos totais e pH das dispersões aquosas

Amostras	ST (%) $\pm$ SD*	pH $\pm$ SD*
S7	30 $\pm$ 1	7,41 $\pm$ 0,02
S7/MMT	28 $\pm$ 1	7,43 $\pm$ 0,02
S7/rGO	28 $\pm$ 1	7,41 $\pm$ 0,01
S7/MMT/rGO	28 $\pm$ 2	7,52 $\pm$ 0,02
S38	28 $\pm$ 1	7,32 $\pm$ 0,03
S38/MMT	26 $\pm$ 2	7,42 $\pm$ 0,05
S38/rGO	26 $\pm$ 2	7,42 $\pm$ 0,05
S38/MMT/rGO	26 $\pm$ 2	7,51 $\pm$ 0,01

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido.

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

Fonte: O autor, 2021.

Os valores de pH obtidos para todos os sistemas permaneceram na faixa de 7,4 $\pm$ 1,0, estando dentro da faixa ideal para dispersões estáveis, que varia entre 7 e 9 (BULLERMANN et al., 2013; SEBASTIAN et al., 2011).

4.1.2.1.2 Diâmetro hidrodinâmico médio (D_H) de partículas e índice de polidispersividade (PDI)

Dispersões aquosas de poliuretano 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). De acordo com a literatura, diâmetros de partícula menores que 200 nm, geralmente produzem sistemas estáveis, podendo ser armazenados por um longo período de tempo, além de apresentarem alta energia de superfície, favorecendo assim a formação de filmes (COUTINHO et al., 2008;

VIEIRA et al., 2020a). No entanto, muitos sistemas podem apresentar tamanhos variados, que são influenciados por fatores como hidrofilicidade, massa molar do polímero, condições de emulsificação, força de cisalhamento, temperatura e adição de partículas inorgânicas (MIRANDA et al., 2015; MOHAGHEGH et al., 2005; NANDA et al., 2006; VIEIRA et al., 2020a).

Em geral, partículas coloidais de poliuretano são formadas por uma camada interna, constituída por segmentos hidrofóbicos e uma camada externa composta por segmentos hidrofílicos, contendo ou não, grupos iônicos e ligações uretânicas e ureicas (COUTINHO et al., 2001; 2008; VIEIRA et al., 2020a). Neste trabalho, os segmentos flexíveis da cadeia poliuretânica foram formados a partir da mistura de polióis (PPG e PEG-*b*-PPG), enquanto os segmentos rígidos, advindos dos grupos isocianato do IPDI, após reação, formaram as ligações uretânicas, bem como pelo emulsificante interno (DMPA) e extensor de cadeia (HYD). As ligações ureicas foram formadas na etapa de extensão de cadeia pela reação da HYD com os grupos isocianato terminais presentes no prepolímero, produzindo WPUU (COUTINHO et al., 2008). Além disso, a inserção de PEG-*b*-PPG contendo um bloco PEG, de natureza hidrofílica, e um bloco de PPG hidrofóbico, além dos grupos carboxílicos (COO⁻) do DMPA neutralizados com TEA, permitiram a formação de partículas coloidais solúveis em meio aquoso (BARTHEL et al., 2014; COUTINHO et al., 2008; LOIOLA et al., 2015).

Os valores médios de diâmetro hidrodinâmico (D_H) e índice de polidispersividade (PDI) das dispersões aquosas, e seus respectivos nanocompósitos à base de MMT, rGO e híbridos MMT/rGO, obtidos por espelhamento de luz dinâmico (DLS) 48 horas após a síntese [T(0)] são mostrados na Tabela 10. Neste estudo, os valores obtidos de D_H para todas as formulações, estão praticamente todos dentro da faixa em que as dispersões são consideradas estáveis, variando de 20 ± 0 nm a 197 ± 13 nm (COUTINHO et al., 2008; MOHAGHEGH et al., 2005; SANTAMARIA-ECHART et al., 2016).

De acordo com a Tabela 10, os sistemas WPUU apresentaram valores médios de D_H de 90 nm e 20 nm, para S7 e S38, respectivamente, e baixos valores de PDI (0,11-0,06) que demonstram alta homogeneização de partículas coloidais de WPUU (OCEPEK et al., 2015). O baixo valor de D_H para as partículas do sistema S38 pode estar relacionado ao aumento do teor de segmentos à base de PEG no copolímero, sugerindo que a natureza cristalina do bloco de PEG $(-CH_2-CH_2-O-)_n$,

com ausência de grupos pendentes, pode promover um melhor empacotamento dos segmentos flexíveis, levando a uma diminuição no diâmetro das partículas. Por outro lado, um maior teor de segmentos PPG $(-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-)_n$ na amostra S7 poderia impedir o empacotamento das cadeias devido à presença de grupos metila substituintes $(-\text{CH}_3)$, sugerindo o aumento no diâmetro das partículas (COUTINHO et al., 2008).

Tabela 10 – Valores médios de diâmetro hidrodinâmico (D_H) de partículas, obtidos pela relação Stokes–Einstein e índice de polidispersividade (PDI), obtidos 48 h após a síntese [T(0)], para as dispersões aquosas de WPUU e NWPUU

Amostras	D_H (nm) $\pm$ SD*	PDI
S7	90 $\pm$ 1	0,11
S7/MMT	182 $\pm$ 2	0,22
S7/rGO	137 $\pm$ 7	0,15
S7/MMT/rGO	197 $\pm$ 13	0,41
S38	20 $\pm$ 0	0,06
S38/MMT	124 $\pm$ 2	0,18
S38/rGO	61 $\pm$ 4	0,07
S38/MMT/rGO	188 $\pm$ 7	0,32

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido.

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

Fonte: O autor, 2021.

A incorporação de baixos teores de nanocargas inorgânicas (0,5% de MMT ou rGO, e 0,25/0,25% de MMT/rGO) nas dispersões aquosas, promoveu um aumento significativo nos valores médios de D_H das partículas, bem como alterações no perfil de distribuição de tamanho. Nanocompósitos contendo argila exibiram valores médios de D_H de 182 nm e 124 nm, para os sistemas S7/MMT e S38/MMT, respectivamente. Esse aumento pode ter sido resultado das interações iônicas entre as cadeias poliuretânicas e grupos hidrofílicos presentes na estrutura da argila MMT. Em geral, as partículas coloidais de poliuretano são formadas por uma dupla camada elétrica estável, eletrostaticamente estabilizada pelos grupos carboxílicos (COO^-) do DMPA (emulsificante interno), neutralizados com TEA. Assim, os cátions

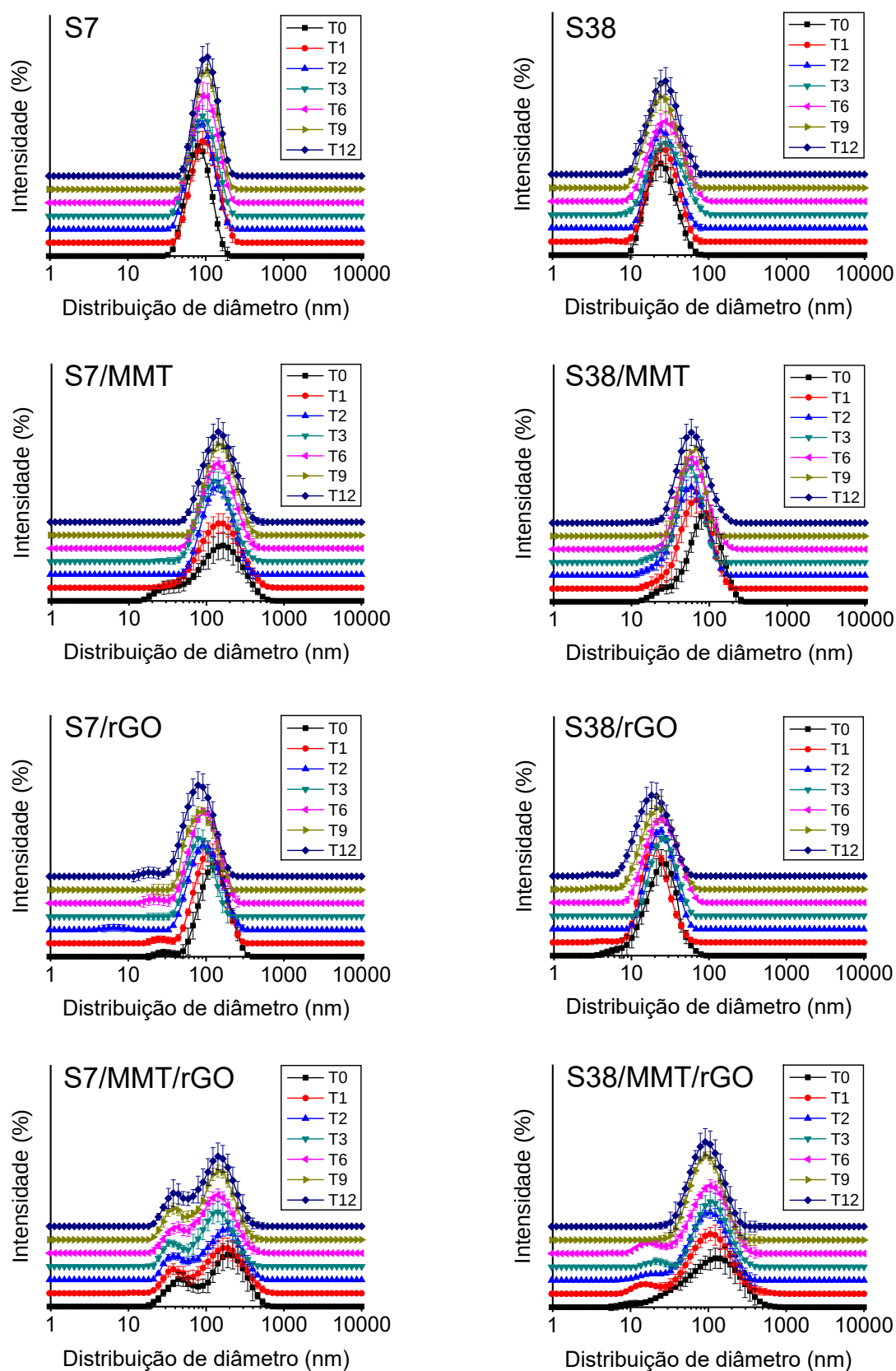
da argila esfoliada podem interagir com os grupos COO^- na superfície das partículas, levando ao aumento no diâmetro médio das partículas coloidais (LEE et al., 2006). Além disso, a argila MMT foi deslaminada em água destilada por 24 h antes da síntese, o que pode favorecer a separação das camadas de silicato da argila sódica (MMT-Na^+) através da absorção de água, aumentando o espaçamento interlamelar e, conseqüentemente, levando ao aumento do diâmetro da partícula (CHEN et al., 2000). A homogeneidade das partículas coloidais dos nanocompósitos NWPUU/MMT foi confirmada a partir dos baixos valores de PDI (0,18-0,22), indicando a formação de sistemas monodispersos (OCEPEK et al., 2015).

Em relação aos nanocompósitos contendo rGO, os sistemas S7/rGO e S38/rGO apresentaram valores médios de D_H de 137 nm e 61 nm, respectivamente, sendo menores do que os valores obtidos para os sistemas à base de MMT. Além disso, os baixos valores de PDI (0,15-0,07) indicaram uma distribuição homogênea das partículas coloidais de WPUU (OCEPEK et al., 2015).

Para obtenção das amostras de rGO, o óxido de grafeno (GO) (originalmente hidrofílico) foi previamente expandido por redução térmica parcial a 200°C (ROMANI et al., 2018). Esse procedimento promove a separação das folhas de grafeno, além de eliminar parcialmente o conteúdo dos grupos $-\text{OH}$ e epóxi $(-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-)_n$, modificando a estrutura do rGO para uma natureza predominantemente hidrofóbica. Em geral, amostras de rGO apresentam uma melhor compatibilização com a matriz polimérica do que o GO puro, que pode ser facilmente disperso em sistemas poliméricos (STRANKOWSKI et al., 2016). Assim, sugere-se que as nanofolhas (com uma ou mais camadas) de rGO podem se tornar mais disponíveis para interação com os grupamentos hidrofóbicos de PPG (domínios flexíveis) dentro da partícula (SONG et al., 2017).

Para os nanocompósitos híbridos, S7/MMT/rGO e S38/MMT/rGO, valores mais elevados de D_H e PDI médios foram obtidos em relação aos nanocompósitos contendo as nanocargas separadas. Os valores médios de D_H permaneceram em uma faixa próxima, variando de 197 nm (S7/MMT/rGO) a 188 nm (S38/MMT/rGO), bem como uma distribuição de tamanho bimodal e alta polidispersividade (0,41-0,32). Os resultados sugerem que as possíveis interações entre MMT ou rGO com cadeias poliméricas, e também entre ambas as nanocargas, podem ter ocorrido simultaneamente, aumentando o volume hidrodinâmico das partículas coloidais (CHEN et al., 2000; STRANKOWSKI et al., 2016).

Figura 29 – Curvas de distribuição de diâmetros das partículas de WPUU e NWPUU, em diferentes tempos de armazenamento a temperatura ambiente



Fonte: O autor, 2021.

A estabilidade das partículas coloidais também foi avaliada a partir dos perfis de distribuição de diâmetros, obtidos por DLS, ao longo de um período de doze meses (T12) à temperatura ambiente. A Figura 29 mostra as curvas de distribuição das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU durante o estudo de estabilidade.

De acordo com a Figura 29, os sistemas S7 e S38, e as suas respectivas séries de nanocompósitos contendo MMT ou rGO, apresentaram uma distribuição de diâmetros monomodal, com predominância de apenas um pico. Enquanto os sistemas híbridos (S7/MMT/rGO e S38/MMT/rGO) apresentaram uma distribuição bimodal, com aumento na largura da curva de distribuição. Com o passar do tempo de armazenamento das dispersões, foi possível confirmar a alta estabilidade dos sistemas aquosos, sem mudanças significativas no perfil e no diâmetro médio das partículas. Os resultados sugerem que todas os sistemas aquosos produzidos podem ser altamente estáveis, podendo ser armazenadas por um longo período de tempo antes da aplicação final do produto.

4.1.2.1.3 Estudo reológico das dispersões aquosas

A Tabela 11 apresenta os valores de índice de fluxo (n) e coeficiente de consistência (k), obtidos através do modelo de Ostwald-Dewael a partir dos dados de viscosidade aparente das dispersões. Todas as dispersões aquosas (WPUU e NWPUU) apresentaram valores de $n < 1$, caracterizando os sistemas como fluidos com comportamento pseudoplástico (regime não-newtoniano) (ZHANG; WEI, 2018). Esse comportamento pode estar relacionado principalmente ao desemaranhamento das cadeias macromoleculares sob o campo de cisalhamento (D'ALMEIDA, 1997).

Em relação ao parâmetro k , que está relacionado diretamente com a viscosidade das dispersões, foram observadas diferenças significativas entre as duas séries. Na prática, quanto maior o valor de k , maior é a viscosidade do sistema (ZHANG; WEI, 2018). As dispersões (WPUU e NWPUU) com 38% de segmentos PEG apresentaram valores mais elevados de k , portanto maior viscosidade. Por outro lado, os sistemas com 7% de PEG apresentaram menor viscosidade, consequentemente, eram fluidos com melhor mobilidade das cadeias.

Tabela 11 - Valores de n e k das dispersões aquosas, obtidos pela lei de potências (modelo Ostwald-Dewael), 48h após a síntese [T(0)]

Amostras	n	k	R^2
S7	0,0107	4,1580	0,868
S7/MMT	0,0428	9,5846	0,997
S7/rGO	0,0185	6,7485	0,996
S7/MMT/rGO	0,0383	14,9880	0,989
S38	0,5105	251,23	0,898
S38/MMT	0,7475	399,58	0,987
S38/rGO	0,6524	320,99	0,985
S38/MMT/rGO	0,8163	525,32	0,986

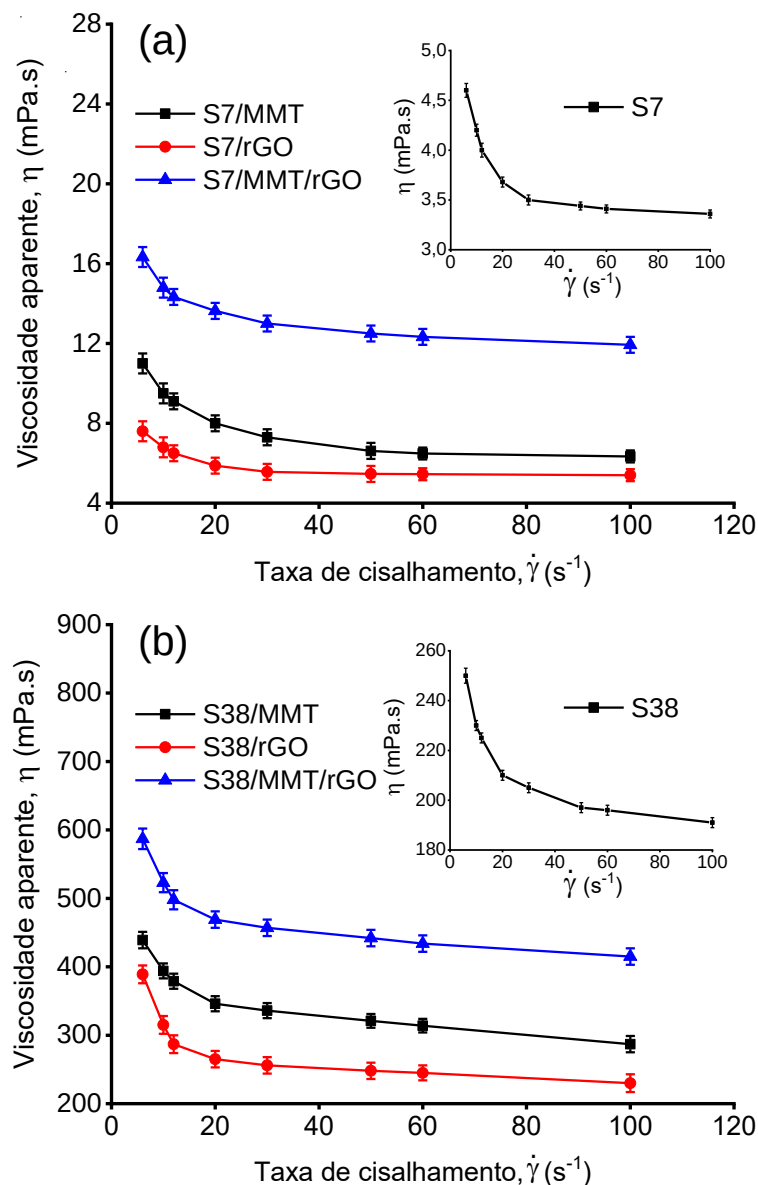
S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; n = índice de fluxo; k = coeficiente de consistência; R^2 = coeficiente de correlação.

Fonte: O autor, 2021.

Os gráficos de viscosidade aparente (mPa.s) *versus* taxa de cisalhamento (s^{-1}) são apresentados na Figura 30. Os resultados mostram que, independente do sistema, os valores de viscosidade diminuem à medida que se aumentam as taxas de cisalhamento, caracterizando um típico comportamento de fluido pseudoplástico. Esses perfis corroboram com os dados experimentais correlacionados ao modelo da lei de potência de fluidos, apresentados anteriormente (BARBOZA et al., 2014; RAHMAN et al., 2017).

As Figuras 30(a) e 30(b) mostram diferenças notáveis na viscosidade entre os sistemas S7 e S38, e suas respectivas séries de nanocompósitos. Fixando um valor de taxa de cisalhamento ($100 s^{-1}$), foi observado um aumento de 3,4 mPa.s para 191 mPa.s, para os sistemas S7 e S38, respectivamente. Como relatado anteriormente, maiores quantidades de segmentos PEG podem promover incrementos na hidrofiliabilidade das cadeias, resultando em um aumento no número médio de partículas e uma diminuição no seu tamanho (MUMTAZ et al., 2013). Dessa forma, os maiores valores de viscosidade apresentado pelos sistemas da série 38, podem ser resultado de uma redução na mobilidade das partículas, que possuem maior área superficial e menores distâncias médias entre si, aumentando assim o grau de interação (ZHANG; WEI, 2018). Este resultado é confirmado pelo aumento do índice de consistência, avaliado pelo parâmetro k (Tabela 11).

Figura 30 - Curvas de viscosidade aparente das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU



Legenda: (a) – sistemas contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – sistemas contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido. Valores médios de três determinações ($n=3$). As barras de erro indicam o erro padrão.

Fonte: O autor, 2021.

Para os nanocompósitos NWPUU, a adição de pequenas quantidades de partículas inorgânicas foi suficiente para promover mudanças no perfil de viscosidade das dispersões, sendo proporcional ao conteúdo de segmentos PEG, como evidenciado na Figura 30. Foi observado que todos os sistemas apresentaram um aumento mais pronunciado da viscosidade na região de baixa

taxa de cisalhamento, enquanto os valores de viscosidade em altas taxas de cisalhamento foram quase constantes (VIEIRA et al., 2020a).

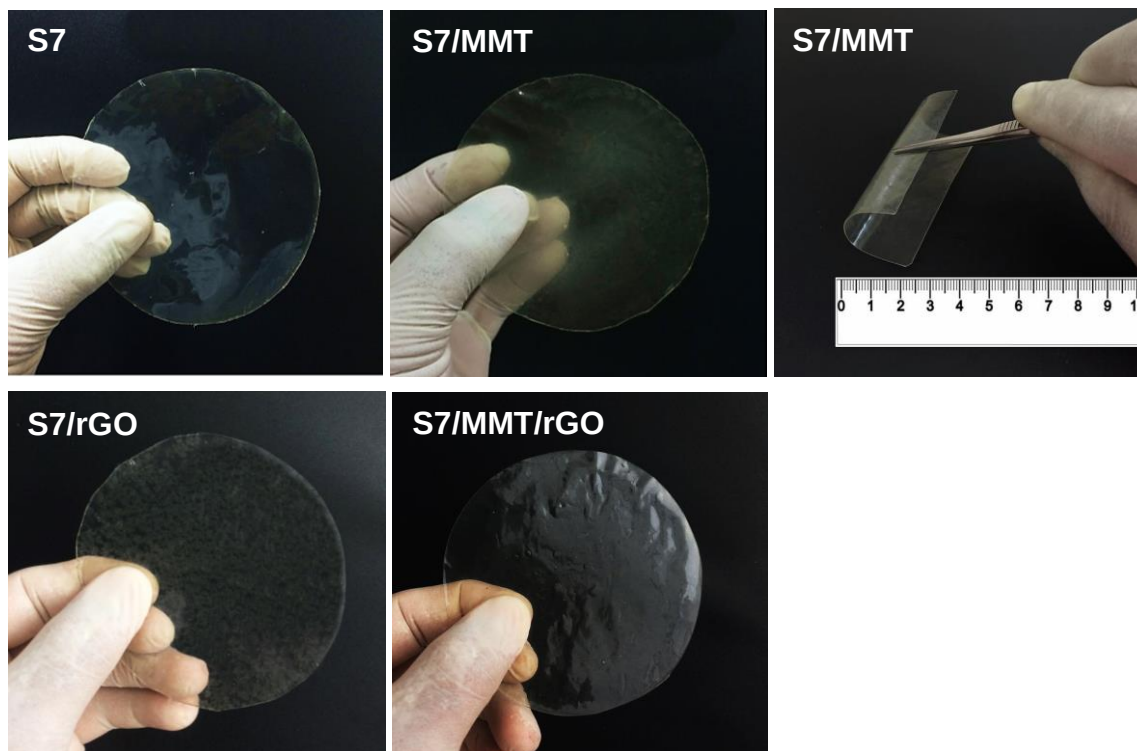
Em geral, o aumento da viscosidade em baixas taxas de cisalhamento para nanocompósitos poliméricos à base de argila pode estar relacionado principalmente às interações físico-químicas entre as camadas da argila e a matriz polimérica, o que reduz a mobilidade das cadeias (BARBOZA et al., 2014; LEE et al., 2006; RAHMAN et al., 2017). No caso de nanocompósitos à base de GO ou rGO, possíveis interações entre as camadas lamelares de grafeno (interações partícula-partícula) e a consequente formação de uma estrutura de rede podem ocorrer (KIM et al., 2010). Para os nanocompósitos híbridos S7/MMT/rGO e S38/MMT/rGO foram obtidas dispersões com maiores valores de viscosidade, sugerindo maiores interações entre partículas orgânico-inorgânicas.

4.1.2.2 Caracterização dos filmes obtidos por vazamento das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU

4.1.2.2.1 Aspecto visual dos filmes após secagem

Em termos gerais, todos os filmes produzidos a partir das dispersões aquosas de WPUU e NWPUU à base de MMT, rGO e híbridos MMT/rGO apresentaram-se íntegros, flexíveis, homogêneos, sem bolhas e sem pegajosidade (*tack*). Como não houve diferenças marcantes em termos de características visuais para os filmes de WPUU e NWPUU, entre as séries 7 e 38, somente os filmes da série 7 são apresentados na Figura 31. Além disso, todos os filmes apresentaram homogeneidade em termos de espessura (média de $0,32 \pm 0,03$ mm).

Figura 31 – Aspecto visual dos filmes após secagem



Fonte: O autor, 2021.

Visualmente, observa-se, além das características já mencionadas, que os filmes S7 (sem nanocarga) e S7/rGO apresentaram-se transparentes, homogêneos e sem bolhas após secagem. Já os filmes S7/MMT e híbrido S7/MMT/rGO, apresentaram-se translúcidos, homogêneos, sem a presença de bolhas e com coloração amarelada característica da argila de MMT. Além disso, todos os filmes de NWPUU mostram, macroscopicamente, a dispersão homogênea das nanocargas na matriz polimérica.

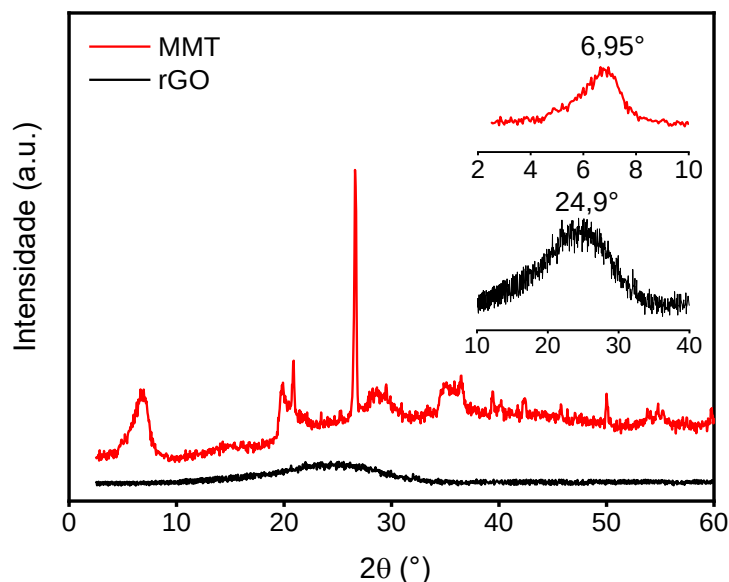
As superfícies de polietileno e teflon, utilizadas nos moldes na etapa de preparação dos filmes a partir das dispersões aquosas, se adequaram como excelentes substratos para a secagem dos filmes, pois não houve interação em termos de polaridade com o polímero e, conseqüentemente, não houve adesão, o que já foi relatado em outros estudos (MIRANDA et al., 2015, VIEIRA et al., 2019).

4.1.2.2.2 Difração de raios-X (XRD)

As características estruturais das nanocargas (MMT e rGO), do fármaco (P4) e dos filmes (WPUU e NWPUU) contendo ou não P4 foram investigadas através da técnica de difração de raios-X (XRD) para detectar a presença de microestruturas intercaladas e/ou esfoliadas, bem como a dispersão das nanocargas e do fármaco na matriz polimérica. Os padrões de XRD das nanocargas são apresentados na Figura 32, enquanto os padrões de XRD dos filmes WPUU e NWPUU são mostrados na Figura 33. O padrão de XRD da P4 é apresentado na Figura 34, e os padrões de XRD dos filmes carregados com P4 são mostrados na Figura 35.

A Figura 32 mostra os padrões de XRD das partículas de argila MMT e rGO. Os valores para os picos máximos de difração (2θ) e espaçamento basal [$d_{(001)}$] das nanocargas foram, respectivamente, $2\theta = 6,95^\circ$ ($d = 1,27$ nm) para MMT (MIRANDA et al., 2015; SILVA et al., 2016) e $2\theta = 24,9^\circ$ ($d = 0,36$ nm) para rGO (SAHOO et al., 2018; STRANKOWSKI et al., 2016), obtidos pela lei de Bragg.

Figura 32 – Padrões XRD das partículas de MMT e rGO



Legenda: MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

A fim de avaliar a eficiência do processo de redução térmica, as amostras de rGO utilizadas nesta Tese foram anteriormente caracterizadas por espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X (XPS), segundo o estudo de Romani et al. (2018).

A análise de XPS avalia, principalmente, a composição elementar, o estado químico e eletrônico dos elementos presentes na superfície de materiais com camadas muito finas (LEFEBVRE et al., 2019). Os resultados de composição química, obtidos a partir dos espectros de XPS em alta resolução, revelou um teor de átomos de carbono de 68% e 85%, para as amostras de GO e rGO, respectivamente. Em relação à porcentagem de átomos de oxigênio, obteve-se um teor de 32% para a amostra de GO e 15% para o rGO (ROMANI et al., 2018). Esses resultados indicam que muitos grupos funcionais contendo átomos de oxigênio foram removidos após o processo de redução térmica (ROMANI et al., 2018).

Além disso, antes do processo de redução, o padrão de XRD do GO mostrava um pico máximo de difração de $2\theta = 10.9^\circ$ e espaçamento basal de $d = 0.83$ nm (VIEIRA et al., 2020a), devido à presença de grupos funcionais oxigenados e moléculas de água intercaladas (ROMANI et al., 2018). Após a redução, grande parte dos grupos oxigenados foram removidos, sendo confirmado a partir do padrão de XRD de rGO deste estudo (Figura 32), que apresentou um pico máximo de difração em torno de $2\theta = 25^\circ$ e espaçamento basal ($d = 0,36$ nm) bastante semelhante ao grafite.

Os padrões de XRD dos filmes WPUU e seus nanocompósitos são mostrados na Figura 33. A maioria dos filmes mostrou grandes halos, especialmente os filmes S7 e S38, com picos de difração entre $2\theta = 10^\circ$ a 20° , que são atribuídos a regiões amorfas em PU e PUU (LIU et al., 2015; REIS et al., 2017; SONG et al., 2017). No entanto, observou-se que o aumento no conteúdo de segmentos PEG (série 38) facilitou a formação de regiões cristalinas, identificadas a partir dos picos estreitos em $2\theta = 24^\circ$ para o filme S38, $2\theta = 12,7^\circ$ e $18,5^\circ$ para o filme S38/MMT, $2\theta = 14,8^\circ$ e $20,3^\circ$ para o filme S38/rGO e $2\theta = 16,27^\circ$ e $20,26^\circ$ para o filme S38/MMT/rGO (Figura 33b). Este efeito é facilitado quando maiores quantidades de cadeias lineares de PEG $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_n$ estão presentes, com ausência de estereoiimpedimento de grupos laterais, favorecendo o empacotamento dos segmentos flexíveis (COUTINHO et al., 2008).

Por outro lado, não foram observados picos cristalinos nos filmes da série 7, provavelmente devido ao baixo teor de segmentos PEG e alto teor de segmentos

PPG (REIS et al., 2017). A estrutura irregular do segmento PPG ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$)_n, de natureza amorfa e que contém um grupo lateral metila, geralmente impede o desenvolvimento de estruturas PEG cristalinas, devido ao movimento restrito dos segmentos flexíveis de PEG durante o processo de fusão e cristalização (ISFAHANI et al., 2017; REIS et al., 2017). Além disso, observou-se que a presença das nanocargas nos filmes da série 7 ocasionou o deslocamento do pico em $2\theta = 10^\circ$ a 20° para maiores ângulos, sugerindo uma maior desorganização dos segmentos flexíveis, o que pode contribuir para uma maior miscibilidade entre fases (BRITO et al., 2015).

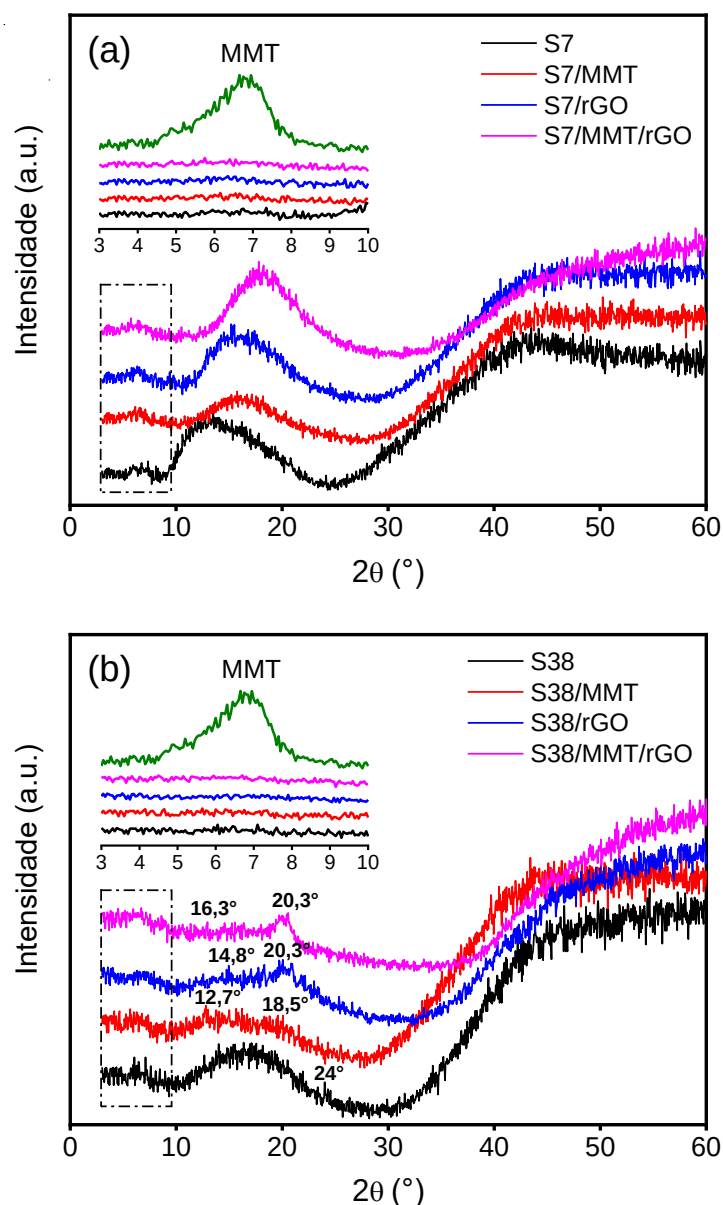
No estudo de Reis et al. (2017), filmes de WPUU foram produzidos utilizando os mesmos polióis usados nesta Tese (homoPPG e PEG-*b*-PPG contendo 7% de PEG). Os resultados de XRD dos filmes não exibiram picos cristalinos típicos da estrutura de PEG. Além disso, nenhum pico estreito associado a estruturas cristalinas de segmentos rígidos ou flexíveis foi evidenciado, corroborando com os resultados deste trabalho.

Os filmes de NWPUU contendo MMT, rGO ou ambos MMT/rGO não mostraram picos de difração em $2\theta = 6^\circ$ e $2\theta = 25^\circ$ atribuídos às partículas de MMT e rGO, respectivamente (MIRANDA et al., 2015; STRANKOWSKI et al., 2016). Para nanocompósitos de PU/argila, o desarranjo da estrutura da argila dentro da matriz polimérica pode formar diferentes morfologias. Geralmente, uma morfologia intercalada é identificada a partir do deslocamento do pico de difração da argila para ângulos menores, enquanto o desaparecimento do pico caracteriza uma morfologia esfoliada (MIRANDA et al., 2015; PANDA et al., 2017; RODRIGUES et al., 2012; TAHERI; SADEGHI, 2015). As Figuras 33(a) e 33(b) mostram a região $2\theta = 3^\circ$ a 10° ampliada para os padrões XRD dos nanocompósitos, em que não foi observado o pico da argila sódica ($2\theta = 6,95^\circ$ de MMT- Na^+), sendo uma provável indicação da formação de nanocompósitos esfoliados.

A delaminação prévia da argila em água facilitou a dispersão homogênea das partículas de MMT nas dispersões coloidais de WPUU, como discutido anteriormente (MIRANDA et al., 2015; RODRIGUES et al., 2012). Um aumento no espaço entre as lamelas, decorrente do processo de delaminação, pode ter facilitado o acesso das cadeias poliuretânicas entre as camadas de argila, reduzindo a mobilidade das cadeias poliméricas (AYRES; ORÉFICE, 2007; MAJI et al., 2008; MIRANDA et al., 2015; RODRIGUES et al., 2012). Os dados de XRD indicam que os

filmes obtidos a partir dessas dispersões produziram nanocompósitos esfoliados com camadas de silicato homogeneamente dispersas na matriz polimérica. Além disso, a presença de grupos hidroxila (-OH) polares na estrutura de MMT pode ter aumentado a sua compatibilidade e dispersibilidade com a matriz polimérica por meio de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio (PANDA et al., 2017).

Figura 33 – Padrões XRD dos filmes de WPUU e NWPUU



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido.

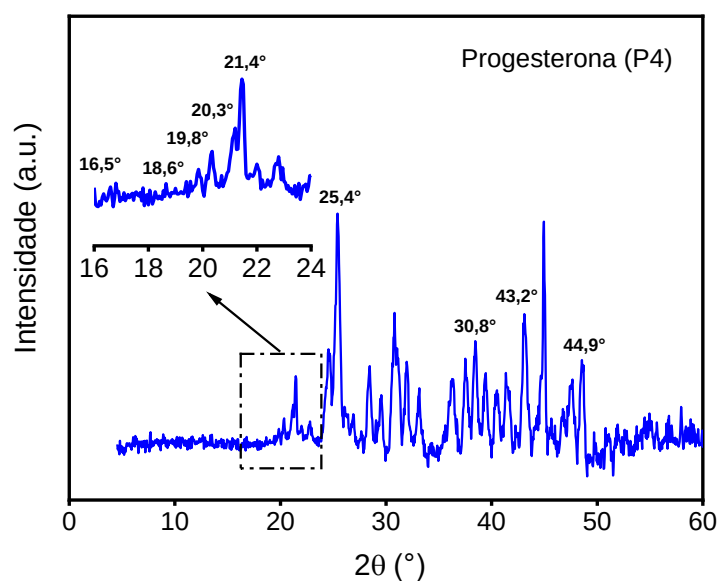
Fonte: O autor, 2021.

Os difratogramas das amostras S7/rGO e S38/rGO não mostraram nenhum pico a $2\theta = 25^\circ$, como o padrão de rGO (Figura 32). Esse resultado pode indicar uma forte interação entre os grupos funcionais presentes nas nanofolhas de rGO com a matriz polimérica, promovendo uma diminuição na mobilidade das cadeias poliméricas (GUSEVA; ZUEV, 2016). Esse efeito provavelmente foi causado pela alta razão superfície-volume das partículas de rGO, uma vez que suas dimensões nanométricas facilitaram a dispersão homogênea na matriz WPUU (ROMANI et al., 2018; STRANKOWSKI et al., 2016).

Os filmes híbridos S7/MMT/rGO e S38/MMT/rGO também não apresentaram picos de difração correspondentes às partículas de MMT ou rGO, sugerindo a formação de microestruturas esfoliadas com boa dispersão de partículas de MMT e rGO na rede polimérica (AN et al., 2018).

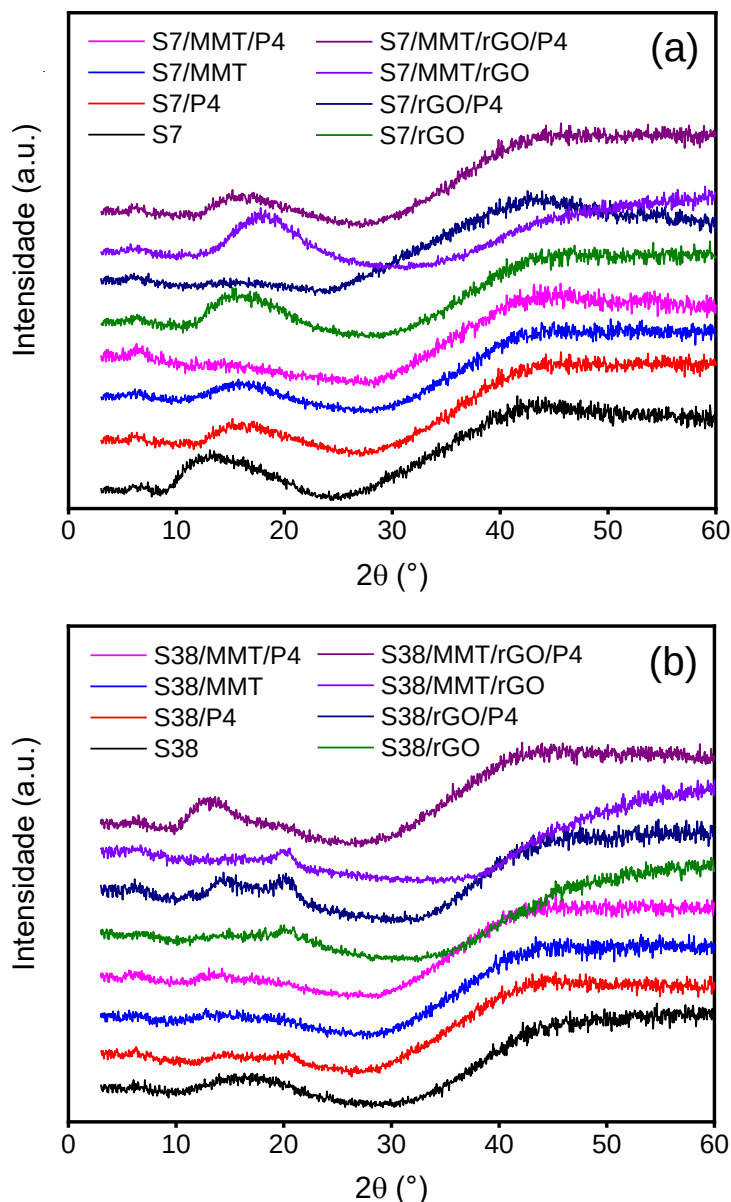
Os padrões de XRD do fármaco e dos filmes WPUU e NWPUU contendo ou não P4 são apresentados nas Figuras 34 e 35, respectivamente. A Figura 34 mostra o difratograma típico da estrutura cristalina ortorrômbica de P4, os vários picos cristalinos são apresentados em $2\theta = 16,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,8^\circ$, $20,3^\circ$ e $21,4^\circ$ (BRAKO et al., 2018). Outros picos com maior intensidade foram observados em $2\theta = 25,4^\circ$, $30,8^\circ$, $43,2^\circ$ e $44,9^\circ$ (JAIN et al., 2008).

Figura 34 – Padrão XRD da P4



Fonte: O autor, 2021.

Figura 35 – Padrões XRD dos filmes WPUU e NWPUU carregados com P4



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona.
 Fonte: O autor, 2021.

A Figura 35 mostra os padrões de XRD dos filmes de WPUU e NWPUU (séries 7 e 38) carregados com P4 em comparação às respectivas amostras sem fármaco. A maioria dos filmes carregados com P4 mostram uma diminuição dos picos entre $2\theta = 10^\circ$ a 20° , referente ao halo amorfo do polímero (LIU et al., 2015; REIS et al., 2017; SONG et al., 2017). Esse efeito pode ser atribuído à dispersão de

cristais de P4 na região amorfa do polímero, o que tornou o sistema polimérico ainda mais amorfo ou menos organizado (VIEIRA et al., 2020a). Esse efeito foi mais pronunciado nos nanocompósitos contendo apenas uma nanocarga dispersa.

A dispersão simultânea das nanocargas MMT/rGO produziu nanocompósitos híbridos com partículas inorgânicas homogeneamente dispersas na matriz polimérica (VIEIRA et al., 2020a). A incorporação de P4 promoveu uma redução da região amorfa do polímero, assim como foi observado para os sistemas contendo apenas uma nanocarga. Porém, para os híbridos, foi observado um ligeiro deslocamento do halo amorfo para menores ângulos, sugerindo alguma organização das cadeias poliméricas, em contraste com a desorganização promovida pela presença de P4 em sistemas com uma nanocarga (SILVA et al., 2011).

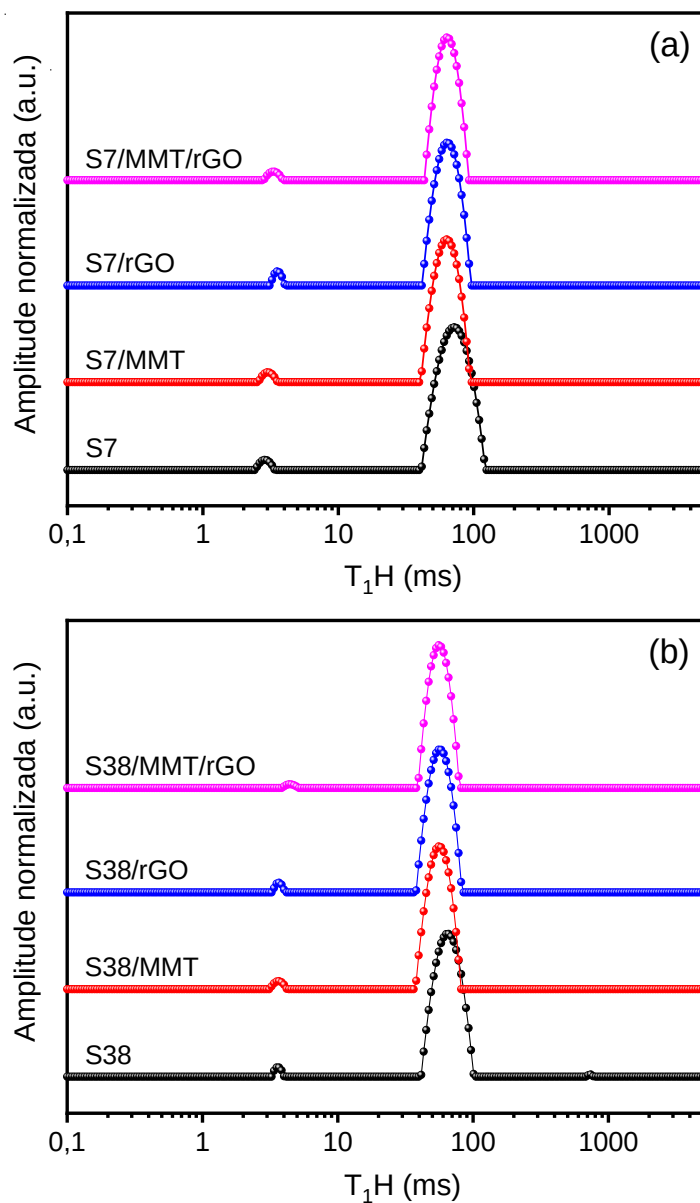
4.1.2.2.3 Ressonância magnética nuclear (NMR) de baixo campo

4.1.2.2.3.1 Método de relaxação spin-rede (T_1H)

A influência das nanocargas (MMT e rGO) e a dispersão de P4 nas matrizes poliméricas foi investigada pelo método de relaxometria nuclear, utilizando NMR de baixo campo no estado sólido. A técnica de NMR em baixo campo atua em uma escala de tempo molecular bastante sensível (escala MHz), que permite a detecção de microdomínios na ordem de 15 a 50 nm (MONTEIRO et al., 2012; RODRIGUES et al., 2011; SILVA et al., 2012). As medidas dos tempos de relaxação spin-rede (T_1H) dos núcleos de hidrogênio foram utilizadas para avaliar a dispersão, compatibilidade e homogeneidade das nanocargas e do fármaco nos filmes de WPUU e NWPUU.

As curvas dos domínios T_1H obtidas por NMR para os filmes de WPUU e NWPUU puros são mostradas na Figura 36, enquanto as amostras após dispersão de P4 são apresentadas na Figura 37. Todas as medidas de T_1H , determinadas a partir de um decaimento exponencial das curvas, são apresentadas na Tabela 12.

Figura 36 - Curvas de distribuição dos domínios T_1H para os filmes de WPUU e NWPUU



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 12 - Valores de tempos de relaxação spin-rede (T_1H) dos núcleos de hidrogênio para os filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4, determinados por NMR de baixo campo

Amostras	T_1H (ms) $\pm$ 2%	Amostras	T_1H (ms) $\pm$ 2%
S7	65,4	S38	72,2
S7/P4	69,3	S38/P4	73,9
S7/MMT	54,3	S38/MMT	63,4
S7/MMT/P4	65,7	S38/MMT/P4	71,1
S7/rGO	56,3	S38/rGO	65,7
S7/rGO/P4	72,9	S38/rGO/P4	69,4
S7/MMT/rGO	53,4	S38/MMT/rGO	62,4
S7/MMT/rGO/P4	65,7	S38/MMT/rGO/P4	66,7

S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

Todas as curvas de T_1H (séries 7 e 38) apresentaram dois domínios, que podem estar relacionados a diferentes populações de relaxação (Figura 36). Na Figura 36, o domínio de alta intensidade em 77 ms e 85 ms, para as amostras S7 e S38, respectivamente, corresponde ao domínio rígido (formado a partir dos grupos isocianato do IPDI e extensor de cadeia), e apresenta prótons com menor mobilidade molecular, indicando uma região mais restrita. Além disso, esses domínios possuem maior intensidade e controlam o processo de relaxação, podendo ser verificado pela maior área sob a curva de distribuição (SILVA et al., 2012). Os picos de menor intensidade, em 3 ms e 2 ms para as amostras S7 e S38, respectivamente, estão relacionados aos domínios flexíveis com alta mobilidade de prótons, correspondendo aos núcleos de hidrogênio da água presentes na amostra (SILVA et al., 2012).

A Tabela 12 mostra um aumento nos valores T_1H para a amostra S38 (72,2 ms) em comparação à amostra S7 (65,4 ms). Essa variação sugere que os prótons presentes na amostra S38 estavam mais organizados e restritos, com menor mobilidade, quando comparados à amostra S7. Os resultados estão de acordo com os dados de XRD, onde a série 38 apresentou picos estreitos, indicando a formação de uma provável estrutura cristalina. No sistema S38, o aumento no teor de

segmentos PEG no copolímero, sem grupos ramificados, promoveu um melhor empacotamento dos segmentos flexíveis e restringiu os movimentos dos prótons, aumentando o valor T_1H (ISFAHANI et al., 2017).

Em relação aos nanocompósitos, os dados da Tabela 12 mostram uma ligeira diminuição nos valores de T_1H em comparação aos filmes sem nanocarga (séries 7 e 38), indicando mudanças na estrutura e na dinâmica molecular (MONTEIRO et al., 2012). Provavelmente, as nanocargas estavam bem dispersas na matriz polimérica, o que pode ser confirmado a partir da diminuição dos valores de T_1H após a introdução das nanocargas. Então os prótons aumentaram a sua mobilidade, e todas as curvas dos domínios permaneceram homogêneas sem alargamento da linha de base (SILVA et al., 2012).

Nanocompósitos à base de argila possuem o parâmetro T_1H fortemente influenciado pelos efeitos paramagnéticos dos metais presentes na estrutura da argila (SILVA et al., 2016). A montmorilonita (MMT) é uma argila bentonítica constituída por vários metais, dentre os quais o ferro (Fe^{3+}) pode estar presente na camada octaédrica central, com um teor de aproximadamente 14% (MONTEIRO et al., 2012). Assim, uma diminuição nos valores de T_1H para os filmes S7/MMT e S38/MMT, em comparação aos respectivos filmes sem argila, pode ter ocorrido devido ao efeito paramagnético do ferro nos prótons localizados próximos à superfície de MMT, aumentando sua mobilidade nas cadeias poliméricas (SILVA et al., 2012; 2016).

O grau de intercalação e/ou esfoliação da argila em nanocompósitos pode ser avaliado usando o parâmetro de relaxação T_1H (SILVA et al., 2012). Quando o tempo de relaxação T_1H aumenta, um material intercalado é obtido e as cadeias são dispostas de forma regular (organizadas), pois as lamelas da argila ainda estão ordenadas. No entanto, seus espaços interlamelares aumentam pela presença das cadeias poliméricas. Por outro lado, uma diminuição no tempo de relaxação T_1H pode caracterizar um material mais esfoliado. Assim, ocorre um aumento do espaçamento interlamelar da argila para que as cadeias poliméricas mais “desorganizadas” e mais livres se movam, pois estão ao redor das lamelas de argila (BRITO et al., 2015; MONTEIRO et al., 2016; SILVA et al., 2012; 2016). Dessa forma, a diminuição dos valores de T_1H para os nanocompósitos S7/MMT e 38/MMT, em comparação aos respectivos filmes sem nanocarga, indicam que um alto grau de esfoliação ou morfologia esfoliada foi obtido, confirmando os resultados de XRD.

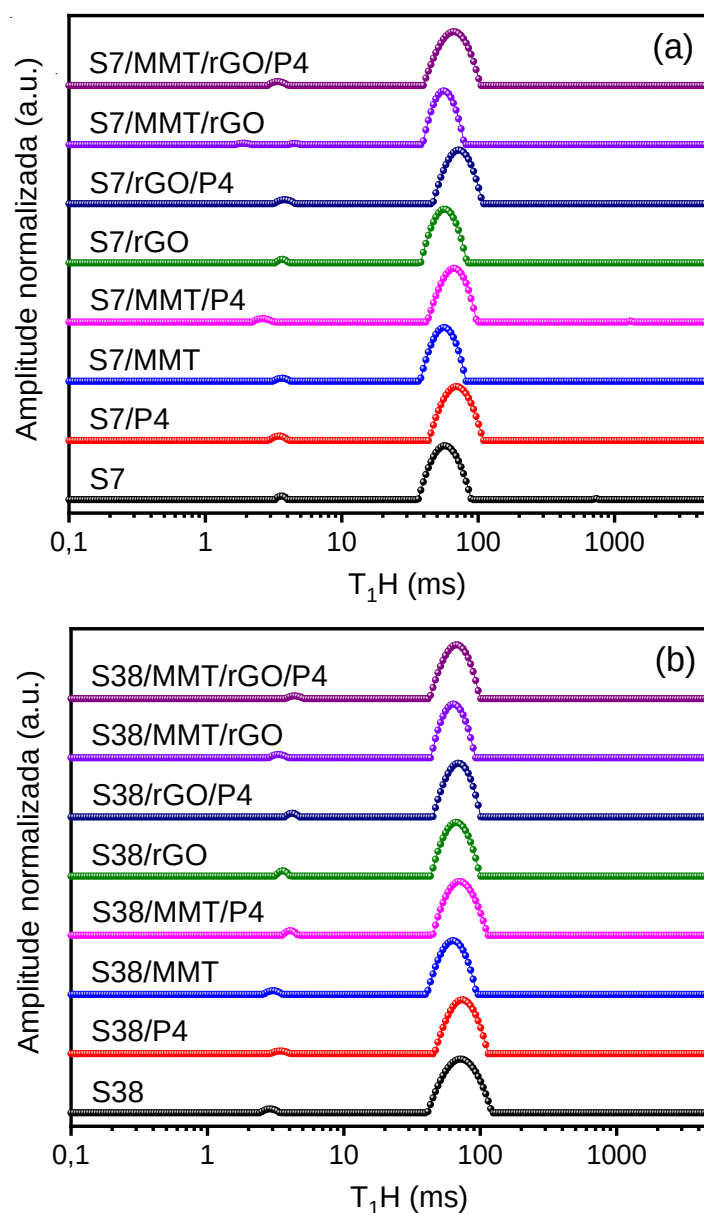
Para os filmes S7/rGO e S38/rGO, menores valores de T_{1H} também foram obtidos em relação às amostras S7 e S38, respectivamente, sugerindo que as nanofolhas de rGO estavam bem dispersas na matriz polimérica. Esses resultados também concordam com os dados de XRD. Além disso, durante a preparação das dispersões *in situ*, foi aplicada alta força de cisalhamento para melhor dispersar as partículas de rGO nos polióis (homoPPG e PEG-*b*-PPG). Esse procedimento pode ter facilitado a homogeneização e interação entre os componentes, uma vez que as nanofolhas de rGO possuem uma grande área superficial específica (GUSEVA; ZUEV, 2016).

Os filmes híbridos S7/MMT/rGO e S38/MMT/rGO também apresentaram baixos valores do parâmetro T_{1H} , em relação aos respectivos filmes S7 e S38, indicando alterações na dinâmica molecular e formação de novos domínios. Os resultados sugerem o desenvolvimento de microestruturas esfoliadas e boa dispersão das partículas de MMT e rGO nos filmes, que também foram confirmados por XRD. Além disso, a compatibilidade e homogeneidade das partículas de MMT e rGO na matriz polimérica comprovam a eficiência dos métodos de dispersão das nanocargas.

A Figura 37 mostra as curvas T_{1H} dos filmes de WPUU e NWPUU carregados com P4, em comparação aos seus respectivos filmes sem fármaco. Os valores das medidas de T_{1H} das amostras foram apresentados anteriormente na Tabela 12. De forma geral, a incorporação de P4 promoveu aumento nos valores de relaxação T_{1H} para todas as amostras, independente da série. Considerando a amostra S7, o valor de T_{1H} aumentou de 65,4 ms para 69,3 ms (S7/P4) na presença do fármaco, sugerindo que essas pequenas moléculas podem ter restringido o movimento dos núcleos de hidrogênio do polímero, gerando um material com menor mobilidade molecular (MONTEIRO et al., 2016).

Por outro lado, a presença de P4 nos nanocompósitos aumentou consideravelmente os valores de relaxação T_{1H} , principalmente naqueles contendo apenas uma nanocarga dispersa. Com a incorporação do fármaco, o filme S7/MMT (54,3 ms) apresentou aumento no valor de T_{1H} de 65,7 ms (S7/MMT/P4), enquanto o filme S7/rGO (56,3 ms) apresentou um aumento mais expressivo de 72,9 ms (S7/rGO/P4) (Tabela 12). Portanto, a adição de P4 e MMT ou rGO nos sistemas reduziu ainda mais a mobilidade molecular das cadeias poliméricas, quando comparado ao filme puro (NANDA; WICKS, 2006).

Figura 37 - Curvas de distribuição dos domínios T_1H para os filmes de WPUU e NWPUU contendo P4, e respectivos filmes sem fármaco



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

Os nanocompósitos híbridos também apresentaram aumento no valor de T_1H . O filme S7/MMT/rGO apresentou aumento no valor de T_1H de 53,4 ms para 65,7 ms (S7/MMT/rGO/P4), após a introdução de P4, produzindo um novo material com menor mobilidade molecular. Sugere-se que o rearranjo molecular das partículas de MMT e rGO nas cadeias poliméricas pode ter promovido interações mais fortes.

Assim, novas interações fármaco-partícula-polímero podem ter afetado a rede polimérica, modificando a estrutura do material (VIEIRA et al., 2020b).

4.1.2.2.4 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).

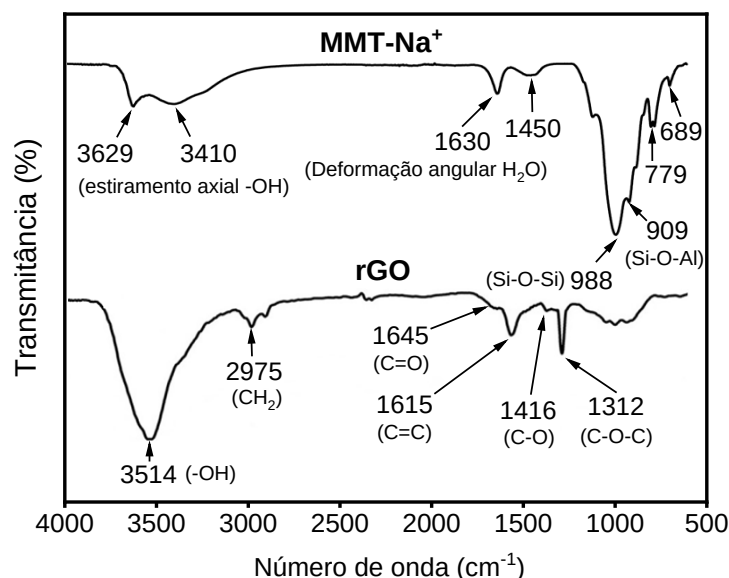
Os espectros de FTIR das nanocargas MMT- Na^+ e rGO estão representados na Figura 38, enquanto os espectros dos filmes WPUU e seus nanocompósitos NWPUU contendo 0,5% de argila MMT ou rGO, e 0,25/0,25% de MMT/rGO, são apresentados na Figura 39. A Tabela 13 resume as principais bandas características dos filmes WPUU e NWPUU.

A Figura 38 mostra que a argila MMT- Na^+ hidrofílica apresentou bandas na região $3629\text{--}3410\text{ cm}^{-1}$, relacionadas à vibração de estiramento axial do grupo --OH , em relação à água adsorvida entre as lamelas da argila. As bandas características das ligações Si-O-Si , correspondentes às camadas octaédricas de aluminossilicato Si-O-Al , absorveram na região de $1045\text{--}1004\text{ cm}^{-1}$ e $915\text{--}523\text{ cm}^{-1}$. A região espectral entre 1650 e 1630 cm^{-1} foi relacionada à deformação angular da água de hidratação, e uma faixa característica da argila sódica foi absorvida em 1450 cm^{-1} (DELPECH et al., 2011; MIRANDA et al., 2015).

Em relação ao espectro de rGO, uma banda intensa a 3514 cm^{-1} está relacionada ao alongamento --OH da água absorvida nas nanofolhas de grafeno. A vibração do alongamento dos grupos --CH_2 , C=O e C=C foram absorvidas em 2975 , 1645 e 1615 cm^{-1} , respectivamente. A vibração da deformação C-O foi absorvida em 1416 cm^{-1} e o estiramento C-O-C dos grupos epóxi $(\text{--CH}_2\text{--O--CH}_2\text{--})_n$ mostrou vibração em 1312 cm^{-1} (APPEL et al., 2012; STRANKOWSKI et al., 2016). Com exceção do alongamento OH , a maioria dos grupos oxigenados tornaram-se menos intensos após o processo de expansão térmica, conforme discutido por XRD e XPS (ROMANI et al., 2018). Além disso, a descarboxilação de grupos carboxílicos e a

decomposição térmica de grupos epóxi podem ser consideradas após o procedimento de expansão térmica a altas temperaturas (APPEL et al., 2012).

Figura 38 – Espectro de absorção FTIR da argila MMT- Na^+ e rGO

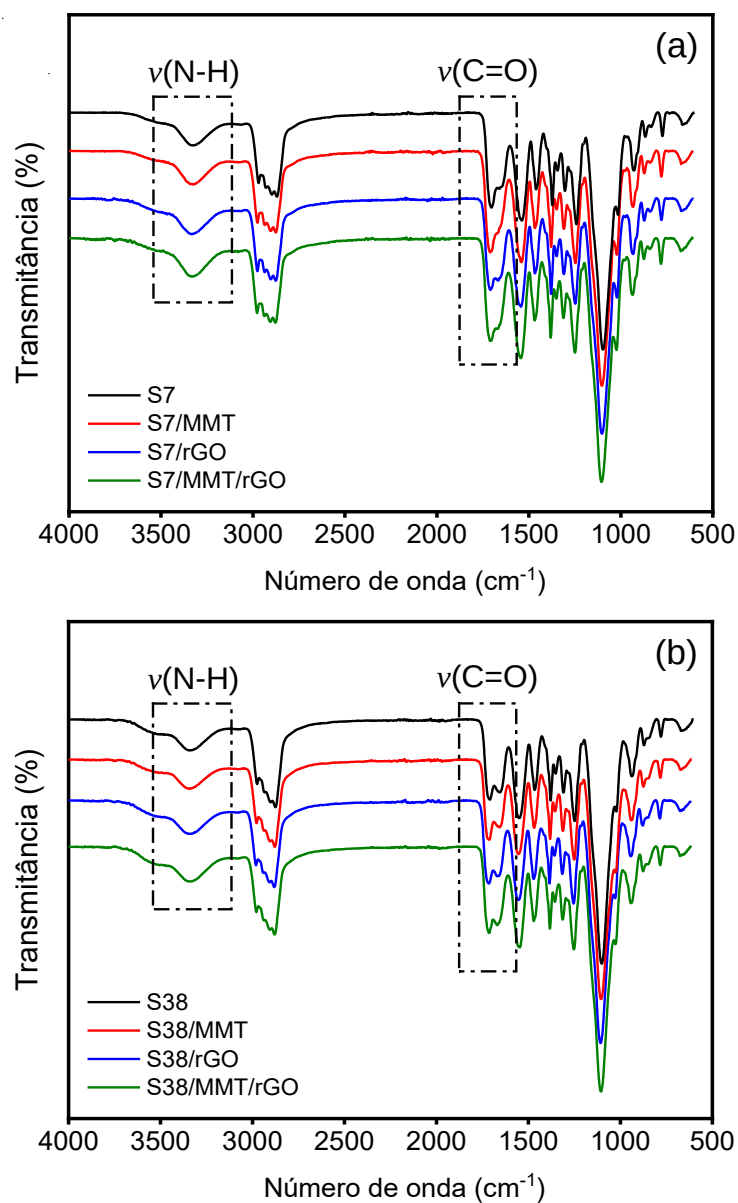


Legenda: MMT- Na^+ = argila montmorilonita sódica; rGO = óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

A Figura 39 apresenta os espectros dos filmes WPUU e seus nanocompósitos contendo MMT, rGO ou MMT/rGO. De um modo geral, todos os filmes mostraram perfis de absorção infravermelha similares. Observa-se, a partir da Tabela 13, que as bandas características do desdobramento simétrico do grupo C-H (metílicos e metilênicos) foram indicadas na faixa de 1378-1370 cm^{-1} , que estão presentes nos componentes de homoPPG, IPDI e PEG-*b*-PPG (MIRANDA et al., 2015; VIEIRA et al., 2019). Além disso, bandas de alongamento assimétrica do grupo éter (C-O-C) (1247-1239 cm^{-1}) e as deformações angulares do grupo metileno C-H (1461-1454 cm^{-1}) foram relatadas, e não foram observadas variações significativas (DIMITRY et al., 2010). A ausência de grupos NCO não reagidos, que geralmente absorvem por volta de 2270-2265 cm^{-1} , confirmam que toda a reação de prepolímero produziu poli(uretano-ureia)s (WPUU) (COUTINHO et al., 2008; DELPECH et al., 2012; SANTAMARIA-ECHART et al., 2016).

Figura 39 – Espectros de absorção FTIR dos filmes de WPUU e NWPUU



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 13 – Principais bandas de absorção FTIR para os grupamentos identificados nos filmes WPUU e NWPUU

Grupamento	Modo vibracional	Frequência (cm ⁻¹)	
		Série 7	Série 38
N-H livre de ligações de hidrogênio	Deformação axial	3525-3533	3536-3542
N-H em ligações de hidrogênio	Deformação axial	3324-3332	3334-3343
C-H (grupos metílicos e metilênicos)	Deformações axiais, simétricas e assimétricas	2864-2975	2859-2973
C=O uretânica livre de ligações de hidrogênio (amida I)	Deformação axial	1724-1731	1729-1735
C=O uretânica em ligações de hidrogênio (amida I)	Deformação axial	1704-1710	1711-1715
C=O ureica livre de ligações de hidrogênio (amida I)	Deformação axial	1658-1671	1663-1671
C=O ureica em ligações de hidrogênio (amida I)	Deformação axial	1634-1642	1638-1642
C-N-H (uretânica; amida II)	Deformação axial (CN) e simétrica (NH)	1537-1542	1538-1542
C-N-H (ureica; amida II)	Deformação axial (CN) e simétrica (NH)	1457-1461	1454-1458
C-H (grupos metílicos e metilênicos)	Deformação simétrica	1373-1378	1370-1375
C-O-C (éter; amida III)	Deformação axial (CN) e angular (NH)	1239-1247	1240-1244
C-O (uretânico e ureico)	Deformação axial	1097	1094

Fonte: O autor, 2021.

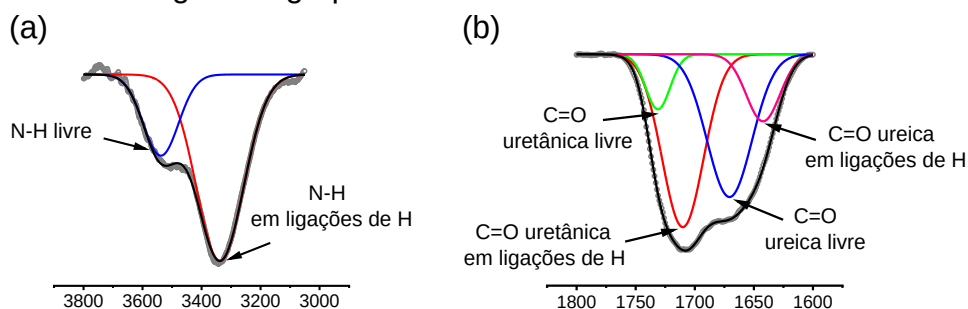
A análise da formação de ligações de hidrogênio entre grupos aceptores de elétrons e grupos doadores de elétrons é geralmente baseada na ligação entre os grupos N-H e C=O ($\text{-NH}\cdots\text{O}=\text{C}$), devido às interações entre ligações uretânicas (PAVLIČEVIĆ et al., 2013; REIS et al., 2017; TAHERI; SADEGHI, 2015; VERMA et al., 2013). As regiões referentes às bandas N-H e C=O foram destacadas nos

espectros da Figura 39. Além disso, esses grupamentos também podem formar ligações de hidrogênio com o oxigênio do poliéter ($-\text{NH}\cdots\text{O}-$) presente nos domínios flexíveis, dando uma ideia da extensão da miscibilidade entre as fases. Por sua vez, a separação dessas fases pode ser caracterizada pela associação de ligações de hidrogênio entre domínios de segmentos rígido/rígido (COUTINHO et al., 2008; MIRANDA et al., 2015).

Em razão das ligações ureicas formadas em WPUU, a vibração do alongamento $\text{C}=\text{O}$ (Amida I) é frequentemente dividido em duas regiões: absorções entre 1750 e 1696 cm^{-1} são relacionadas à carbonila uretânica, enquanto as absorções na faixa de 1684 a 1636 cm^{-1} correspondem à carbonila ureica (COUTINHO et al., 2008; JENA et al., 2007; MIRANDA et al., 2015). Essas últimas ainda podem conter grupos associados ou ligados por ligações de hidrogênio, que absorvem em frequências mais baixas (absorção em 1640 a 1660 cm^{-1}), enquanto grupos não-associados ou livres de ligações de hidrogênio podem está relacionados à absorção em torno de 1695 cm^{-1} (COUTINHO et al., 2008; MIRANDA et al., 2015; REIS et al., 2017).

Em se tratando das vibrações do alongamento dos grupos amina $\text{N}-\text{H}$, absorções em torno de $3200\text{--}3340\text{ cm}^{-1}$ são relativas a grupos em ligações de hidrogênio, e absorções em frequências mais altas ($3400\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$) referem-se a grupos livres de ligações de hidrogênio (BARICK; TRIPATHY, 2009; REIS et al., 2017). A Figura 40 mostra uma representação esquemática das bandas $\text{N}-\text{H}$ (Figura 40a) e $\text{C}=\text{O}$ (uretânica e ureica) (Figura 40b), e localização dos grupos que participam de ligações de hidrogênio e grupos livres.

Figura 40 – Representação das bandas $\text{N}-\text{H}$ e $\text{C}=\text{O}$ (uretânica e ureica) em ligações de hidrogênio e grupos livres



Legenda: (a) – grupo $\text{N}-\text{H}$ em ligações de hidrogênio e grupos livres; (b) – grupos $\text{C}=\text{O}$ (uretânico e ureico) em ligações de hidrogênio e grupos livres.

Fonte: O autor, 2021.

Para investigação da extensão e força das ligações de hidrogênio, que possivelmente podem ser formadas entre segmentos rígido/rígido e rígido/flexível, foi realizada a deconvolução das bandas de estiramento N-H (região entre 3800 cm^{-1} a 3100 cm^{-1}) e C=O (região entre 1800 cm^{-1} a 1600 cm^{-1}) a partir dos espectros de FTIR dos sistemas WPUU e NWPUU. Os picos deconvoluídos foram obtidos através da aplicação de uma função Gaussiana, utilizando o software Origin® Pro 9.0 (OriginLab, USA), a partir das bandas normalizadas, aonde as áreas dos picos foram calculadas entre a linha de base e a respectiva banda, de acordo com o item 3.2.5.2.4 da metodologia (AYRES; ORÉFICE, 2007; PANDA et al., 2017; PAVLIČEVIĆ et al., 2013; REIS et al., 2017; SHENG et al., 2011; SILVA et al., 2011).

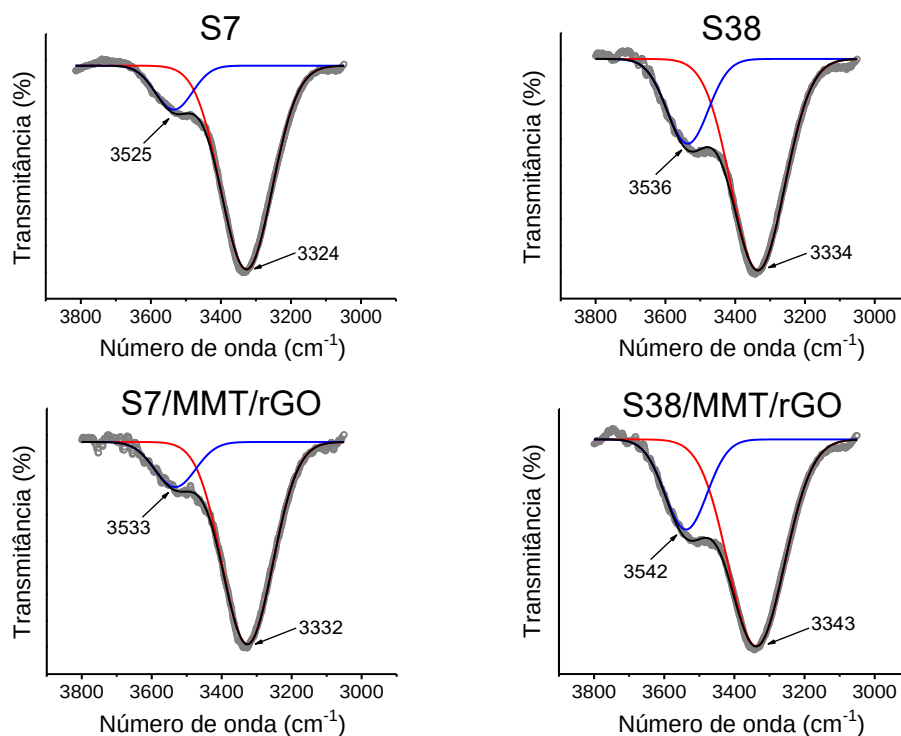
A Figura 41 mostra a deconvolução espectral das bandas de absorção N-H (Figura 41a) e C=O (Figura 41b), respectivamente, para os filmes WPUU e os filmes híbridos NWPUU/MMT/rGO (séries 7 e 38). A razão entre a área das bandas e seus respectivos valores de correlação (R^2) obtidos a partir da segunda derivada de deconvolução são mostrados na Tabela 14.

A Figura 39 mostrou que todos os filmes WPUU e seus nanocompósitos à base de MMT, rGO ou MMT/rGO, apresentaram uma banda mais intensa relacionada a grupos N-H em ligações de hidrogênio (região entre 3343 e 3324 cm^{-1}) e um ombro de menor intensidade em relação aos grupos N-H livres de ligações de hidrogênio (região entre 3542 e 3525 cm^{-1}), indicando que a maioria dos grupos N-H uretânico e ureico participam de ligações de hidrogênio (DELPECH et al., 2012; REIS et al., 2017).

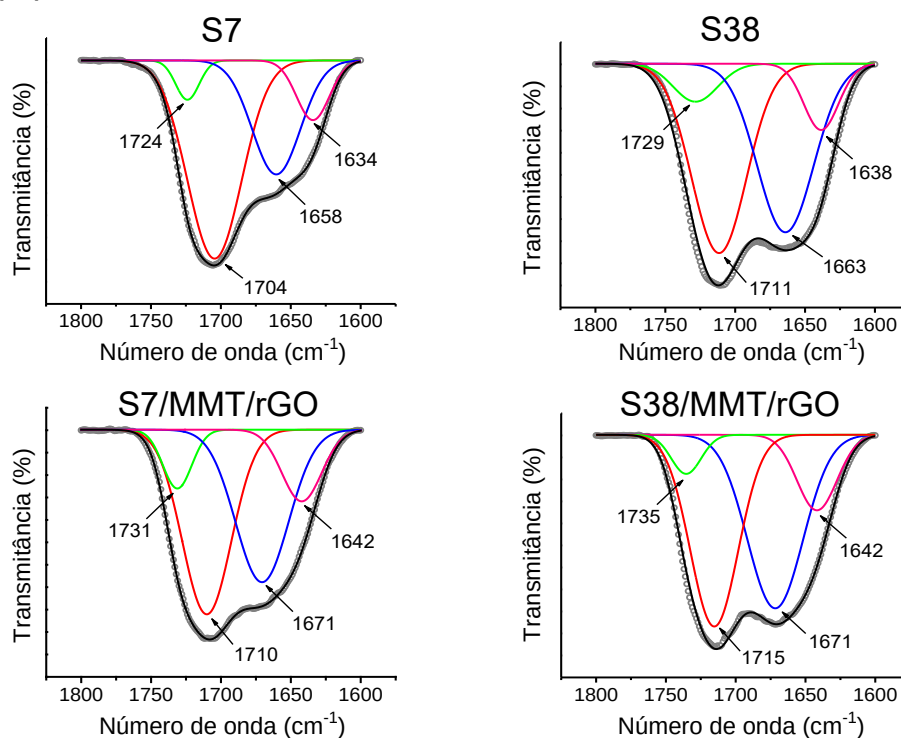
De acordo com a Tabela 14, a razão entre a área das bandas N-H em ligações de hidrogênio e N-H livres mostraram maiores valores de absorção para os nanocompósitos de NWPUU (MMT, rGO ou MMT/rGO), em comparação aos respectivos filmes WPUU puros. Esses resultados podem ser uma indicação de possíveis interações entre as partículas MMT ou rGO com os grupos uretânicos e ureicos dos segmentos rígidos, uma vez que bandas mais intensas e com maiores áreas foram identificadas para todos os nanocompósitos, assim como apresentado em estudos anteriores (GURUNATHAN et al., 2015; PAVLIČEVIĆ et al., 2013; VERMA et al., 2013). Além disso, altos valores de R^2 indicam que o modelo ajusta bem os dados.

Figura 41 – Deconvolução espectral das bandas de absorção N-H e C=O

(a) N-H



(b) C=O



Legenda: Deconvolução espectral de algumas bandas de absorção para os filmes WPUU e NWPUU/MMT/rGO, séries 7 e 38: (a) – grupos N-H (região entre 3800 e 3100 cm^{-1}), e (b) – grupos C=O (região entre 1800 e 1600 cm^{-1}).

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 14 – Razão entre a área da banda N-H em ligações de hidrogênio (A_{HNNH})/N-H livre de ligações de hidrogênio (A_{FNH}) e razão entre a área da banda C=O em ligações de hidrogênio (A_{HCO})/ C=O livre de ligações de hidrogênio (A_{FCO})

Amostras	$A_{\text{HNNH}}/A_{\text{FNH}}$	R^2	$A_{\text{HCO}}/A_{\text{FCO}}$	R^2
S7	4,37	0,998	1,38	0,994
S7/MMT	6,43	0,998	1,63	0,997
S7/rGO	6,08	0,997	1,51	0,998
S7/MMT/rGO	6,04	0,997	1,82	0,998
S38	3,24	0,996	1,41	0,995
S38/MMT	3,57	0,998	1,56	0,998
S38/rGO	3,56	0,996	1,44	0,996
S38/MMT/rGO	3,58	0,996	1,77	0,997

S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

A razão $A_{\text{HCO}}/A_{\text{FCO}}$ pode ser usada como uma medida da participação dos grupos carbonila nas ligações de hidrogênio e, quando comparado com outros sistemas dá uma ideia do grau de separação de fases (AYRES; ORÉFICE, 2007). Neste trabalho, a deconvolução da banda C=O originou quatro curvas relacionadas às bandas C=O uretânicas e ureicas, contendo grupos que participam de ligações de hidrogênio, assim como grupos livres, que não participam de interações por ligações de hidrogênio. A razão A_{HCO} (carbonila uretânica e ureica) / A_{FCO} (carbonila uretânica e ureica) foi calculada considerando a soma dos grupos que participam de ligações de hidrogênio e os grupos livres.

De forma semelhante aos grupos N-H, independente da série, o valor entre a razão da área $A_{\text{HCO}}/A_{\text{FCO}}$ aumentou para os nanocompósitos em comparação aos filmes WPUU, como mostrado na Tabela 14. Estudos anteriores relatam que essa medida pode estar relacionada a possíveis interações por ligações de hidrogênio entre partículas inorgânicas, como MMT, GO e rGO, e cadeias de poliuretano, especialmente com grupos uretânicos ou ureicos dos segmentos rígidos (AYRES; ORÉFICE, 2007; DAN et al., 2006; LEE et al., 2006; MAJI et al., 2008; PANDA et al., 2017; PATTANAYAK; JANA, 2005; VERMA et al., 2013; YOUSEFI et al., 2013).

No caso de nanocompósitos de PU/argila, interações intermoleculares podem ocorrer devido à superfície polar de MMT, que é constituída por grupos estruturais, geralmente grupos polares -OH presentes nas camadas de silicato (AYRES; ORÉFICE, 2007; PATTANAYAK; JANA, 2005; SILVA et al., 2011; VERMA et al., 2013). Similarmente, nanocompósitos de PU/GO ou PU/rGO, consistindo em grupos estruturais -OH, -C-O-C e -COOH presentes em nanofolhas de grafeno, podem interagir por ligações de hidrogênio com grupos C=O (uretânico e ureico) dos segmentos rígidos de PU (APPEL et al., 2012; KIM et al., 2010; RUSSO et al., 2015; YOUSEFI et al., 2013).

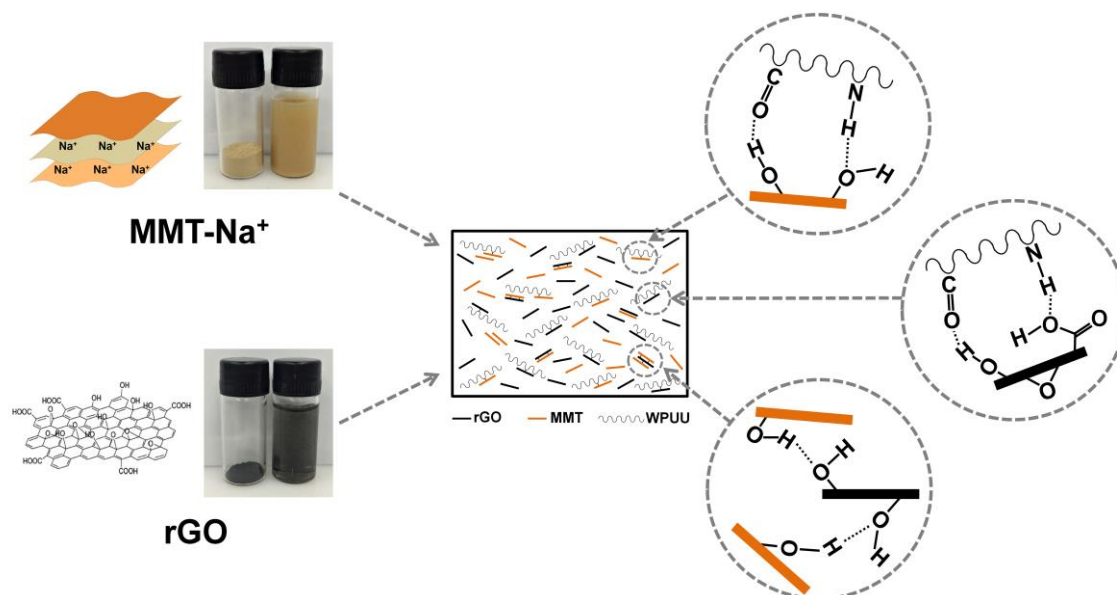
Os resultados obtidos para os filmes de nanocompósitos híbridos NWPUU/MMT/rGO sugerem que o efeito sinérgico das nanocargas podem promover um maior número de grupos capazes de interagir por ligações de hidrogênio. Esse efeito pode ser evidenciado a partir da observação de bandas mais intensas com maior largura e maiores valores de $A_{\text{HCO}}/A_{\text{FCO}}$, quando comparados aos nanocompósitos NWPUU/MMT e NWPUU/rGO. Além disso, uma maior mistura entre as fases pode ser promovida pela intensidade das ligações de hidrogênio entre nanocargas inorgânicas e segmentos rígidos em WPUU.

Estudos anteriores utilizando nanocompósitos híbridos de argila/GO ou argila/rGO em diferentes matrizes poliméricas mostraram possíveis interações camada a camada (LTL) entre grupos presentes nas estruturas da argila e GO (AN et al., 2018) ou entre partículas de argila e rGO (SAHOO et al., 2018). Portanto, o efeito sinérgico entre as nanocargas inorgânicas também pode ocorrer em consonância com as interações entre as cadeias de PU, promovendo maior mistura entre as fases (WANG et al., 2018b). As possíveis interações entre as nanocargas e cadeias poliuretânicas foram esquematicamente representadas na Figura 42.

Em paralelo, o deslocamento das bandas N-H e C=O também fornece informações relacionadas a interações por ligações de hidrogênio entre os diferentes domínios de segmentos rígidos e flexíveis. Considerando os filmes S7 e S38, foi observado que o aumento no teor de segmentos hidrofílicos à base de PEG, mostrou uma tendência para o deslocamento da banda N-H em ligações de hidrogênio, de 3324 cm^{-1} (S7) para 3334 cm^{-1} (S38). Assim, pode-se inferir que a presença de menores teores de segmentos à base de PEG (como em S7) indicou uma maior intensidade de ligações de hidrogênio, sugerindo maior interação entre

segmentos rígidos e flexíveis, ou seja, uma maior miscibilidade entre fases (DELPECH et al., 2012; VIEIRA et al., 2019).

Figura 42 – Representação esquemática das interações por ligações de hidrogênio entre as cadeias de WPUU e partículas de MMT e/ou rGO



Legenda: WPUU = cadeias de poli(uretano-ureia)s dispersas em água; MMT- Na^+ = argila montmorilonita sódica; rGO = óxido de grafeno reduzido.

Fonte: Adaptado de VIEIRA et al., 2020a.

Em relação às carbonilas, as vibrações C=O uretânica que participam de ligações de hidrogênio foram obtidas em 1704 e 1711 cm^{-1} , enquanto as vibrações C=O uretânica livres de ligações de hidrogênio foram observadas em 1724 e 1729 cm^{-1} , para os filmes S7 e S38, respectivamente. Por outro lado, não foram observadas variações significativas para a C=O ureica em ligações de hidrogênio (1634 e 1638 cm^{-1}) e C=O livres de ligações de hidrogênio (1658 e 1663 cm^{-1}) para os filmes S7 e S38, respectivamente. Portanto, os deslocamentos sugerem que o aumento no teor de segmentos à base de PEG pode ter enfraquecido a associação das ligações de hidrogênio, preferencialmente entre os segmentos rígidos e flexíveis, resultando em maior miscibilidade entre as fases (DELPECH et al., 2012; VIEIRA et al., 2019).

A incorporação de baixos teores das nanocargas (0,5% de MMT ou rGO, e 0,25%/0,25% de MMT/rGO) nas dispersões aquosas de WPUU, contendo diferentes teores de PEG, também mostraram algumas tendências ao deslocamento das

bandas N-H para maiores frequências. Para os nanocompósitos, em geral, foram observadas absorções para os grupos N-H em ligações de hidrogênio em torno de $3332\text{-}3330\text{ cm}^{-1}$ para os nanocompósitos da série 7, e de $3343\text{-}3342\text{ cm}^{-1}$ para os nanocompósitos da série 38 (Tabela 13). Esses resultados também reforçam a hipótese de novas ligações formadas a partir de interações por ligações de hidrogênio entre as nanocargas (MMT, rGO e MMT/rGO) com cadeias de WPUU (GURUNATHAN et al., 2015; PAVLIČEVIĆ et al., 2013). Além disso, todos os nanocompósitos da série 38 apresentaram maiores deslocamentos da banda N-H em ligações de hidrogênio, provavelmente relacionado ao maior teor de segmentos à base de PEG no copolímero.

As principais mudanças nas vibrações do estiramento C=O para os filmes NWPUU, em comparação com os filmes WPUU, foram baseadas na absorção da carbonila ureica (Figura 41 e Tabela 13). Considerando os nanocompósitos da série 7, independentemente da nanocarga presente, as absorções C=O ureica em ligações de hidrogênio foram deslocadas de 1634 cm^{-1} (S7) para $1642\text{-}1639\text{ cm}^{-1}$ (nanocompósitos S7/MMT, S7/rGO e S7/MMT/rGO); e as vibrações C=O ureica livres de ligações de hidrogênio foram modificadas de 1658 cm^{-1} (S7) para $1670\text{-}1669\text{ cm}^{-1}$ (nanocompósitos S7/MMT, S7/rGO e S7/MMT/rGO).

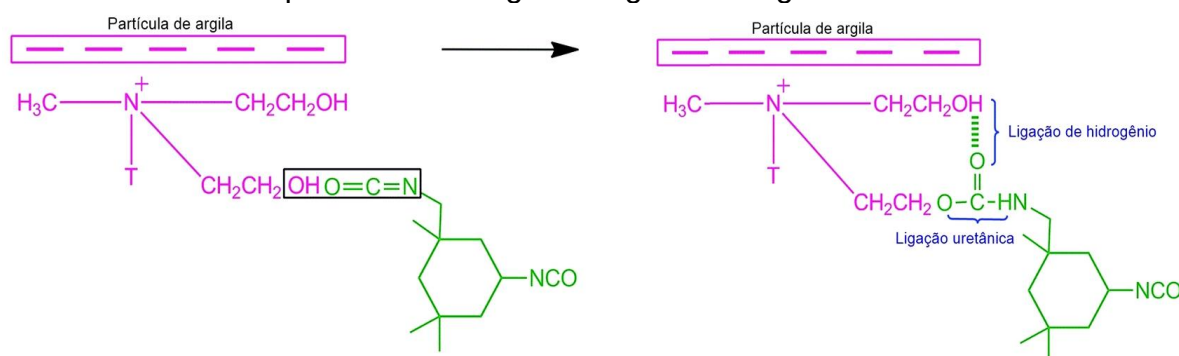
Para os nanocompósitos da série 38, apenas as vibrações C=O ureica livres de ligações de hidrogênio foram discretamente deslocadas, variando de 1663 cm^{-1} (S38) para $1670\text{-}1669\text{ cm}^{-1}$ (nanocompósitos S38/MMT, S38/rGO e S38/MMT/rGO). No entanto, para ambas as séries, as faixas de vibração entre os diferentes nanocompósitos (MMT, rGO e híbridos MMT/rGO) não tiveram diferenças significantes. Por outro lado, as vibrações: C=O ureica em ligações de hidrogênio e C=O uretânica (em ligações de hidrogênio e livres de ligações de hidrogênio) para os nanocompósitos, não foram modificadas quando comparadas aos filmes de WPUU puros.

Os resultados acima discutidos propõem um aumento na força da ligação de hidrogênio para os filmes de nanocompósitos de NWPUU, uma vez que a dispersão homogênea de partículas de MMT e rGO, ou o sinergismo entre MMT/rGO, contribuiu para uma maior segregação de fases (AYRES; ORÉFICE, 2007; MIRANDA et al., 2015; SILVA et al., 2011). Esses resultados corroboram a investigação da possível formação de ligações de hidrogênio entre as estruturas,

avaliadas através da aplicação do procedimento matemático de deconvolução espectral das bandas N-H e C=O.

A Figura 43 mostra uma ilustração das possíveis interações intermoleculares entre os grupos estruturais -OH presentes nas camadas de argila e os segmentos rígidos de cadeias poliuretânicas (GURUNATHAN et al., 2015). No estudo, filmes de nanocompósitos WPU contendo partículas de argila organofílica (Cloisite 30B modificada com íons quaternário de amônio) mostraram alguns descolamentos nas bandas N-H e C=O para menores números de onda, analisadas por FTIR, que são similares ao estudo desta Tese. Os autores sugeriram que os deslocamentos das bandas podem ser uma indicação de possíveis interações entre os grupos -OH da argila e grupos -NCO (segmentos rígidos) do WPU.

Figura 43 – Representação esquemática das interações por ligações de hidrogênio entre as partículas de argila e segmentos rígidos de WPU



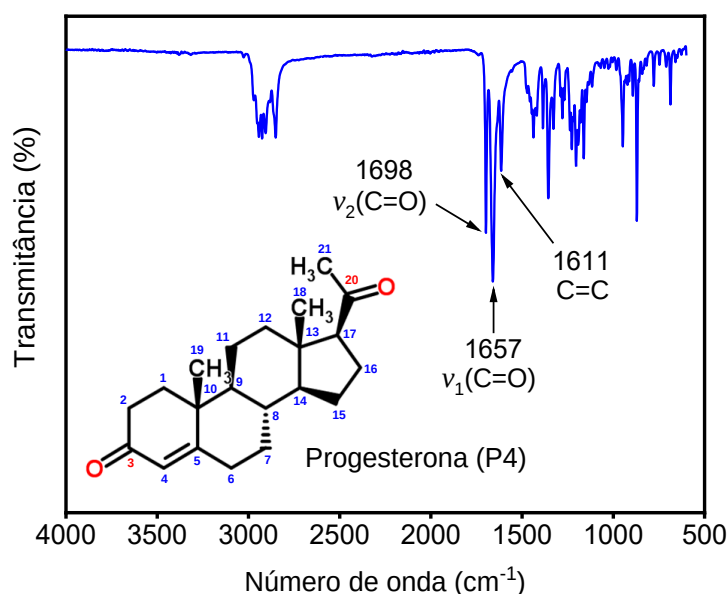
Legenda: N⁺ = representa o grupo cloreto de amônio quaternário, N⁺ (CH₂-CH₂OH)₂(CH₃)T (methyl, tallow, bis(2-hydroxyethyl)).

Fonte: Adaptado de GURUNATHAN et al., 2015.

Em síntese, os resultados de FTIR confirmam que: (1) maiores quantidades de segmentos hidrofílicos à base de PEG (no copolímero) promoveram maior interação entre os segmentos flexíveis, o que favoreceu a formação de regiões cristalinas; (2) o menor teor de segmentos PEG aumentou a intensidade das ligações de hidrogênio entre os segmentos rígidos e flexíveis, resultado em uma maior miscibilidade de fases; (3) as partículas de MMT e rGO dispersas na matriz polimérica, provavelmente modificaram a estrutura do polímero, por meio de interações intermoleculares por ligações de hidrogênio entre os grupos estruturais hidrofílicos e os segmentos rígidos das cadeias poliméricas e; (4) o sinergismo das nanocargas MMT/rGO contribuiu para uma maior segregação de fases.

A Figura 44 mostra o espectro de FTIR do fármaco (P4). As vibrações da carbonila foram identificadas em 1657 cm^{-1} [$\nu_1(\text{C=O})$] e 1698 cm^{-1} [$\nu_2(\text{C=O})$], relacionadas respectivamente, à carbonila ligada ao carbono C3 e a carbonila ligada ao carbono C20 (ligada ao radical metila). A banda 1611 cm^{-1} corresponde à vibração do alongamento C=C (ROMERO et al., 2016).

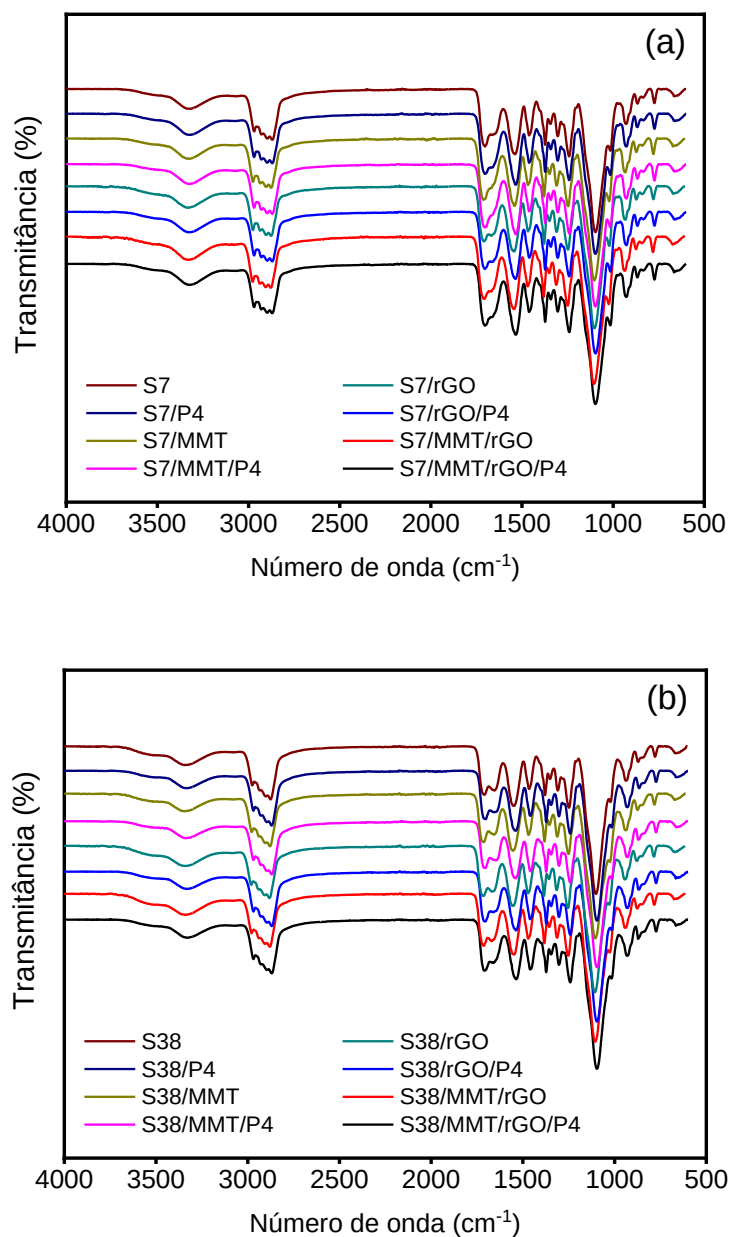
Figura 44 – Espectro de absorção FTIR de P4



Fonte: O autor, 2021.

Na Figura 45 são apresentados os espectros FTIR dos sistemas WPUU e NWPUU contendo P4, em comparação aos espectros dos filmes puros (séries 7 e 38, respectivamente). As principais bandas características dos filmes WPUU e NWPUU foram apresentadas anteriormente na Tabela 13. Para uma avaliação mais precisa da influência do fármaco nas interações entre segmentos de WPUU e nanocargas, foi realizada a deconvolução das bandas do estiramento N-H e a vibração da carbonila (C=O), que estão associadas à formação de ligações de hidrogênio. Os valores de absorção obtidos a partir das bandas deconvoluídas estão representados nas Tabelas 15 e 16 (APÊNDICES A e B), para as séries 7 e 38, respectivamente.

Figura 45 – Espectros de absorção FTIR dos filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero;
 (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero.
 S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; e P4 = progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

De um modo geral, os filmes WPUU sem nanocargas não apresentaram deslocamentos significativos nas bandas N-H e C=O após a incorporação de P4, para ambas as séries, sugerindo que o fármaco não alterou a estrutura do polímero. No entanto, os sistemas NWPUU (à base de MMT, rGO e MMT/rGO) contendo P4 apresentaram alguns deslocamentos, principalmente relacionadas às carbonilas uretânica e ureica. Ambas as ligações C=O uretânica e ureica dos sistemas NWPUU foram enfraquecidas na presença do fármaco, sendo observadas a partir de deslocamentos para menores números de onda (VIEIRA et al., 2019). Esse efeito pode estar relacionado à presença de duas carbonilas na estrutura da P4 (Figura 44), que pode afetar a força das interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas e nanocargas de MMT e rGO, promovendo uma alteração na estrutura e dinâmica molecular das cadeias. Esses resultados estão de acordo com os dados de XRD e NMR, apresentados anteriormente, sugerindo uma mudança na estrutura do material com a incorporação das nanocargas e do fármaco.

No estudo de Vieira et al. (2019) foi realizada a caracterização no infravermelho de amostras de filmes WPUU à base de PEG-*b*-PPG (com diferentes variações nos teores de segmentos PEG de 7, 17, 25 e 38%) carregados com cetoconazol (KTZ). Os autores observaram algumas mudanças nos espectros dos filmes contendo KTZ, relacionadas às carbonilas uretânicas e ureicas. A presença do fármaco promoveu o deslocamento da banda C=O para menores frequências, principalmente relacionadas à carbonila ureica, enfraquecendo as ligações de hidrogênio entre os domínios de segmentos rígidos e flexíveis, sugerindo uma provável modificação na estrutura do polímero.

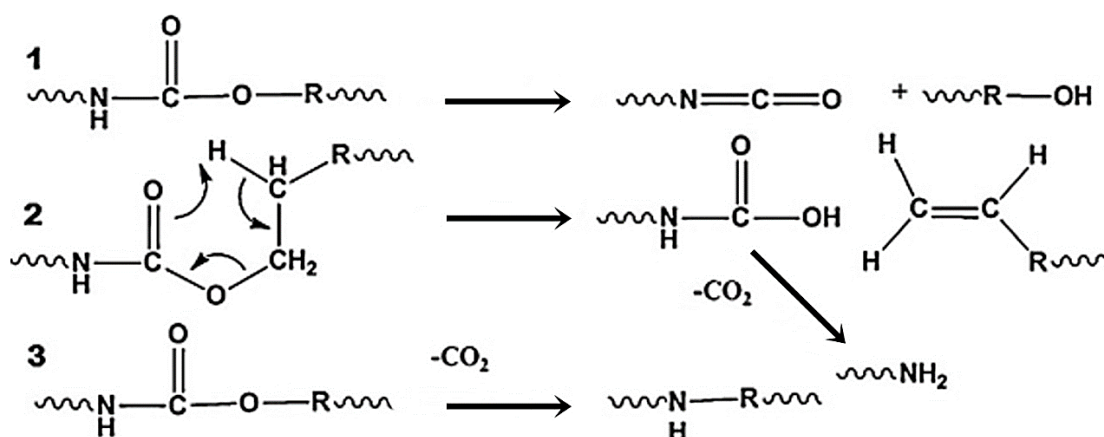
4.1.2.2.5 Análise termogravimétrica (TGA)

De forma geral, a estabilidade térmica de poliuretanos é baixa (na faixa de 140 a 250°C), e ocorre principalmente através de um processo de despolimerização, que se inicia a partir da degradação de ligações uretânicas e ureicas mais instáveis (quando presentes), seguida da decomposição dos monômeros com posterior formação de resíduo (CAKIC et al., 2009; COUTINHO et al., 2000; MIRANDA, 2009, 2015; PANDA et al., 2017; SANTOS et al., 2009a).

A maioria dos poliuretanos revelam dois ou mais estágios de degradação. Usualmente, o primeiro estágio está associado à quebra das ligações uretânicas e ureicas dos segmentos rígidos, formados pelo diisocianato e extensor de cadeia. Um mecanismo de reação proposto por Hiltz (2015), apresentado na Figura 46, mostra algumas possíveis etapas resultantes da degradação térmica ou pirolítica das ligações uretânicas em poliuretanos.

De acordo com a Figura 46, na etapa 1, pode ocorrer a dissociação das ligações uretânicas (O-CO-NH), formando moléculas de isocianato e álcool. Subsequentemente, na etapa 2, a formação de amins primárias, olefinas e dióxido de carbono pode ocorrer por um estado de transição de seis membros. Por outro lado, a perda de CO₂ pode produzir amins secundárias, como mostrado na etapa 3.

Figura 46 – Esquema dos mecanismos de reação de decomposição térmica de PU



Fonte: Adaptado de HILTZ, 2015.

No entanto, 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). 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).

A Tabela 17 mostra as temperaturas de degradação em seus vários estágios e suas respectivas derivadas, obtidas das curvas de TG e DTG do fármaco, e dos

filmes de WPUU e NWPUU contendo ou não P4. As curvas de TG e DTG dos filmes WPUU e NWPUU sem P4 são representadas nas Figuras 47 e 48, enquanto as curvas de TG e DTG do fármaco e dos filmes carregados com P4 são mostradas nas Figuras 49-53 (APÊNDICE C).

Tabela 17 – Dados obtidos das curvas de TGA e DTG das amostras

Amostras	1° estágio		2° estágio		3° estágio		R (%) ^(h)
	T _{onset1} (°C) ^(a)	T _{máx1} (°C) ^(b)	T _{onset2} (°C) ^(c)	T _{máx2} (°C) ^(d)	T _{onset3} (°C) ^(e)	T _{máx3} (°C) ^(f)	
P4	253	302	-	-	-	-	1,61
S7	232	253	290	297	335	355/382 ^(g)	1,25
S7/P4	220	252	274	297	312	354/377 ^(g)	1,10
S7/MMT	248	254	306	315	363	362/383 ^(g)	1,50
S7/MMT/P4	240	260	294	314	360	365/386 ^(g)	4,50
S7/rGO	250	258	310	321	360	360/385 ^(g)	2,00
S7/rGO/P4	234	252	290	315	350	350/382 ^(g)	2,80
S7/MMT/rGO	263	258	320	310	378	362/385 ^(g)	2,97
S7/MMT/rGO/P4	240	258	295	310	355	362/386 ^(g)	3,25
S38	228	256	287	295	336	354/378 ^(g)	0,47
S38/P4	240	258	292	306	350	352/384 ^(g)	1,20
S38/MMT	235	259	292	298	358	352/385 ^(g)	1,17
S38/MMT/P4	218	261	273	302	330	357/387 ^(g)	1,30
S38/rGO	238	262	298	302	358	346/383 ^(g)	1,52
S38/rGO/P4	240	261	295	309	350	343/375 ^(g)	1,72
S38/MMT/rGO	240	261	297	306	364	351/386 ^(g)	1,82
S38/MMT/rGO/P4	238	252	298	303	365	364/390 ^(g)	2,00

^(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_{máx4} = Temperatura na qual a velocidade de degradação é máxima (4° estágio);

^(h)R= resíduo. S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4= progesterona.

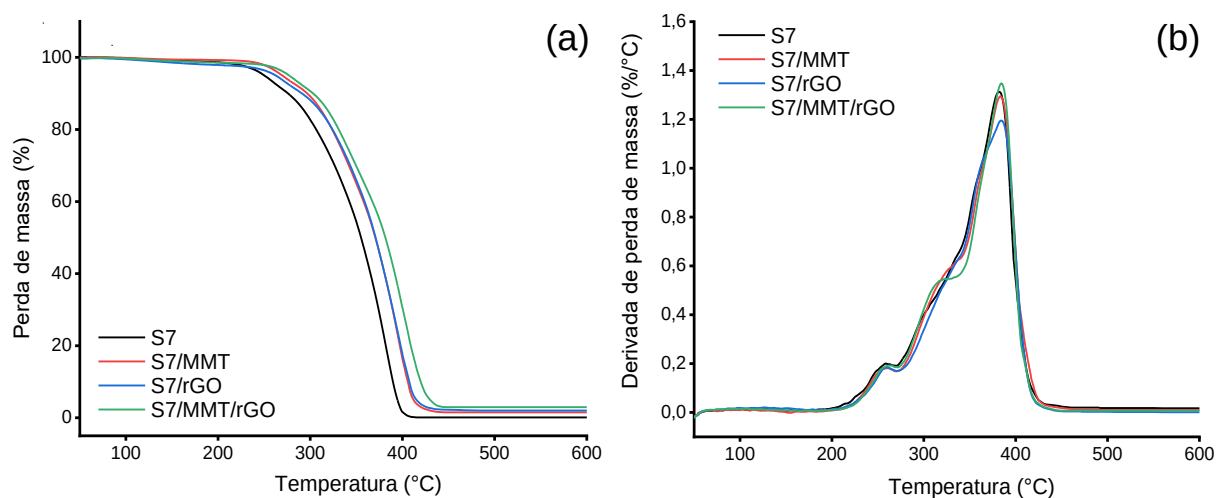
Fonte: O autor, 2021.

Na avaliação dos sistemas WPUU e NWPUU deste estudo, as curvas de TG (Figuras 47a e 48a) mostram três estágios discretos de degradação térmica. No entanto, um quarto estágio de degradação pode ser melhor visualizado a partir das curvas DTG (Figuras 47b e 48b). O primeiro estágio de degradação, o qual ocorre a decomposição dos segmentos rígidos (composto pelo IPDI e extensor de cadeia) não foi influenciado pela variação no teor de segmentos PEG, amostras S7 (232 °C) e S38 (228 °C), uma vez que a diferença entre os valores de degradação estão dentro da faixa de erro do equipamento. Por outro lado, a presença das nanocargas MMT e rGO, influenciou diretamente o perfil de degradação térmica das amostras de ambas as séries, indicando que todos os nanocompósitos possuem maior estabilidade térmica.

Estudos anteriores mostram que a adição de cargas inorgânicas em WPU pode aumentar a resistência térmica dos materiais. Liao et al. (2016) observaram variação na estabilidade térmica em amostras de WPU contendo partículas de argila MMT, associando o aumento da resistência térmica ao efeito barreira da argila na matriz polimérica, que pode retardar a saída de produtos de degradação voláteis e impedir a expansão de calor ou transferência de massa de produtos de pirólise. Além disso, a possível formação de ligações de hidrogênio entre os grupos ureicos dos segmentos rígidos e grupos -OH presentes na estrutura da argila sugerem aumento da estabilidade térmica dos segmentos rígidos, que são os primeiros a se degradar.

No estudo de Panda et al. (2017) amostras de NWPU contendo diferentes teores (1 a 3%) de argila organofílica (Cloisite 30B) também mostraram aumento na resistência térmica dos nanocompósitos, quando comparados ao sistema sem argila. De acordo com os autores, esse efeito pode ter sido atribuído ao aumento da reticulação devido à disponibilidade de um maior número de grupos funcionais -OH na estrutura da argila capazes de formar ligações de hidrogênio com os segmentos rígidos. Além disso, a presença de camadas de silicato também pode atuar como uma barreira protetora, refletindo no aumento da estabilidade térmica das amostras. Os autores também observaram que amostras contendo maiores quantidades de argila exibiram maiores temperaturas de degradação, além de maiores quantidades de resíduos de degradação.

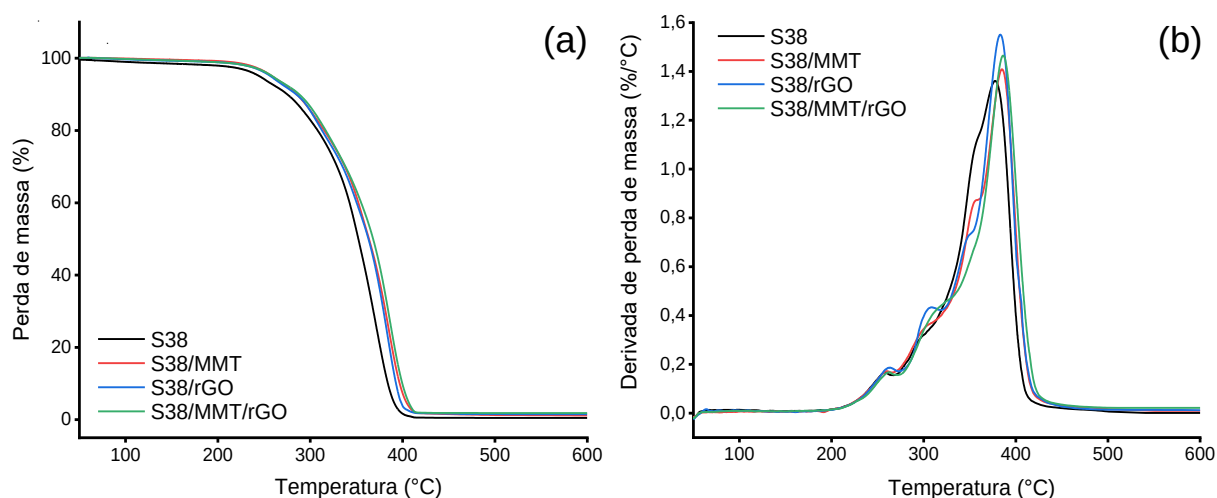
Figura 47 – Curvas de TG e de DTG dos filmes da série 7



Legenda: (a) – curvas de TG; (b) – curvas de DTG. MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 48 – Curvas de TG e de DTG dos filmes da série 38



Legenda: (a) – curvas de TG; (b) – curvas de DTG. MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido.

Fonte: O autor, 2021.

O efeito da adição de partículas de rGO em matrizes de WPU é bastante semelhante às partículas de argila. Lei et al. (2016) observaram aumento da resistência térmica em amostras de WPU/rGO (partículas de rGO funcionalizadas com silano contendo grupos aminas livres), provavelmente influenciado pelas folhas de grafeno incorporadas na matriz polimérica, retardando a expansão do oxigênio e

a volatilização dos produtos de degradação. Além disso, a dispersão homogênea das nanofolhas de rGO e a sua forte interação com a matriz polimérica melhoram a reticulação intermolecular das cadeias moleculares WPU, evitando a decomposição das cadeias WPU em altas temperaturas.

No estudo de Wu et al. (2016) também foi observado aumento na resistência térmica de amostras de WPU/rGO com partículas de rGO funcionalizadas contendo grupos amina. Os autores sugeriram que o aumento na estabilidade térmica dos nanocompósitos pode ter sido influenciado por uma provável separação de fases de WPU induzida pela incorporação de nanofolhas de rGO na matriz polimérica, além da cristalização dos segmentos flexíveis, levando ao aumento da estabilidade térmica dos materiais compósitos.

Dessa forma, pode-se sugerir que o aumento da resistência térmica dos nanocompósitos à base de MMT ou rGO, pode ter sido promovido pela combinação do efeito barreira das nanocargas na matriz polimérica, que impediram a expansão de calor, retardando a saída de produtos de degradação; além da formação de ligações de hidrogênio entre os grupos estruturais das nanocargas e os segmentos rígidos, confirmadas a partir dos resultados de FTIR, aumentando a estabilidade térmica dos segmentos rígidos.

Os valores de degradação para os nanocompósitos híbridos, S7/MMT/rGO (263°C) e S38/MMT/rGO (240°C) foram maiores em relação aos filmes sem nanocarga. Por outro lado, a comparação entre as amostras dentro da mesma série mostrou que a dispersão simultânea das nanocargas MMT/rGO teve maior influência na degradação térmica do filme S7/MMT/rGO, em relação aos respectivos filmes S7/MMT e S7/rGO. Os nanocompósitos da série 38 não mostraram diferenças entre os valores de degradação.

De forma geral, pode-se sugerir que o efeito sinérgico de MMT/rGO na matriz híbrida promoveu maior estabilidade térmica às amostras, possivelmente devido ao maior efeito barreira promovido pelas nanocargas. Além disso, os nanocompósitos híbridos apresentaram maiores quantidades de grupos funcionais capazes que formar ligações de hidrogênio com os segmentos rígidos, aumentando assim a estabilidade térmica desses segmentos no primeiro estágio de degradação.

O segundo e o terceiro estágio de degradação, influenciado pela decomposição dos segmentos flexíveis, neste caso, formados pelo PPG e PEG-*b*-PPG (MIRANDA, 2015; SANTOS et al., 2009a; SOLANKI et al., 2015), também foi

afetado pela dispersão das nanocargas MMT e rGO, para ambas as séries, em relação às amostras sem nanocarga, mostrando que esses materiais degradam em temperaturas mais elevadas.

Em nenhuma das amostras foi observada degradação em temperaturas inferiores a 200°C, que poderia estar associada à eliminação de moléculas de baixa massa molar, como por exemplo a água, retidas na estrutura do polímero (MIRANDA, 2015; PRADHAN et al. 2008). Além disso, maiores quantidades de matéria residual, proveniente das nanocargas inorgânicas, foi observada em todas as amostras de nanocompósitos, principalmente para os nanocompósitos híbridos, conforme apresentado na Tabela 17.

A adição do fármaco P4 nos filmes de WPUU e NWPUU também promoveu alterações na degradação térmica das amostras. Conforme apresentado na Tabela 17 e visualizado nas curvas de TG e DTG (Figuras 49-53 – APÊNDICE C), a incorporação de P4 promoveu uma discreta redução nas temperaturas iniciais de degradação (de forma padronizada) nos filmes da série 7, o que pode ser uma indicação de interferência na interação entre os segmentos rígidos. Para a série 38, apenas o filme S38/P4 mostrou aumento no valor de degradação em relação ao filme S38, as demais amostras mantiveram-se dentro da faixa de erro do equipamento. No segundo e terceiro estágio, novamente os filmes da série 7 mostraram um padrão de redução nas temperaturas de decomposição dos filmes após incorporação do medicamento.

Em um estudo recente, Vieira (2017) mostrou a influência de diferentes fármacos (cloridrato de hidroxizina e cetoconazol) no perfil de degradação térmica em filmes de WPU à base de PEG-*b*-PPG (7, 17, 25 e 28% de segmentos à base de PEG). Assim como a P4, o cetoconazol é um fármaco lipofílico, e influenciou na decomposição das amostras promovendo uma redução na temperatura inicial de degradação dos filmes. Por outro lado, a incorporação de cloridrato de hidroxizina, fármaco de natureza hidrofílica, causou aumento significativo nas temperaturas iniciais de degradação dos filmes, o que foi mais bem observado por meio das curvas de DTG.

De acordo com as curvas de degradação do fármaco (Figuras 49 – APÊNDICE C), a P4 possui um único estágio de degradação ($T_{\text{onset}} = 253^{\circ}\text{C}$), com percentual residual de 1,61%. Embora não se tenha relatado na literatura sobre a influência de fármacos na estabilidade térmica de nanocompósitos de poliuretanos à base de

MMT ou rGO, acredita-se que o fármaco deste estudo tenha influenciado discretamente na resistência térmica das amostras da série 7. Os resultados de FTIR, apresentados no item 4.1.2.2.4, sugerem enfraquecimento das ligações C=O (uretânica e ureica) após incorporação de P4, afetando a força das interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas e partículas de MMT e rGO, promovendo uma possível alteração na estrutura e dinâmica molecular das cadeias.

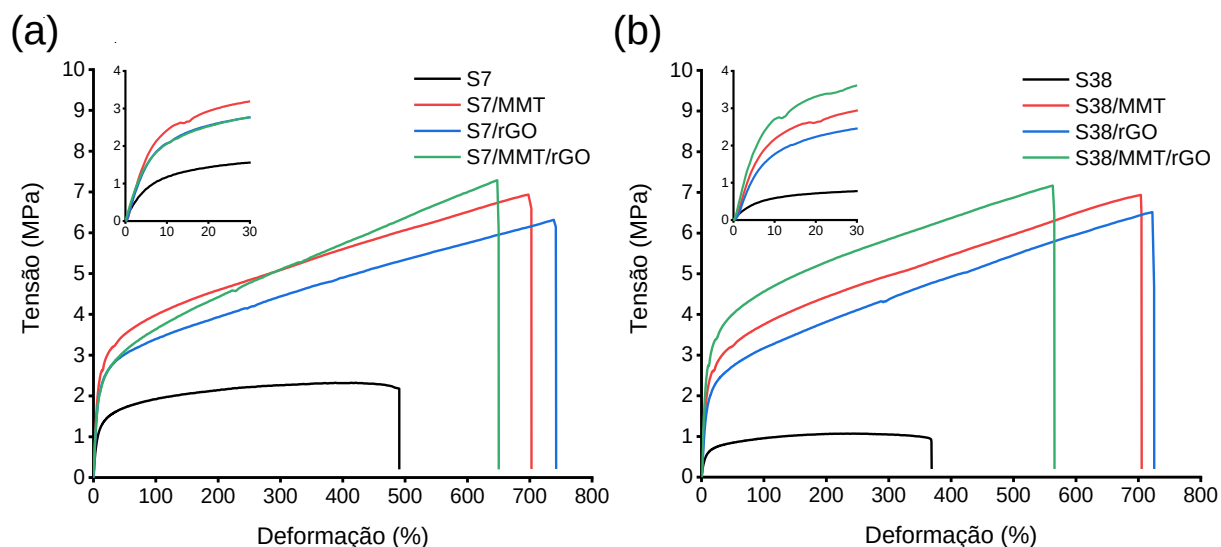
4.1.2.2.6 Ensaio mecânicos - resistência à tração

A resistência mecânica de PU e PUU é geralmente influenciada por um conjunto de fatores, dentre os quais podem-se citar: razão entre os segmentos rígidos e flexíveis, miscibilidade entre fases, interações por ligações de hidrogênio, variação da massa molar dos monômeros, entre outros (COUTINHO et al., 2004; MIRANDA, 2015; PANDA et al., 2017). Enquanto os domínios de segmentos rígidos, compostos principalmente pelo diisocianato e extensor de cadeia, conferem rigidez e reforço mecânico, os domínios de segmentos flexíveis, que conferem as propriedades elastoméricas são compostos basicamente pelos polióis (VIEIRA et al., 2019).

As propriedades mecânicas dos filmes de WPUU e NWPUU foram avaliadas por meio de ensaios de resistência à tração, conforme descrito no subitem 3.2.5.2.6 desta Tese. A Figura 54 mostra as curvas de tensão *versus* deformação (corpo de prova correspondente ao valor da mediana) dos filmes de WPUU e NWPUU, de ambas as séries, e os dados obtidos das curvas são apresentados na Tabela 18.

De acordo com a Tabela 18, a variação no teor de segmentos hidrofílicos à base de PEG, nas amostras S7 e S38, promoveu uma modificação discreta do alongamento na ruptura, e praticamente não alterou a resistência mecânica (tensão na ruptura e módulo de Young). A presença de segmentos PEG, que conferem maior ordenação aos segmentos flexíveis, e a contribuição dos segmentos rígidos, tendem a aumentar a resistência mecânica de poliuretanos e reduzir o alongamento (MIRANDA, 2015). Foi observado que o valor de alongamento na ruptura diminuiu com o aumento do teor de segmentos PEG (amostra S38) em comparação à amostra S7.

Figura 54 – Curvas de tensão *versus* deformação dos filmes obtidas por ensaios de tração



Fonte: O autor, 2021.

Tabela 18 – Propriedades mecânicas dos filmes de WPUU e NWPUU

Amostras	Módulo de Young (MPa)*	Tensão na ruptura (MPa)*	Alongamento na ruptura (%)*
S7	17 ± 1	2 ± 1	490 ± 4
S7/MMT	43 ± 2	6 ± 1	702 ± 5
S7/rGO	36 ± 1	6 ± 1	742 ± 6
S7/MMT/rGO	35 ± 1	7 ± 2	650 ± 5
S38	19 ± 1	1 ± 1	360 ± 2
S38/MMT	75 ± 2	6 ± 1	705 ± 5
S38/rGO	60 ± 2	6 ± 1	725 ± 6
S38/MMT/rGO	91 ± 3	7 ± 2	565 ± 4

S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido. *Valores correspondentes à mediana ± desvio-padrão.

Fonte: O autor, 2021.

Em relação aos nanocompósitos, de forma geral, a presença das nanocargas MMT, rGO ou MMT/rGO, promoveu forte impacto nas propriedades mecânicas dos materiais, atuando como agentes promotores de reforço em nível nanométrico, que depende do estado de dispersão de partículas e interação com a matriz polimérica (LIAO et al., 2016; PANDA et al., 2017).

Os resultados obtidos para as amostras S7/MMT e S38/MMT, em comparação aos respectivos filmes sem nanocarga, mostram que a argila hidrofílica promoveu aumentos da tensão e do alongamento na ruptura, além de alto módulo de Young (ou módulo de elasticidade) (Figura 54 e Tabela 18). Esse último corresponde à rigidez ou resistência do material à deformação elástica, e está diretamente ligado às forças das ligações intermoleculares (GURUNATHAN et al., 2015; MIRANDA, 2015).

O efeito da argila hidrofílica na matriz polimérica sugere uma associação preferencial aos segmentos rígidos, em razão da presença de ligações de hidrogênio entre a superfície polar da argila e os domínios de segmentos rígidos, reduzindo a associação dos mesmos entre si e com os segmentos flexíveis (LIAO et al., 2016; PANDA et al., 2017). Por outro lado, o aumento do alongamento é um comportamento incomum para esses materiais, uma vez que a dispersão de partículas de MMT tende a produzir materiais mais rígidos, com ganho de resistência mecânica e geralmente diminuição do alongamento (MIRANDA, 2015).

O mesmo efeito pode ser observado a partir das amostras S7/rGO e S38/rGO. A presença de grupos funcionais oxigenados na estrutura de rGO pode promover fortes interações com as cadeias poliméricas, resultando em aumento da resistência mecânica (tensão na ruptura e alto módulo de Young) (Tabela 18) (GUSEVA; ZUEV, 2016). No entanto, o aumento do alongamento na ruptura é novamente um comportamento incomum observado para esses materiais. Além disso, os nanocompósitos da série 38 apresentaram os maiores valores de módulo de Young, em comparação aos filmes da série 7, sugerindo que esses sistemas apresentam maior organização molecular, que costuma ser verificado em materiais mais cristalinos ou com algum grau de organização (COUTINHO et al., 2008; MIRANDA, 2015). Esse efeito foi confirmado a partir dos resultados de XRD.

A incorporação simultânea das nanocargas nos sistemas S7/MMT/rGO e S38/MMT/rGO também promoveu aumento da resistência mecânica em relação aos filmes sem nanocarga. No entanto, apenas o sistema S38/MMT/rGO apresentou

ganho de resistência mecânica (aumento do módulo de Young) em relação aos filmes S38/MMT e S38/rGO (Tabela 18). Dessa forma, pode-se sugerir que, em todos os filmes de nanocompósitos (independente da série) as nanocargas atuaram como agentes de reforço e afetaram a interação entre as cadeias poliméricas (reduzindo a intensidade), aumentando o alongamento.

4.2. Estudos de liberação *in vitro* de progesterona a partir dos filmes

4.2.1 Solubilidade de progesterona e escolha do meio receptor

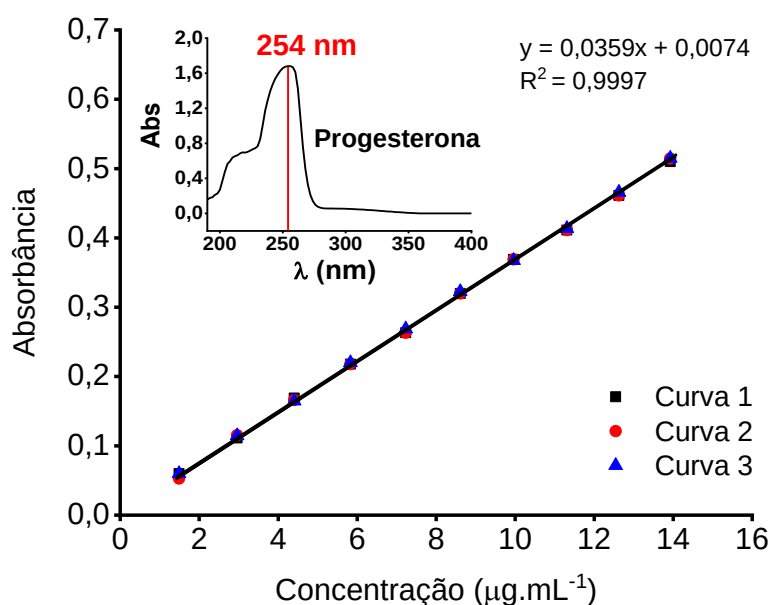
A partir dos estudos de solubilidade da progesterona (P4), descritos no subitem 3.2.6.1 desta Tese, foi escolhido como meio receptor a solução de tampão fosfato-salino (PBS), pH 7,4, com adição de 40% de glicol propilênico (3:2, v/v) para garantir as condições *sink*. A adição de glicol propilênico à solução receptora foi necessária devido à baixa solubilidade aquosa da P4 ($0,00546 \text{ mg.mL}^{-1}$) (WISHART et al., 2006). Essa proporção foi utilizada no estudo de Elgindy et al. (2016) para a realização de ensaios de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo* de P4 encapsulada em partículas líquidas cristalinas. O meio receptor escolhido foi utilizado nos ensaios de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo* para simular o ambiente fisiológico.

A aplicação de soluções receptoras contendo surfactantes ou solventes orgânicos pode ser necessária para fármacos com baixa solubilidade em água garantindo a solubilidade adequada do fármaco, para manutenção da condição *sink* nos estudos da avaliação da liberação *in vitro* (BROWN et al., 2004; KLOSE et al., 2011).

4.2.2 Curvas padrão e identificação por UV-Vis

A Figura 55 apresenta as curvas padrão da P4 em solução PBS/glicol propilênico (3:2, v/v), pH 7,4, utilizada nos testes de liberação *in vitro*. A faixa de concentração variou de $1,49 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $13,92 \mu\text{g.mL}^{-1}$, calculadas a partir da relação m/v (μg de fármaco/ vol. de solvente em mL). A equação da reta e o coeficiente de correlação (R^2) foram: $y = 0,0359x + 0,0074$ e $R^2 = 0,9997$, respectivamente. A curva apresentou linearidade sendo observado a partir do alto valor de R^2 . O detalhe na Figura 55 mostra a varredura do espectro UV-Vis da P4, que apresenta absorção máxima em 254 nm (ROMERO et al., 2016). Este valor foi utilizado para as leituras das amostras nos ensaios de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo*.

Figura 55 – Curvas padrão da P4 e detalhe do espectro UV-Vis com o máximo de absorção do fármaco



Fonte: O autor, 2021.

4.2.3 Uniformidade do conteúdo de progesterona

A uniformidade do conteúdo de fármacos em diferentes formas farmacêuticas (comprimidos, filmes, etc.) está relacionada à distribuição e homogeneidade do medicamento ao longo do sistema (SALEHI, BODDOHI, 2017). Os resultados da uniformidade do conteúdo de P4 incorporado nos filmes de WPUU e NWPUU são mostrados na Tabela 19. As concentrações foram calculadas a partir da equação obtida por meio de análise de regressão linear (Figura 55).

O conteúdo de P4 variou de $87,5 \pm 2,8\%$ a $91,8 \pm 1,1\%$, sem diferenças significativas entre os filmes ($p > 0,05$). Embora cerca de 10% do fármaco tenha sido perdido durante o processo de dispersão nos filmes, os resultados mostraram que P4 foi homogeneamente dispersa por toda a matriz polimérica, uma vez que não houve grande variação nos valores médios de uniformidade de conteúdo entre as amostras.

Tabela 19 – Percentual médio do conteúdo de P4 carregado nos filmes de WPUU e NWPUU

Amostras	Uniformidade do conteúdo
	de P4 (%) $\pm$ SD*
S7/P4	$90,6 \pm 1,4$
S7/MMT/P4	$89,5 \pm 2,2$
S7/rGO/P4	$91,4 \pm 1,3$
S7/MMT/rGO/P4	$90,3 \pm 1,2$
S38/P4	$87,5 \pm 2,8$
S38/MMT/P4	$91,8 \pm 1,1$
S38/rGO/P4	$89,6 \pm 2,7$
S38/MMT/rGO/P4	$88,7 \pm 1,8$

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona. *Valores médios de quatro determinações ($n=4$) $\pm$ desvio-padrão (SD).

Fonte: O autor, 2021.

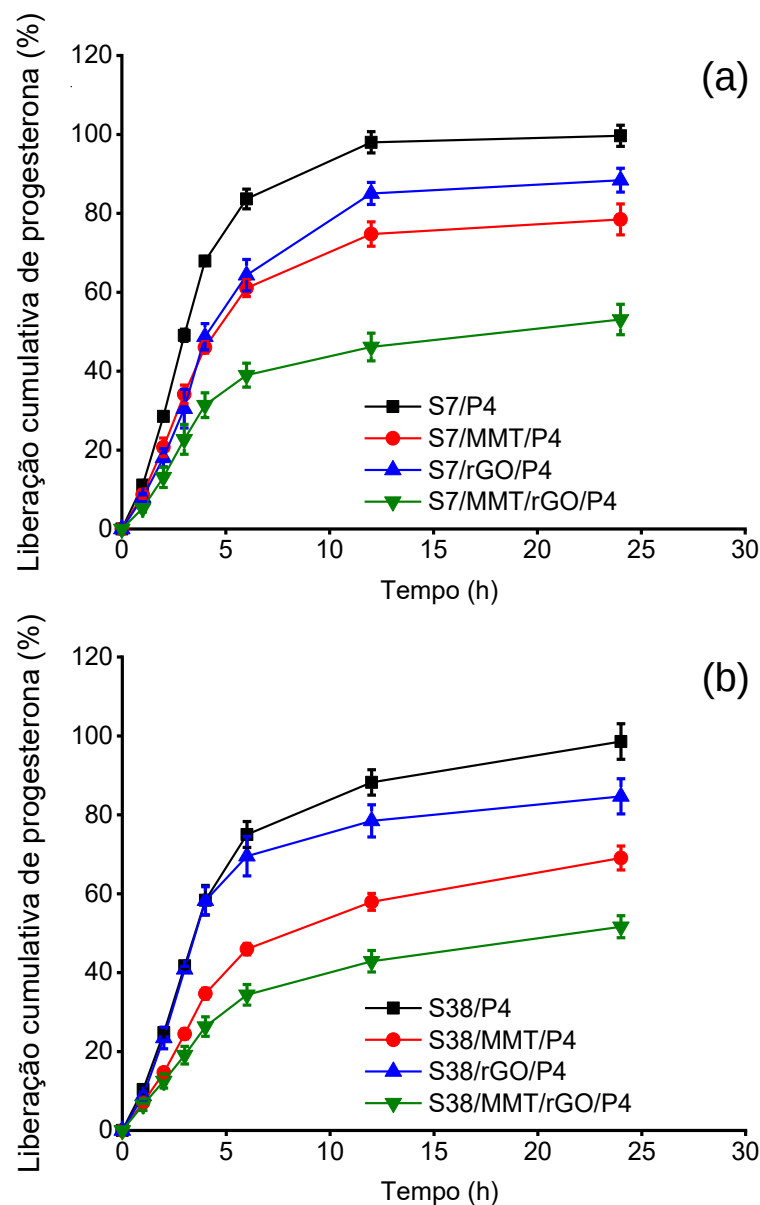
4.2.4 Ensaio de liberação *in vitro*

Na Figura 56 estão representados os perfis de liberação *in vitro* da P4 a partir dos filmes, contendo diferentes teores de segmentos hidrofílicos à base de PEG (séries 7 e 38). Os percentuais cumulativos de liberação *in vitro* de P4 são mostrados nas Tabelas 20 e 21 (APÊNDICE D), para as diferentes séries.

Com base na Figura 56, para os sistemas sem nanocargas, S7/P4 e S38/P4, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os percentuais cumulativos após 24 horas de liberação *in vitro* ($99,66 \pm 0,61\%$ e $98,58 \pm 1,09\%$, respectivamente). Os resultados sugerem que a liberação do fármaco pode ter sido influenciada pela alta hidrofiliicidade dos segmentos à base de PEG (segmentos flexíveis). Pois, o aumento da hidrofiliicidade aumenta a interação das cadeias poliméricas com o solvente, promovendo a hidratação (inchamento) do material e a progressiva gelificação das cadeias poliméricas. O efeito de penetração do solvente entre as cadeias poliméricas regula a dissolução do fármaco, influenciando diretamente na velocidade e na taxa de liberação do medicamento (KOJIMA et al., 2008; LI et al., 2008; LI, GU, 2007; VIEIRA et al., 2019).

Em relação à liberação *in vitro* de P4 a partir dos nanocompósitos NWPUU (séries 7 e 38), foi observada uma diminuição dos percentuais cumulativos quando comparados aos filmes WPUU (Figura 56, e Tabelas 20 e 21). Os nanocompósitos à base de argila, amostras S7/MMT/P4 e S38/MMT/P4, apresentaram liberação cumulativa média de $78,46 \pm 3,93\%$ e $69,06 \pm 3,03\%$, respectivamente. Esses resultados foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Para as amostras S7/rGO/P4 e S38/rGO/P4, os valores de liberação variaram, respectivamente, de $88,40 \pm 3,03\%$ e $84,68 \pm 4,46\%$, sem diferenças significativas entre as amostras ($p > 0,05$). No entanto, para os sistemas híbridos, S7/MMT/rGO/P4 e S38/MMT/rGO/P4, um maior controle de liberação do fármaco foi observado, quando os percentuais de liberação são comparados aos sistemas WPUU e aos nanocompósitos com nanocargas separadas. Os valores de liberação foram de $53,09 \pm 3,85\%$ e $51,63 \pm 2,78\%$, respectivamente, sem diferenças estatísticas ($p > 0,05$) entre as séries 7 e 38.

Figura 56 – Perfis de liberação cumulativa de P4 a partir dos filmes de WPUU e NWPUU



Legenda: Percentual cumulativo de P4 liberada através de membrana sintética, a partir de filmes WPUU e NWPUU contendo diferentes teores de segmentos à base de PEG: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero; (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero. S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona. Valores médios de três determinações (n=3). As barras de erros representam o erro padrão.

Fonte: O autor, 2021.

De um modo geral, a liberação *in vitro* de fármacos a partir de matrizes poliméricas contendo nanomateriais dispersos (como argilas e óxidos), pode estar relacionada a fatores químicos e/ou físicos, como interações intermoleculares e

propriedades de barreira (MONTEIRO et al., 2016; PATEL et al., 2015; PINTO et al., 2011; YANG et al., 2016). Estudos anteriores mostram que partículas de MMT dispersas em matrizes de poliuretano promoveram uma diminuição na taxa e na velocidade liberação *in vitro* do fármaco ao longo do tempo. Esse efeito foi associado aos diferentes tipos de interações na matriz polimérica (PINTO et al., 2011; SILVA et al., 2011). Silva et al. (2011) relatou que as partículas de MMT provavelmente atuaram como uma barreira física em relação à penetração do solvente na matriz do sistema de liberação, dificultando a dissolução do fármaco e sua saída do sistema por difusão. Enquanto Pinto et al. (2011) associaram a diminuição da taxa de liberação do fármaco com as possíveis interações entre partículas de MMT intercaladas na matriz de poliuretano. Os autores relataram que os sistemas produzidos podem ser potencialmente utilizados como sistemas de liberação prolongada.

Patel et al. (2015) produziram matrizes à base de PU/GO contendo cloridrato de tetraciclina como fármaco modelo. Os resultados de liberação *in vitro*, realizados em solução PBS (pH 7,4), a 37 °C, sugeriram uma liberação sustentada do fármaco para os filmes de nanocompósitos PU/GO em relação aos filmes de PU puros (sem GO). De acordo com os autores, as nanofolhas de GO estariam dificultando a difusão do fármaco a partir da matriz de PU, controlando assim a taxa e a velocidade de liberação do fármaco, que melhorou com o aumento do conteúdo de GO.

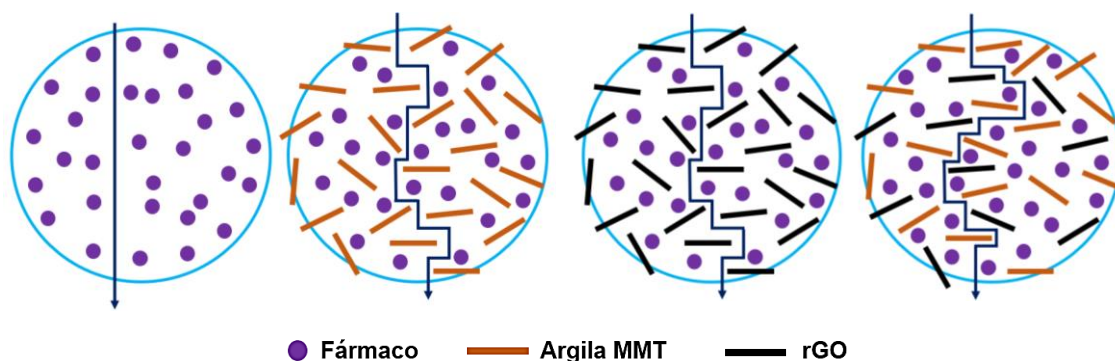
Membranas biodegradáveis à base de poli(3-hidroxibutirato) (PHB) foram produzidas nos estudos de Romero et al. (2016) para avaliação da liberação *in vitro* de P4. Os experimentos de liberação *in vitro* foram conduzidos a 32°C utilizando solução PBS (pH 6,8) como meio receptor. Os resultados de liberação indicaram que as quantidades de fármaco liberado estavam associadas ao conteúdo de P4 na matriz. Membranas com altos conteúdos de P4 apresentaram menor percentual de liberação. O efeito da concentração do fármaco na matriz foi atribuído à formação de um excesso de cristais de P4 na membrana e, particularmente, na superfície do filme, que dificultou a dissolução do fármaco devido à sua baixa solubilidade aquosa.

De acordo com os resultados apresentados e com os trabalhos anteriores da literatura, sugere-se que a liberação controlada de P4 a partir das matrizes de nanocompósitos NWPUU (MMT, rGO e híbridos MMT/rGO) pode estar associada à combinação dos efeitos de barreira e, possivelmente, às interações intermoleculares entre as cadeias poliméricas e as nanocargas, evidenciadas a partir dos dados de

FTIR. Ambos os efeitos podem promover uma diminuição na velocidade de liberação e, conseqüentemente, uma menor difusão do fármaco para a solução receptora.

A Figura 57 mostra uma representação esquemática do efeito barreira promovido pela dispersão de partículas de MMT e/ou rGO em matrizes de WPUU na liberação de P4. Sistemas à base de MMT ou rGO oferecem barreira física à penetração do solvente (meio de liberação) na matriz polimérica, dificultando a dissolução do fármaco e liberação do sistema por difusão (SILVA et al., 2011). Esse efeito é mais pronunciado nos sistemas híbridos, nos quais o fármaco apresenta maior dificuldade de dissolução e liberação para o meio receptor.

Figura 57 – Representação esquemática do efeito barreira de partículas de MMT e rGO na liberação de P4



Fonte: O autor, 2021.

É importante ressaltar que a membrana sintética de acetato de celulose não ofereceu resistência à passagem das moléculas do fármaco para a solução receptora, devido ao seu elevado diâmetro de poro (aproximadamente 0,2 μm), permitindo facilmente o transporte do medicamento para a solução (NG et al., 2012). Portanto, a matriz polimérica pode ser considerada como o único fator de controle da saída do medicamento para a solução receptora.

4.3. Estudos de permeação e retenção cutânea *ex vivo* de progesterona a partir dos filmes

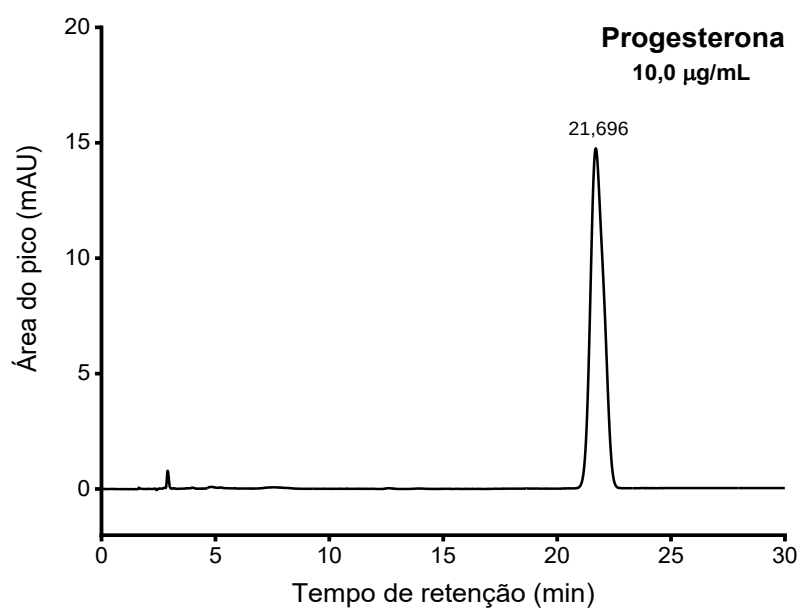
4.3.1 Padronização da metodologia analítica

4.3.1.1 Especificidade e seletividade

Os parâmetros de especificidade e seletividade foram avaliados por meio da injeção de uma solução de fase móvel (MeOH:H₂O) (70:30). Tal solução permaneceu em contato com as três substâncias que poderiam interferir na leitura do pico do fármaco: solução receptora [PBS/glicol propilênico (3:2, v/v)], solução de extratos de pele suína e solução dos filmes sem fármaco (branco). Além disso, também foi realizada a ambientação e condicionamento da coluna cromatográfica com metanol.

A Figura 58 mostra o pico cromatográfico da solução padrão de P4 a 10 µg.mL⁻¹. A Figura 59(a, b e c) apresenta os cromatogramas dos interferentes para avaliação da seletividade e especificidade do método analítico. De acordo com os resultados, o método pode ser considerado específico e seletivo, uma vez que a injeção concomitante da solução do fármaco e dos possíveis agentes interferentes não alterou o tempo de retenção da P4 (21,7 min). A Figura 60 mostra o cromatograma do metanol.

No cromatograma da Figura 59(b), um pico em aproximadamente 18,2 min representa uma sujidade do extrato de pele suína que, apesar de eluir próximo ao pico do fármaco, não se sobrepôs ao pico da P4 em nenhuma das amostras durante a quantificação do fármaco.

Figura 58 – Cromatograma da solução padrão de P4 a $10,0 \mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ 

Fonte: O autor, 2021.

Figura 59 – Cromatogramas das substâncias interferentes para avaliação da seletividade e especificidade do método analítico (continua)

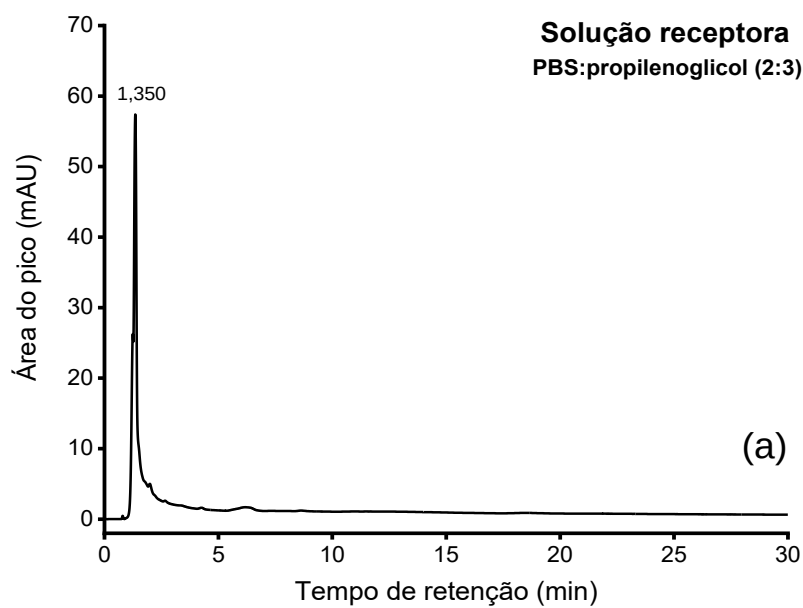
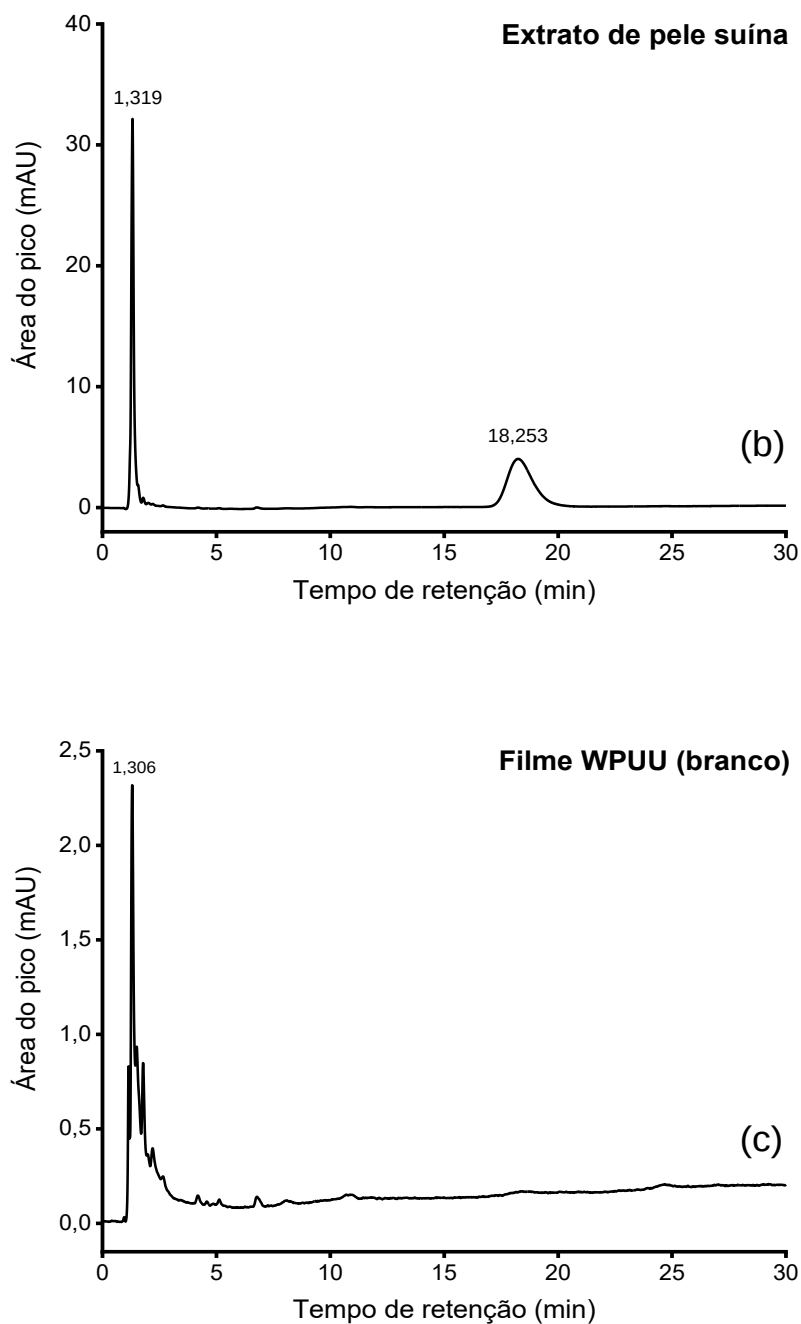


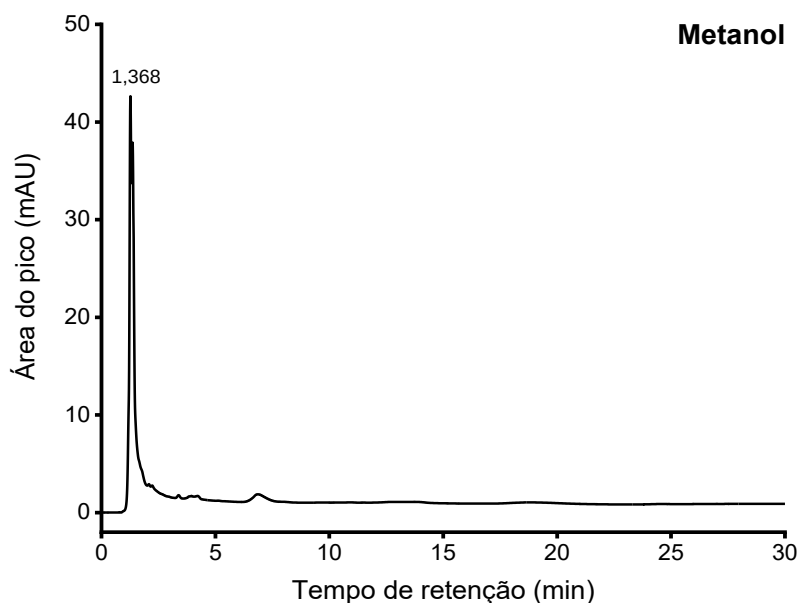
Figura 59 – Cromatogramas das substâncias interferentes para avaliação da seletividade e especificidade do método analítico (conclusão)



Legenda: Substâncias interferentes: (a) – solução receptora [PBS/glicol propilênico (3:2, v/v)]; (b) – solução de extratos de pele suína; (c) – solução do filme sem fármaco (branco) em fase móvel.

Fonte: O autor, 2021.

Figura 60 – Pico cromatográfico do metanol

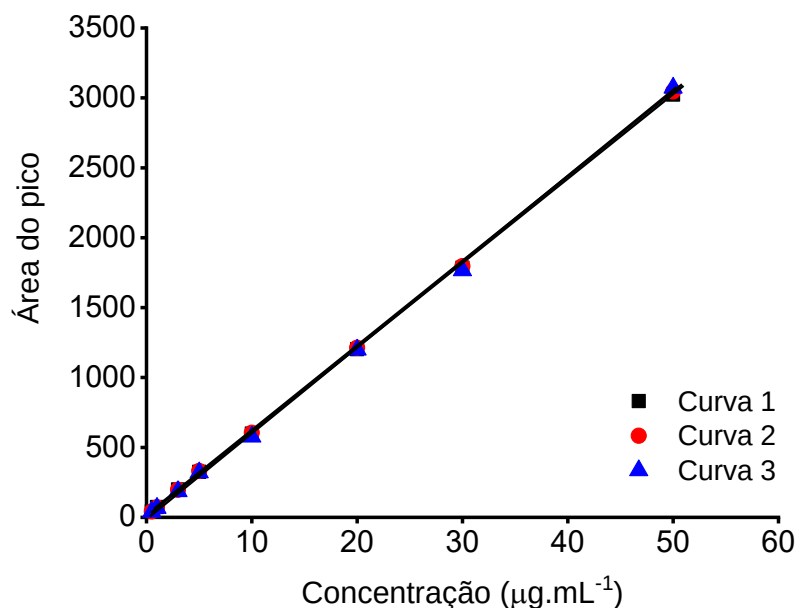


Fonte: O autor, 2021.

4.3.1.2 Linearidade, limite de detecção e limite de quantificação

A linearidade de um método analítico deve ser demonstrada por meio da sua capacidade de obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração de um analito em uma amostra (BRASIL, 2003). A linearidade foi avaliada por meio de análise de regressão (usando o software Origin® Pro versão 9.0) das curvas de calibração da P4, na faixa de concentração de 0,5 a 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, obtidas em dias diferentes. As curvas padrão estão representadas na Figura 61, enquanto as equações da reta e os respectivos valores de coeficiente de correlação (R^2) são mostrados na Tabela 22. A partir dos valores de correlação, o método mostrou-se linear, com valores de R^2 próximos a 0,999, demonstrando baixa dispersão dos dados analisados.

Figura 61 – Curvas padrão de P4 obtidas em diferentes dias



Fonte: O autor, 2021.

A Tabela 22 também apresenta os valores para o limite de detecção (DL) e limite de quantificação (QL), obtidos a partir dos dados de linearidade. DL é definido como a menor concentração do analito que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada. QL é a menor concentração do analito, que pode ser quantificada na amostra, com exatidão e precisão aceitáveis, de acordo com as condições estabelecidas pela metodologia empregada (BRASIL, 2003). Neste trabalho, os valores de DL e QL obtidos para quantificação de P4 por HPLC foram de $0,206 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $0,625 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente. Tendo em vista que a concentração de trabalho estabelecida foi de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$, os valores obtidos foram considerados satisfatórios uma vez que garantem que a metodologia possui sensibilidade adequada para as análises.

Tabela 22 – Resultados dos parâmetros avaliados na padronização da metodologia analítica

Parâmetros		
Linearidade	Curva 1	
	$y = 59,875x + 12,257$	$R^2 = 0,9998$
	Curva 2	
	$y = 60,338x + 11,774$	$R^2 = 0,9998$
	Curva 3	
	$y = 60,745x - 4,0229$	$R^2 = 0,9997$
DL ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		0,206
QL ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		0,625

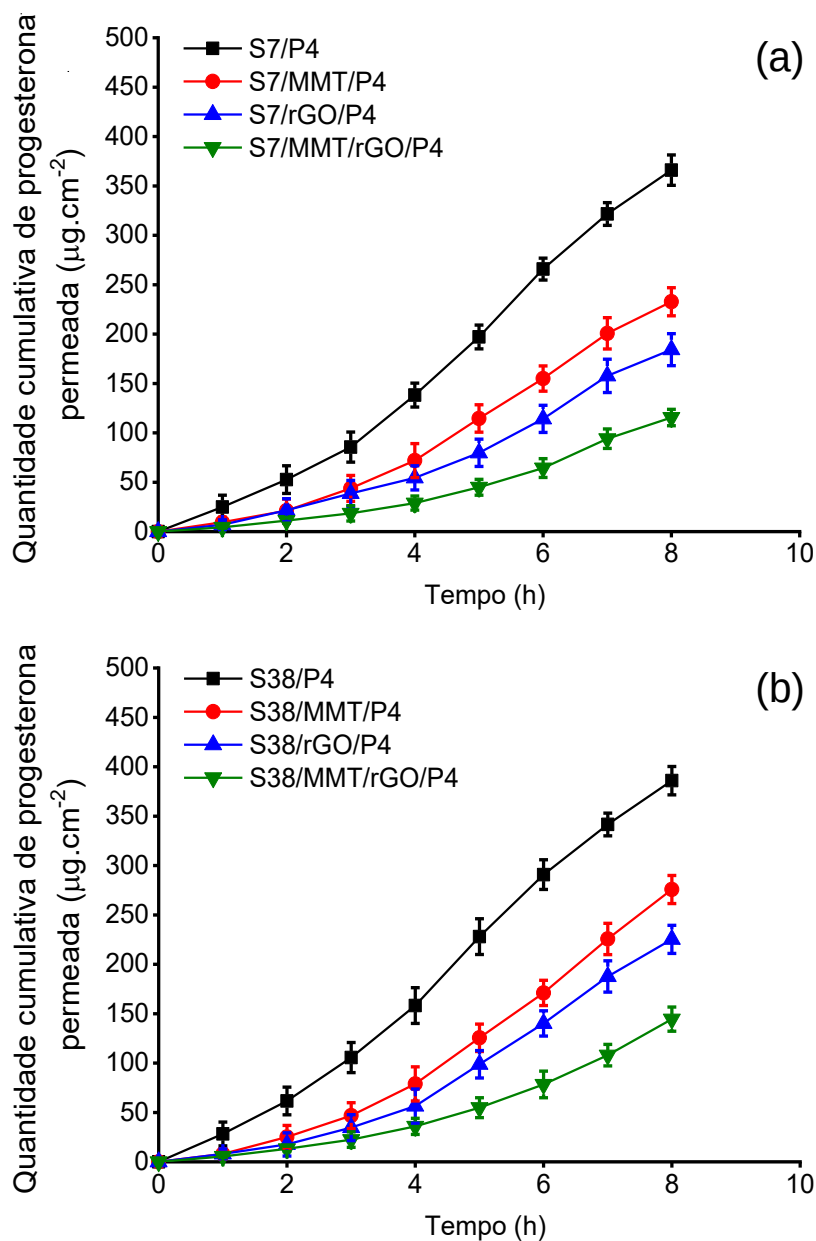
R^2 = coeficiente de correlação; DL = limite de detecção; QL = limite de quantificação.
 Fonte: O autor, 2021.

4.3.2 Ensaio de permeação *ex vivo*

Para este estudo, conforme descrito no subitem 3.2.7.3, foi utilizado um conjunto de células de difusão de *Franz* e membrana biológica, composta por pele de orelha de porco, a fim de avaliar a permeação do fármaco através da pele. O ensaio é extensivamente empregado em estudos de permeação e retenção cutânea *ex vivo* (FERREIRA et al., 2020; GANSEN; DITTGEN, 2012; CERQUEIRA-COUTINHO et al., 2016). Os ensaios *ex vivo* foram realizados durante o período de 8 h devido à integridade da pele suína, além de ser considerado um tempo razoável para estudos de permeação cutânea (VIEIRA et al., 2020b).

Os dados relacionados às quantidades cumulativas de P4 permeada ($\mu\text{g.cm}^{-2}$) através da membrana biológica, plotados *versus* o tempo (h), estão representados na Figura 62. As quantidades cumulativas de P4 permeada nos diferentes tempos de análise estão apresentadas nas Tabelas 23 e 24 (APÊNDICE E). Os valores de correlação linear (R^2) obtidos a partir da análise de regressão das curvas de permeação, para escolha do modelo cinético, são mostrados na Tabela 25. As quantidades cumulativas de P4 permeada após 8 h, e os parâmetros cinéticos de fluxo no estado estacionário (J_{ss}) e *lag-time* (t_{lag}) são apresentados na Tabela 26.

Figura 62 – Quantidade de P4 permeada através de membrana biológica de pele de orelha suína



Legenda: Quantidade de P4 permeada através de membrana biológica de pele de orelha suína, a partir de filmes WPUU e NWP UU contendo diferentes teores de segmentos à base de PEG: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero; (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero. S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona. Valores médios de seis determinações (n=6). As barras de erros representam o erro padrão.

Fonte: O autor, 2021.

De acordo com os resultados de permeação *ex vivo* (Figura 62 e Tabela 26), avaliados durante 8 horas, os filmes sem nanocargas (S7/P4 e S38/P4) apresentaram valores médios de permeação de P4 de $365,95 \pm 15,35 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $385,24 \pm 14,34 \mu\text{g.cm}^{-2}$, respectivamente, não havendo diferença estatística entre os resultados ($p > 0,05$).

Para os nanocompósitos à base de argila MMT, S7/MMT/P4 e S38/MMT/P4, respectivamente, as quantidades de P4 permeada em 8 h foram de $232,78 \pm 15,21 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $275,77 \pm 14,61 \mu\text{g.cm}^{-2}$. Esses valores são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). As quantidades de P4 permeada a partir dos filmes S7/rGO/P4 e S38/rGO/P4, variaram entre $184,25 \pm 16,21 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $225,45 \pm 14,70 \mu\text{g.cm}^{-2}$, respectivamente, sendo diferentes estatisticamente ($p < 0,05$). Finalmente, para os nanocompósitos híbridos, as amostras S7/MMT/rGO/P4 e S38/MMT/rGO/P4 apresentaram, respectivamente, quantidades permeadas de P4 de $115,48 \pm 11,25 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $144,43 \pm 11,06 \mu\text{g.cm}^{-2}$, com diferenças estatísticas entre as séries 7 e 38 ($p < 0,05$).

De forma geral, as quantidades de P4 obtidas após 8 h nos ensaios de permeação *ex vivo*, utilizando membrana biológica (pele de orelha suína), seguiram a mesma tendência dos resultados de liberação *in vitro* (neste caso utilizando membrana sintética). Em ambos os casos, os maiores valores de permeação *ex vivo* e liberação *in vitro*, respectivamente, foram obtidos para os filmes sem nanocargas (WPUU), mostrando que os nanomateriais (argila MMT e rGO) dispersos nas matrizes poliuretânicas, de fato podem influenciar na taxa e na velocidade de permeação/liberação do fármaco.

A Figura 62 mostra que os filmes de nanocompósitos (MMT, rGO e híbridos MMT/rGO) funcionam como sistemas de liberação prolongada, diminuindo a velocidade de permeação do fármaco ao longo do tempo. Conforme discutido anteriormente, as propriedades de barreira e as interações intermoleculares entre cadeias poliméricas e nanocargas inorgânicas, evidenciadas através dos resultados de FTIR, podem justificar a maior ou menor tendência das quantidades de P4 permeadas a partir dos sistemas poliméricos (MONTEIRO et al., 2016; YANG et al., 2016). A interação dificultou o deslocamento de massa e, consequentemente, a liberação de P4. Assim, os filmes de nanocompósitos podem atuar como sistemas de liberação prolongada, fornecendo diferentes conteúdos de fármaco ao longo do tempo (PATEL et al., 2015; PINTO et al., 2011).

Estudos anteriores de permeação *ex vivo* de sistemas de liberação de P4 usando várias matrizes poliméricas também foram relatados na literatura. Valenta e Dabic (2001b) investigaram a permeação de P4 em matrizes de poli(vinil pirrolidona) (PVP), poli(álcool vinílico) (PVA) e copolímero à base de poli(metacrilato de metila) e poli(acrilato de etila), Eudragit® NE 30 D, com adição de ureia (5%) ou pantotenol (6%). Filmes carregados com $2,5 \text{ mg.cm}^{-2}$ de P4 foram avaliados a partir de estudos de permeação *ex vivo*, utilizando membrana biológica de pele de rato e meio receptor constituído por uma solução aquosa/glicol propilênico (3:2, v/v) (pH 7,2) a 32°C , por 24 h. Os resultados indicaram taxas mais altas de permeação de P4 a partir dos sistemas de PVA/5% ureia ($860 \text{ } \mu\text{g cm}^{-2}$) e PVP/6% pantotenol ($660 \text{ } \mu\text{g cm}^{-2}$). Os autores concluíram que o tipo de polímero utilizado e o teor de aditivos influenciaram significativamente a permeação de P4.

No estudo de Jain et al. (2008), foram produzidos filmes mucoadesivos carregados com $9,2\text{-}9,6 \text{ mg.cm}^{-2}$ de P4, a partir de diferentes variações de PVP/quitosana. Os resultados de permeação *ex vivo*, realizados a partir de experimentos com pele da bochecha de porco em meio PBS/PEG ($\overline{M}_n = 400 \text{ g.mol}^{-1}$) (3:2, v/v) (pH 6,7), mostraram taxas de P4 permeado, após 7 h, de 52,2% e 23,2%, para PVP/quitosana (1%/2%) e filmes de PVP/quitosana (5%/1%), respectivamente. Os autores relataram que a menor quantidade de P4 permeada pode ter sido influenciada pela maior reticulação do polímero, e o aumento da taxa de permeação foi relacionado à maior hidrofiliabilidade da matriz polimérica, que proporcionou maior entrada de solvente e difusão do fármaco.

Em outro estudo, Valenta et al. (2001a) avaliaram o possível uso de policarbofil-cisteína (PCP-Cys) como matriz polimérica para permeação transdérmica de P4. Outras matrizes à base de PVP/HPMC e PVP/PVA contendo P4, também foram produzidas pelo método de evaporação de solvente, com o objetivo de comparar a permeação *ex vivo* do fármaco. Os ensaios de permeação *ex vivo* foram realizados através de membrana biológica composta por pele suína, em células de difusão de Franz, utilizando uma mistura de água/glicol propilênico (3:2, v/v) como meio receptor a 32°C . Os principais resultados de permeação mostraram que as quantidades de P4 permeadas em 24 h, a partir dos filmes PVP/HPMC e PVP/PVA, foram, respectivamente, cerca de 5,6 e 1,8 vezes menor do que para o filme de PCP-Cys. Os autores sugeriram que esse efeito foi relacionado à maior

hidrofilicidade dos filmes PCP-Cys, que permitiram maior fluxo de solvente para dentro da matriz polimérica, resultando em uma maior quantidade de fármaco no meio receptor.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 25, observa-se que a permeação *ex vivo* da P4 a partir dos filmes de WPUU e NWPUU apresentou melhor ajuste segundo o modelo cinético de ordem zero (maior linearidade). Esse modelo é aplicado, principalmente, 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 (COSTA; LOBO, 2001; MANADAS et al., 2002).

Tabela 25 – Valores de coeficiente de correlação (R^2) para os diferentes modelos cinéticos do estudo de permeação *ex vivo*

Amostras	R^2		
	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
S7/P4	0,9782	0,7569	0,8255
S7/MMT/P4	0,9584	0,8579	0,7798
S7/rGO/P4	0,9501	0,8592	0,7715
S7/MMT/rGO/P4	0,9230	0,9207	0,7294
S38/P4	0,9875	0,7313	0,8512
S38/MMT/P4	0,9497	0,8646	0,7635
S38/rGO/P4	0,9360	0,8887	0,7427
S38/MMT/rGO/P4	0,9206	0,9082	0,7264

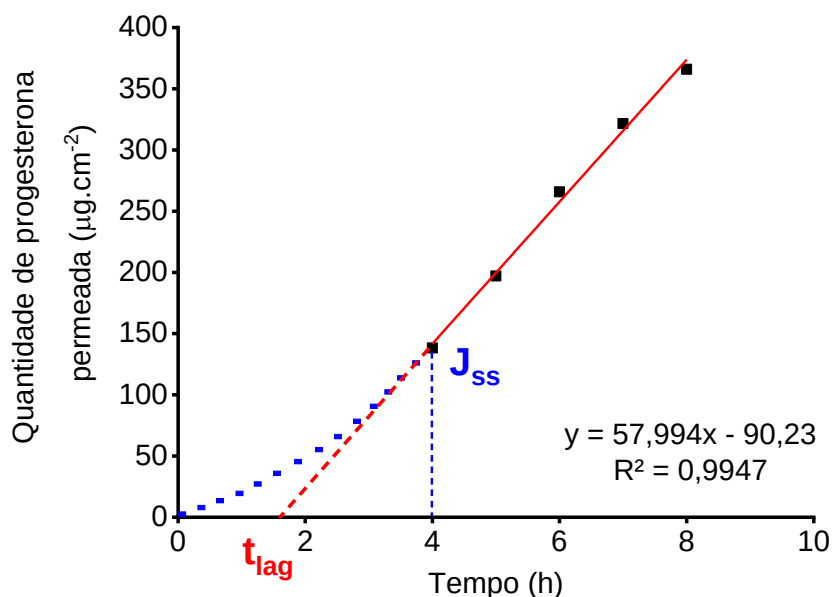
S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona; R^2 = coeficiente de correlação.

Fonte: O autor, 2021.

A partir da escolha do modelo matemático de ordem zero, foram determinados alguns parâmetros cinéticos relacionados à permeação *ex vivo* da P4. Os parâmetros de fluxo no estado estacionário (J_{ss}) e o *lag-time* (ou t_{lag} = tempo para atingir o fluxo de fármaco constante) foram determinados a partir da extrapolação da curva na porção linear da quantidade P4 ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$) *versus* tempo (h). O J_{ss} foi obtido a partir da inclinação da curva, enquanto o t_{lag} foi determinado a partir da extrapolação da reta até o eixo x (tempo). A região linear foi definida por pelo menos

cinco pontos, com valor de R^2 mínimo de 0,995 para o ajuste linear. A Figura 63 mostra uma representação do método de determinação de J_{ss} e t_{lag} a partir da amostra S7/P4. A Tabela 26 apresenta os valores dos parâmetros cinéticos.

Figura 63 – Extrapolação da curva de permeação do filme S7/P4 para determinação do fluxo no estado estacionário (J_{ss}) e *lag-time* (t_{lag})



Fonte: O autor, 2021.

De acordo com a Tabela 26, os maiores valores de J_{ss} foram obtidos para as amostras sem nanocargas (S7/P4 e S38/P4), os quais corroboram as maiores quantidades de fármaco permeado em 8 h. Os valores de J_{ss} não diferem estatisticamente ($p > 0,05$) quando os filmes das séries 7 e 38, contendo ou não nanocargas, são comparados. No entanto, os filmes dentro de uma mesma série (sem e com nanocargas) são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$). Os valores de J_{ss} são diretamente proporcionais à permeação do medicamento. Assim, um baixo fluxo promove menor permeação do fármaco, como foi evidenciado para os filmes compósitos.

Tabela 26 – Parâmetros cinéticos de permeação *ex vivo* de P4 através de membrana biológica de pele de orelha suína, seguindo o modelo de ordem zero

Amostras	Parâmetros cinéticos de permeação		
	Quantidade permeada em 8 h ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) $\pm$ SD	J_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$) $\pm$ SD	t_{lag} (h) $\pm$ SD
S7/P4	365,95 $\pm$ 15,35	57,99 $\pm$ 5,231	1,53 $\pm$ 0,12
S7/MMT/P4	232,78 $\pm$ 15,21	40,78 $\pm$ 3,246	2,20 $\pm$ 0,13
S7/rGO/P4	184,25 $\pm$ 16,21	33,74 $\pm$ 4,621	2,50 $\pm$ 0,16
S7/MMT/rGO/P4	115,48 $\pm$ 11,25	22,24 $\pm$ 2,231	2,88 $\pm$ 0,21
S38/P4	385,24 $\pm$ 14,34	56,85 $\pm$ 6,456	1,05 $\pm$ 0,08
S38/MMT/P4	275,77 $\pm$ 14,61	49,38 $\pm$ 7,469	2,44 $\pm$ 0,14
S38/rGO/P4	225,45 $\pm$ 14,70	42,64 $\pm$ 6,528	2,70 $\pm$ 0,15
S38/MMT/rGO/P4	144,43 $\pm$ 11,06	27,04 $\pm$ 3,418	2,88 $\pm$ 0,18

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona; J_{ss} = fluxo no estado estacionário ou *steady-state*; t_{lag} = *lag-time*; SD = desvio padrão; Fonte: O autor, 2021.

Os valores de t_{lag} , calculados para as diferentes amostras, variaram entre 1,05 $\pm$ 0,08 h e 2,88 $\pm$ 0,21 h, com diferenças estatísticas entre todas as amostras ($p < 0,05$). Foi observado que, todos os filmes de nanocompósitos (MMT, rGO, e MMT/rGO), de ambas as séries, apresentaram os maiores valores de t_{lag} , o que significa que nesses sistemas de liberação o fármaco exigiu maior tempo (superior a 2 h) para atingir um fluxo constante.

Os resultados de permeação *ex vivo* de P4 em matrizes poliuretânicas, mostram que os sistemas avaliados funcionam como sistemas de liberação prolongada, em que a quantidade e a velocidade de permeação do fármaco foi influenciada, principalmente, devido à presença das nanocargas de MMT, rGO e MMT/rGO nos NWPUU. Os parâmetros cinéticos de permeação confirmam essa hipótese, visto que a velocidade de permeação do fármaco é diretamente proporcional ao fluxo, com diferenças significativas entre os sistemas. Em todos os casos, os filmes poliméricos foram considerados a principal barreira que controla o transporte do fármaco para a solução receptora. Caso a pele fosse uma barreira mais eficiente do que a matriz polimérica, os parâmetros cinéticos dos diferentes sistemas seriam muito próximos, sem diferenças estatísticas entre si.

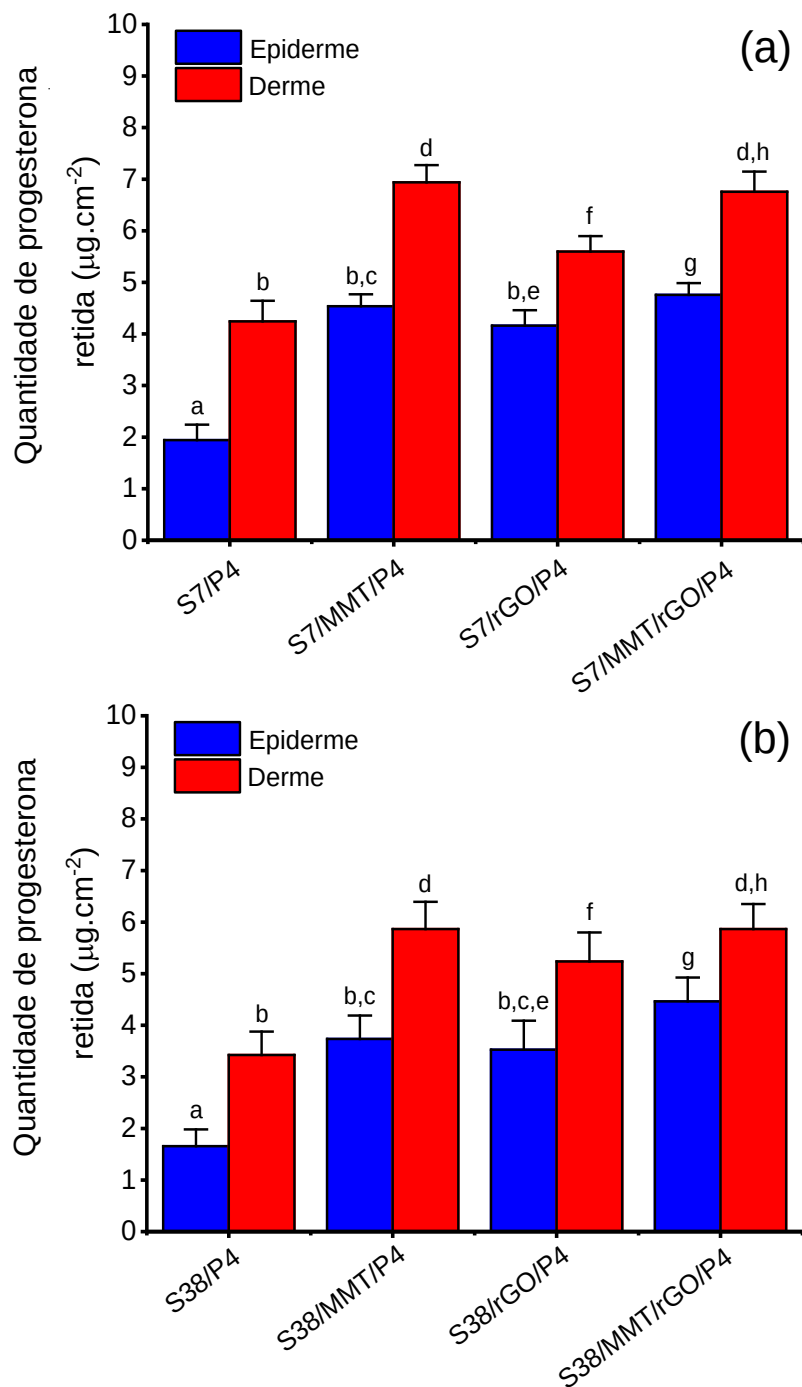
4.3.3 Retenção cutânea ex vivo

As quantidades de P4 retida nas camadas da pele, após os ensaios de permeação *ex vivo*, também foram avaliadas. A Figura 64 mostra que os filmes sem nanocargas apresentaram as menores quantidades de retenção, tanto na epiderme quanto na derme. As quantidades retidas de P4 para os filmes S7/P4 e S38/P4, respectivamente, variam entre $1,94 \pm 0,69 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $1,65 \pm 0,32 \mu\text{g.cm}^{-2}$ na epiderme, e de $4,24 \pm 0,79 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $3,42 \pm 0,85 \mu\text{g.cm}^{-2}$ na derme. As amostras não apresentaram diferenças estatísticas entre as séries ($p>0,05$).

Os nanocompósitos à base de MMT, rGO e híbridos MMT/rGO, apresentaram maiores valores de retenção na epiderme e derme, em comparação aos filmes sem nanocargas. Para a série 7, as quantidades de retenção variam entre $4,16 \pm 0,38 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $4,75 \pm 0,23 \mu\text{g.cm}^{-2}$ na epiderme, e de $5,59 \pm 0,26 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $6,93 \pm 0,33 \mu\text{g.cm}^{-2}$ na derme, sem diferenças significativas entre os grupos ($p>0,05$). Para a série 38, os resultados de retenção na epiderme variam entre $3,52 \pm 0,36 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $4,46 \pm 0,26 \mu\text{g.cm}^{-2}$. Enquanto as quantidades retidas na derme, variam entre $4,24 \pm 0,39 \mu\text{g.cm}^{-2}$ e $3,42 \pm 0,25 \mu\text{g.cm}^{-2}$. Esses resultados não foram diferentes estatisticamente ($p>0,05$).

Os resultados mostraram baixa retenção do fármaco nos extratos cutâneos (epiderme e derme). Normalmente, a retenção de fármacos com alto potencial de permeação, como a P4, pode estar associado ao poder de penetração e natureza química do fármaco. Desse modo, após algum tempo do ensaio de permeação, a derme pode se tornar saturada devido à difusão de moléculas do fármaco, ocorrendo um equilíbrio (*lag-time*) entre a quantidade de fármaco que entra na epiderme e a quantidade que é liberada pela derme para a solução receptora. Consequentemente, alguma quantidade de fármaco pode permanecer retida nos extratos cutâneos. Além disso, a P4 é um fármaco lipofílico e possui grande afinidade com substâncias oleosas, como ceramidas, ácidos graxos e colesterol, que são substâncias presentes no SC (ELGINDY et al., 2016). A afinidade do fármaco com tais constituintes lipofílicos pode facilitar a retenção do medicamento na pele. No entanto, maiores quantidades de fármaco foram permeados para a solução receptora, sendo considerados resultados satisfatórios, pois a P4 possui ação sistêmica.

Figura 64 – Quantidade de P4 retida nas camadas da pele



Legenda: (a) – filmes contendo 7% de PEG em relação à massa molar de copolímero; (b) – filmes contendo 38% de PEG em relação à massa molar de copolímero. S7 = série 7; S38 = série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona. Valores médios de seis determinações (n=6). As barras de erros representam o erro padrão. As letras iguais não mostram diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$).

Fonte: O autor, 2021.

4.4 Resumo dos principais resultados

Com base nos resultados apresentados nesta Tese, novas combinações de dispersões aquosas de poli(uretano-ureia)s (WPUU) e seus nanocompósitos (NWPUU) à base de argila montmorilonita (MMT) ou óxido de grafeno reduzido (rGO), e mistura dos híbridos MMT/rGO, foram obtidas a partir da variação no teor de segmentos à base de PEG de copolímero de poli(glicol etilênico-*b*-glicol propilênico) (PEG-*b*-PPG). Todos os sistemas produzidos apresentaram-se estáveis frente a sedimentação, sem qualquer aglomeração das partículas inorgânicas. Os filmes produzidos a partir das dispersões aquosas mostraram-se altamente homogêneos e flexíveis. Além disso, todos os filmes de nanocompósitos apresentaram propriedades superiores aos sistemas de WPUU, como aumento da resistência térmica e mecânica. A Tabela 27 resume os principais resultados apresentados nesta Tese.

Em relação à possível aplicabilidade dos filmes na liberação de fármacos, foco principal deste estudo, foi evidenciado por meio de ensaios de liberação *in vitro*, permeação *ex vivo* e de retenção cutânea (utilizando membrana biológica de pele de orelha de porco), que todos os filmes de nanocompósitos, formados a partir da dispersão de diferentes cargas inorgânicas (MMT, rGO ou ambos MMT/rGO), mostraram melhor controle na liberação de progesterona (P4) em relação aos filmes de WPUU.

Dessa forma, todos os filmes de nanocompósitos à base de MMT, rGO e híbridos MMT/rGO mostram-se potenciais para a liberação sustentada de P4, com potencial para aplicação como novos sistemas de liberação transdérmica de fármacos (TDDS).

Tabela 27 – Resumo dos principais resultados apresentados na Tese (continua)

Propriedades	Sistemas WPUU	Nanocompósitos de MMT ou rGO	Nanocompósitos híbridos MMT/rGO
Dispersões aquosas			
Diâmetro hidrodinâmico (D_H) médio de partícula	D_H entre 20 a 90 nm.		$D_H < 200$ nm.
Estabilidade ao armazenamento	Apresentaram-se macroscopicamente estáveis.	Apresentaram-se estáveis, com um perfil de distribuição de monomodal.	Apresentaram-se estáveis, com um perfil de distribuição de bimodal.
Viscosidade	- Maiores teores de segmentos PEG promoveram aumento da viscosidade. - Comportamento de fluido pseudoplástico.	- Presença de MMT ou rGO aumentou ainda mais a viscosidade. - Comportamento de fluido pseudoplástico.	
Filmes			
Microestrutura e morfologia (XRD)	Maiores teores de segmentos PEG favoreceu a formação de regiões cristalinas.	- Obtenção de materiais esfoliados, com boa dispersão das nanocargas. - A dispersão de cristais de P4 na região amorfa do polímero modificou a estrutura do material.	
Dispersão, homogeneidade e morfologia (NMR)	Aumento no valor de $T_1\rho$ para a amostra S38 sugere que os prótons estavam mais organizados e restritos, com menor mobilidade, quando comparados à amostra S7.	- Foram obtidos materiais esfoliados, confirmando os resultados de XRD. - NWPUU à base de MMT ou rGO possuem cadeias poliméricas com maior mobilidade molecular. - Partículas de MMT e rGO estavam bem dispersas na matriz polimérica. - A presença do fármaco aumentou os valores de $T_1\rho$ modificando a estrutura e a dinâmica molecular das cadeias.	
Interações intermoleculares (FTIR)	Maiores teores de segmentos PEG promoveram maior interação entre os segmentos flexíveis, favorecendo formação de regiões cristalinas.	- Formação de ligações de H entre grupos estruturais das nanocargas (MMT e rGO) e os segmentos rígidos das cadeias poliméricas. - A presença de P4 enfraqueceu as ligações de H.	- Além das ligações de H entre grupos estruturais das nanocargas e os segmentos rígidos, possíveis interações camada-a-camada (entre MMT e rGO) podem ter contribuído para uma maior segregação de fases. - A presença de P4 enfraqueceu as ligações de H.

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 27 - Resumo dos principais resultados apresentados na Tese (conclusão)

Propriedades	Sistemas WPUU	Nanocompósitos de MMT ou rGO	Nanocompósitos híbridos MMT/rGO
Filmes			
Resistência térmica (TGA)	A variação no teor de segmentos PEG não influenciou a resistência térmica das amostras.	- Nanocompósitos, em geral, apresentaram aumento da resistência térmica, devido ao efeito barreira das nanocargas, retardando a saída de produtos de degradação voláteis. - A presença de P4 promoveu diminuição da resistência térmica, sendo uma indicação de interferência nos segmentos rígidos.	
Resistência mecânica	O valor de alongamento na ruptura diminuiu com o aumento do teor de segmentos PEG	- As nanocargas atuaram como agentes de reforço a nível nanométrico, aumentando a resistência mecânica. No entanto, houve também aumento do alongamento, constituindo-se como um comportamento incomum para esses materiais.	
Liberação <i>in vitro</i>	Apresentaram maiores taxas e maiores velocidades de liberação.	- Apresentaram baixas taxas de liberação de P4 durante 24h. - Fatores associados à liberação: efeito barreira das nanocargas e ligações de hidrogênio.	- Apresentaram as menores taxas de liberação de P4 durante 24h. - Fatores associados à liberação: efeito barreira das nanocargas e ligações de hidrogênio.
Permeação <i>ex vivo</i>	Apresentaram maiores taxas e maiores velocidades de permeação.	- Demonstraram liberação sustentada de P4 durante 8h. - Seguem um perfil cinético de ordem zero. - Fatores associados à permeação: efeito barreira das nanocargas e ligações de hidrogênio.	- Além de liberação sustentada de P4 por 8h, esses sistemas apresentaram maior controle de liberação do fármaco, provavelmente, devido ao efeito sinérgico de MMT/rGO. - Seguem um perfil cinético de ordem zero. - Fatores associados à liberação: efeito barreira das nanocargas e ligações de hidrogênio.
Retenção cutânea <i>ex vivo</i>	Apresentaram baixas quantidades de P4 retido nas camadas da pele (epiderme e derme).		

Fonte: O autor, 2021.

CONCLUSÃO

Conforme os resultados apresentados, todos os filmes de nanocompósitos, preparados a partir da dispersão de diferentes nanocargas inorgânicas, como argila de montmorilonita (MMT- Na^+) sódica, óxido de grafeno reduzido (rGO) e mistura dos híbridos MMT/rGO foram considerados promissores para a liberação de progesterona (P4), podendo ser aplicados como novos sistemas de liberação transdérmica de fármacos. Algumas conclusões podem ser destacadas:

- Nanocompósitos de poli(uretano-ureia)s dispersos em água (NWPUU) com comportamento de fluido pseudoplástico foram obtidos a partir de altos teores de segmentos hidrofílicos à base de poli(glicol etilênico) (PEG) e baixos percentuais de argila MMT e/ou rGO, apresentando-se estáveis frente à sedimentação durante todo o período do estudo;
- A incorporação de P4 nas dispersões aquosas produziu sistemas também estáveis e, a partir deles, filmes biocompatíveis e macroscopicamente homogêneos;
- Medidas de diâmetro hidrodinâmico médio (D_H) de partículas e distribuição de D_H das dispersões coloidais revelaram, em geral, a produção de sistemas monodispersos, com baixa polidispersividade e boa homogeneidade de partículas coloidais;
- Nanocompósitos predominantemente esfoliados e com boa dispersão das nanocargas (MMT e rGO) na matriz polimérica foram obtidos e avaliados a partir das análises de XRD e NMR em baixo campo. A formação de novos domínios foi confirmada pelo método de relaxometria nuclear, a partir de medidas dos tempos de relaxação spin-rede (T_1H) dos núcleos de hidrogênio;
- Interações intermoleculares por ligações de hidrogênio podem ter sido formadas entre grupamentos presentes na superfície polar de MMT e nanofolhas de rGO, com grupos uretânicos e ureicos dos segmentos rígidos das cadeias poliméricas, avaliados a partir da deconvolução dos espectros de FTIR. O sinergismo das nanocargas MMT/rGO nos sistemas híbridos, revelaram maior segregação entre fases;

- A presença das nanocargas promoveu maior estabilidade térmica e maior resistência à tração para os filmes de nanocompósitos;
- Os filmes poliméricos sem nanocarga, de ambas as séries, apresentaram maiores taxas e maiores velocidades de liberação *in vitro* e permeação *ex vivo* de P4 em relação aos nanocompósitos à base de MMT, rGO ou MMT/rGO;
- Os filmes de nanocompósitos contendo partículas de MMT, rGO ou híbridos MMT/rGO demonstraram liberação sustentada de P4 durante o período de 8 h, avaliado a partir dos ensaios de permeação *ex vivo* utilizando membrana biológica de pele de orelha de porco.

SUGESTÕES

- Realizar estudos de citotoxicidade *in vitro* e viabilidade celular para avaliar a biocompatibilidade dos materiais;
- Incorporar outros tipos de nanocargas visando aplicações futuras, como nanopartículas magnéticas, aplicadas em sistemas inteligentes de liberação fármacos direcionados para terapia anticâncer.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.; AL-AMER, A. M.; LAOUI, T.; AL-MARRI, M. J.; NASSER, M. S.; KHRAISHEH, M.; ATIEH, M. A. Heavy metal removal from aqueous solution by advanced carbon nanotubes: critical review of adsorption applications. *Sep. Purif. Technol.*, v. 157, n. 1, p. 141-161, 2016.
- ABDAL-HAY, A.; AGOUR, M.; KIM, Y. K.; LEE, M. H.; HASSAN, M. K.; EL-AININ, H.; HAMDY, A. S.; IVANOVSKI, S. Magnesium-particle/polyurethane composite layer coating on titanium surfaces for orthopedic applications. *Eur. Polym. J.*, v. 112, n. 1, p. 555-568, 2019.
- AGRAWAL, M. B.; PATEL, M. M. Optimization and in vivo evaluation of quetiapine-loaded transdermal drug delivery system for the treatment of schizophrenia. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 46, n. 11, p. 1819-1831, 2020.
- AHMED, T. A.; EL-SAY, K. Transdermal film-loaded finasteridemicroplates to enhance drug skin permeation: Two-step optimization study. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 88, n. 1, p. 246–256, 2016.
- ALEXANDER, A.; DWIVEDI, S.; GIRI, T. K.; SARAF, S.; SARAF, S.; TRIPATHI, D. K. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J. Control. Release*, v. 164, n. 1, p. 26-40, 2012.
- AL-JASEM, Y.; KHAN M.; TAHA, A.; THIEMANN, T. Preparation of steroidal hormones with an emphasis on transformations of phytosterols and cholesterol. *Med. J. Chem.*, v. 3, n. 2, p. 796-830, 2014.
- ALKILANI, A.; MCCRUDDEN, M. T.; DONNELLY, R. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, v. 7, n. 4, p. 438-470, 2015.
- AMIEVA, E. J. C.; LÓPEZ-BARROSO, J.; MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, A. L.; VELASCO-SANTOS, C. Graphene-Based Materials Functionalization with Natural Polymeric Biomolecules. In: NAYAK, P. K. *Recent Advances in Graphene Research*, InTechOpen, p. 257-298, 2016.
- AMMAR, A.; AL-ENIZI, A. M.; ALMAADEED, M. A.; KARIM, A. Influence of graphene oxide on mechanical, morphological, barrier, and electrical properties of polymer membranes. *Arab. J. Chem.*, v. 9, n. 2, p. 274-286, 2016.
- AN, Y. X.; QU, W. J.; YU, P. Z.; LÜ, J. G. The assembly of a composite based on nano-sheet graphene oxide and montmorillonite. *Petrol. Sci.*, v. 15, n. 2, p. 366-374, 2018.
- ANIRUDHAN, T. S.; NAIR, S. S.; NAIR, A. S. Fabrication of a bioadhesive transdermal device from chitosan and hyaluronic acid for the controlled release of lidocaine. *Carbohydr. Polym.*, v. 152, n. 1, p. 687–698, 2016.
- APFEL, C. C.; ZHANG, K.; GEORGE, E.; SHI, S.; JALOTA, L.; HORNUSS, C.; FERRO, K. E.; HEIDRICH, F.; PERGOLIZZI, J. V.; CAKMAKKAYA, O. S.; KRANKE, P. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and

vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther.*, v. 32, n. 12, p. 1987-2002, 2010.

APPEL, A. K.; THOMANN, R.; MÜLHAUPT, R. Polyurethane nanocomposites prepared from solvent-free stable dispersions of functionalized graphene nanosheets in polyols. *Polymer*, v. 53, n. 22, p. 4931-4939, 2012.

AYRES, E.; ORÉFICE, R. L. Nanocomposites derived from polyurethane aqueous dispersion and clay: influence of the clay on the morphology and mechanical properties. *Polímeros*, v. 17, n. 4, p. 339-345, 2007.

BAHADUR, A.; SAEED, A.; IQBAL, S.; SHOAIB, M.; RAHMAN, M. S.; BASHIR, M. I.; ASGHAR, M.; ALI, M. A.; MAHMOOD, T. Biocompatible waterborne polyurethane-urea elastomer as intelligent anticancer drug release matrix: A sustained drug release study. *React. Funct. Polym.*, v. 119, n. 1, p. 57-63, 2017.

BAHADUR, A.; SHOAIB, M.; IQBAL, S.; SAEED, A.; RAHMAN, M. S.; CHANNAR, P. A. Regulating the anticancer drug release rate by controlling the composition of waterborne polyurethane. *React. Funct. Polym.*, v. 131, n. 1, p. 134-141, 2018.

BALI, N. R.; SHINDE, M. P.; RATHOD, S. B.; SALVE, P. S. Enhanced transdermal permeation of rasagiline mesylate nanoparticles: design, optimization, and effect of binary combinations of solvent systems across biological membrane. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, v. 70, n. 3, p. 158-173, 2021.

BANKOTI, K.; RAMESHBABU, A. P.; DATTA, S.; MAITY, P. P.; GOSWAMI, P.; DATTA, P.; GHOSH, S. K.; MITRA, A.; DHARA, S. Accelerated healing of full thickness dermal wounds by macroporous waterborne polyurethane-chitosan hydrogel scaffolds. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 81, n. 1, p. 133-143, 2017.

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.

BARICK, A. K.; TRIPATHY, D. K. Preparation and characterization of thermoplastic polyurethane/organoclay nanocomposites by melt intercalation technique: effect of nanoclay on morphology, mechanical, thermal, and rheological properties. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 117, n. 2, p. 639-654, 2010.

BARRON, M. R.; BLANCO, E. W.; AHO, J. M.; CHAKROFF, J.; JOHNSON, J.; CASSIVI, S. D.; CAREY, W. A.; WIGLE, D. A. Full-thickness oesophageal regeneration in pig using a polyurethane mucosal cell seeded graft. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, v. 12, n. 1, p. 175-185, 2018.

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, n. 8, 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, n. 8, p. 2316–2322, 2012.

BAUMANN, L.; SAGHARI, S.; WEISBERG, E. Cosmetic Dermatology: principles and practice. New York: McGraw Hill Medical, 2ed, p. 3-21, 2009.

BERNARD, C.; GOODWIN JR. D. G.; GU, X.; CELINA, M.; NYDEN, M.; JACOBS, D.; SUNG, L.; NGUYEN, T. Graphene oxide/waterborne polyurethane nanocoatings: effects of graphene oxide content on performance properties. *J. Coat. Technol. Res.*, v. 17, n. 1, p. 255-269, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*, Brasília, DF, 2003.

BRAKO, F.; RAIMI-ABRAHAM, B. T.; MAHALINGAM, S.; CRAIG, D. Q.; EDIRISINGHE, M. The development of progesterone-loaded nanofibers using pressurized gyration: A novel approach to vaginal delivery for the prevention of pre-term birth. *Int. J. Pharm.*, v. 540, n. 1-2, p. 31-39, 2018.

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. 28, n. 1, p. 56-65, 2004.

BULLERMANN, J.; FRIEBEL, S.; SALTHAMMER, T.; SPOHNHOLZ, R. Novel polyurethane dispersions based on renewable raw materials-Stability studies by variations of DMPA content and degree of neutralization. *Prog. Org. Coat.*, v. 76, n. 4, p. 609-615, 2013.

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, n. 1, p. 277–285, 2013.

CASEY, C. L.; MURRAY, C. A. HT update: spotlight on estradiol/norethindrone acetate combination therapy. *Clin. Interv. Aging*, v. 3, n. 1, p. 9-16, 2008.

CAUICH-RODRÍGUEZ, J. V.; HERNANDEZ-SÁNCHEZ, F.; CERVANTES-UC, J. M.; CHAN-CHAN, L. H. Degradation of polyurethanes for cardiovascular applications. In: PIGNATELLO, Rosario (Ed.). *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*. United Kingdom: IntechOpen, 2013. p. 51-82.

CERQUEIRA-COUTINHO, C. S.; CAMPO, V. E. B.; ROSSI, A. L.; VEIGA, V. F.; HOLANDINO, C.; FREITAS, Z. M. F.; RICCI-JUNIOR, E. MANSUR, C. R. E.; SANTOS, E. P.; SANTOS-OLIVEIRA, R. Comparing *in vivo* biodistribution with radiolabeling and Franz cell permeation assay to validate the efficacy of both methodologies in the evaluation of nanoemulsions: a safety approach. *Nanotechnol.* v. 27, n. 1, p. 1-9, 2016.

CEVC, G.; VIERL, U. Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal. *J. Control. Release*, v. 141, n. 3, p. 277-299, 2010.

CHATTOPADHYAY, D.K.; WEBSTER, D. C. Thermal stability and flame retardancy of polyurethanes – A Review. *Prog. Polym. Sci.*, v. 34, n. 10, p. 1068–1133, 2009.

CHEN, T. K.; TIEN, Y. I.; WEI, K. H. Synthesis and characterization of novel segmented polyurethane/clay nanocomposites. *Polymer*, v. 41, n. 4, p. 1345-1353, 2000.

CHEN, H. H.; THIRUMAVALAVAN, M.; LIN, F. Y.; LEE, J. F. A facile approach for achieving an effective dual sorption ability of Si/SH/S grafted sodium montmorillonite. *RSC Advances*, v. 5, n. 71, p. 57792-57803, 2015.

CHEN, G. G.; HU, Y. J.; PENG, F.; BIAN, J.; LI, M. F.; YAO, C. L.; SUN, R. C. Fabrication of strong nanocomposite films with renewable forestry waste/montmorillonite/reduction of graphene oxide for fire retardant. *Chem. Eng. J.*, v. 337, n. 1, p. 436-445, 2018.

CHOCARRO-WRONA, C.; DE VICENTE, J.; ANTICH, C.; JIMÉNEZ, G.; MARTÍNEZ-MORENO, D.; CARRILLO, E.; MONTAÑEZ, E.; GÁLVEZ-MARTÍN, P.; PERÁN, M.; LÓPEZ-RUIZ, R.; MARCHAL, J. A. Validation of the 1, 4-butanediol thermoplastic polyurethane as a novel material for 3D bioprinting applications. *Bioeng. Transl. Med.*, v. 5, n. 4, p. 10192(1-14), 2020.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; SALGADO, H. R. N.; POMBO-NASCIMENTO, E.; VENTURA, D. M. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. *Rev. Bras. Farm*, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

CHOUHAN, D.K.; PATRO, T.U.; HARIKRISHNAN, G.; KUMAR, S.; GUPTA, S.; KUMAR, G.S.; GUPTA, S.; KUMAR, G.S.; COHEN, H.; WAGNER, H. D. Graphene oxide-Laponite hybrid from highly stable aqueous dispersion. *Appl. Clay Sci.*, v. 132-133, n. 1, p. 105-113, 2016.

COSTA, P; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 13, n. 2, p. 123–133, 2001.

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 isophorone diisocyanate. *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, n. 4, 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, n. 6, p. 719–723, 2002b.

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.

COUTO, A.; FERNANDES, R.; CORDEIRO, M. N. S.; REIS, S. S.; RIBEIRO, R. T.; PESSOA, A. M. Dermic diffusion and stratum corneum: A state of the art review of mathematical models. *J. Control. Release*, v. 177, n. 1, p. 74-83, 2014.

DAN, C. H.; LEE, M. H.; KIM, Y. D.; MIN, B. H.; KIM, J. H. Effect of clay modifiers on the morphology and physical properties of thermoplastic polyurethane/clay nanocomposites. *Polymer*, v. 47, n. 19, p. 6718-6730, 2006.

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. Theory Appl.*, v. 4, n. 3, 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.; 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.

DHIMAN, S.; SINGH, T. G.; REHNI, A. K. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, v. 3, n. 5, p. 26-34, 2011.

DIMITRY, O. I.; ABDEEN, Z. I.; ISMAIL, E. A.; SAAD, A. L. G. Preparation and properties of elastomeric polyurethane/organically modified montmorillonite nanocomposites. *J. Polym. Research*, v. 17, n. 6, p. 801-813, 2010.

DIVAKARAN, S.; LOSCALZO, J. The role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 70, n. 19, p. 2393-2410, 2017.

KAMACI, U. D.; KAMACI, M. Preparation of polyvinyl alcohol, chitosan and polyurethane-based pH-sensitive and biodegradable hydrogels for controlled drug release applications. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, v. 69, n. 18, p. 1167-1177, 2020.

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.

EHRIC, J.; BECK, B.; THIEDMANN, R.; MARZIN, K.; MACGREGOR, T. Bioequivalence and adhesion evaluation of transdermal clonidine following a change in excipient supplier. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 54, n. 10, p. 816-824, 2016.

ELGINDY, N. A.; MEHANNA, M. M.; MOHYELDIN, S. M. Self-assembled nano-architecture liquid crystalline particles as a promising carrier for progesterone transdermal delivery. *Int. J. Pharm.*, v. 501, n(1-2), p. 167-179, 2016.

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, n. 36, p. 9422-9441, 2013.

FERREIRA, P.G.; NORONHA, L.; TEIXEIRA, R.; VIEIRA, I.; BORBA-SANTOS, L.P.; VIÇOSA, A.; MORAES, M.; CALIL-ELIAS, S.; FREITAS, Z.; SILVA, F.C.; ROZENTAL, S.; FUTURO, D.O.; FERREIRA, V. F. Investigation of a microemulsion containing clotrimazole and itraconazole for transdermal delivery for the treatment of *Sporotrichosis*. *J. Pharm. Sci.*, v. 109, p. 1026–1034, 2020.

FUENSANTA, M.; JOFRE-RECHE, J. A.; RODRÍGUEZ-LLANSOLA, F.; COSTA, V.; IGLESIAS, J. I.; MARTÍN-MARTÍNEZ, J. M. Structural characterization of polyurethane ureas and waterborne polyurethane urea dispersions made with mixtures of polyester polyol and polycarbonate diol. *Prog. Org. Coat.*, v. 112, n. 1, p. 141-152, 2017.

FUENSANTA, M.; KHOSHNOOD, A.; MARTÍN-MARTÍNEZ, J. M. Structure-properties relationship in waterborne poly(urethane-urea)s synthesized with dimethylolpropionic acid (DMPA) internal emulsifier added before, during and after prepolymer formation. *Polymers*, v. 12, n. 11, p. 2478(1-23), 2020.

GANSEN, P.; DITTGEN, M. Polyurethanes as self adhesive matrix for the transdermal drug delivery of testosterone. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 38, n. 5, p. 597-602, 2012.

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.

GATO, K.; FUJII, M. Y.; HISADA, H.; CARRIERE, J.; KOIDE, T.; FUKAMI, T. Molecular state evaluation of active pharmaceutical ingredients in adhesive patches for transdermal drug delivery. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, v. 58, p. 101800(1-7), 2020.

GENCTURK, A.; KAHRAMAN, E.; GÜNGÖR, S.; ÖZHAN, G.; ÖZSOY, Y.; SARAC, A. S. Polyurethane/hydroxypropyl cellulose electrospun nanofiber mats as potential transdermal drug delivery system: characterization studies and *in vitro* assays. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, v. 45, n. 3, p. 655-664, 2017.

GODIN, B.; TOUITOU, E. Transdermal skin delivery: predictions for humans from *in vivo*, *ex vivo* and animal models. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 59, n. 11, p. 1152-1161, 2007.

GORDON, J. L.; RUBINOW, D. R.; EISENLOHR-MOUL, T. A.; XIA, K.; SCHMIDT, P. J.; GIRDLER, S. S. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiat.*, v. 75, n. 2, p. 149-157, 2018.

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, n. 1, p. 67–80, 2013.

GURUNATHAN, T.; MOHANTY, S.; NAYAK, S. K. Effect of reactive organoclay on physicochemical properties of vegetable oil-based waterborne polyurethane nanocomposites. *RSC Advances*, v. 5, n. 15, p. 11524-11533, 2015.

GUSEVA, E. N.; ZUEV, V. V. Kinetics formation of nanostructure of polyurethanes in the presence of graphene. *Fuller. Nanotub. Car. N.*, v. 24, n. 7, p. 474-478, 2016.

HECK, R.; HERMANN, S.; LUNTER, D. J.; DANIELS, R. Film-forming formulations containing porous silica for the sustained delivery of actives to the skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 108, n. 1, p. 1–8, 2016.

HERNÁNDEZ-GUERRERO, O.; CAMPILLO-ILLANES, B. F.; DOMÍNGUEZ-PATIÑO, M. L.; BENAVENTE, R.; MARTÍNEZ, H.; SEDANO, A.; VILLANUEVA, H. Comparative studies of the mechanical and thermal properties of clay/copolymer nanocomposites synthesized by two in-situ methods and solution blending method. *J. Polym. Res.*, v. 27, p. 1-7, 2020.

HERRÁN, R.; MOLINARI, F. N.; BILBAO, E.; MONSALVE, L. N.; AMALVY, J. I. Fabrication of electrospun fibers from a waterborne soy-based polyurethane employing polyethylene oxide as a coformer. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 138, n. 6, p. 49815(1-11), 2021.

HILTZ, J. A. Analytical pyrolysis gas chromatography/mass spectrometry (py-GC/MS) of poly(ether urethane)s, poly(ether urea)s and poly(ether urethane-urea)s. *J. Anal. Appl. Pyrol.*, v. 113, p. 248-258, 2015.

HOU, A.; HU, L.; ZHENG, C.; XIE, K.; GAO, A. Light-controllable antibacterial composite films based on modified waterborne polyurethane. *Prog. Org. Coat.*, v. 149, n. 1, p. 105940(1-6), 2020.

HSU, S. H.; DAI, L. G.; HUNG, Y. M.; DAI, N. T. Evaluation and characterization of waterborne biodegradable polyurethane films for the prevention of tendon postoperative adhesion. *Inter. J. Nanomedicine*, v. 13, n. 1, p. 5485-5497, 2018.

HUANG, C. T.; SHRESTHA, L. K.; ARIGA, K.; HSU, S. H. A graphene–polyurethane composite hydrogel as a potential bioink for 3D bioprinting and differentiation of neural stem cells. *J. Mater. Chem. B*, v. 5, n. 44, p. 8854-8864, 2017.

HU, J.; ZHANG, F. Self-assembled fabrication and flame-retardant properties of reduced graphene oxide/waterborne polyurethane nanocomposites. *J. Therm. Anal. Calorim.*, v. 118, n. 3, p. 1561-1568, 2014.

ISFAHANI, A. P.; SADEGHI, M.; WAKIMOTO, K.; GIBBONS, A. H.; BAGHERI, R.; SIVANIAH, E.; GHALEI, B. Enhancement of CO₂ capture by polyethylene glycol-based polyurethane membranes. *J. Membrane Sci.*, v. 542, n. 1, p. 143-149, 2017.

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, n. 1, p. 1–8, 2013.

JAGANATHAN, S. K.; MANI, M. P.; PALANIAPPAN, S. K.; RATHANASAMY, R. Fabrication and characterisation of nanofibrous polyurethane scaffold incorporated with corn and neem oil using single stage electrospinning technique for bone tissue engineering applications. *J. Polym. Res.*, v. 25, n. 7, p. 146, 2018.

JAIN, S. K.; JAIN, A.; GUPTA, Y.; KHARYA, A. Design and development of a mucoadhesive buccal film bearing progesterone. *Pharmazie*, v. 63, n. 2, p. 129-135, 2008.

JASSIM, Z. E.; SULAIMAN, H. T.; JABIR, S. A. H. Transdermal drug delivery system: A review. *J. Pharm. Res.*, v. 12, n. 5, 802-807, 2018.

JAVAID, M. A.; KHERA, R. A.; ZIA, K. M.; SAITO, K.; BHATTI, I. A.; ASGHAR, M. Synthesis and characterization of chitosan modified polyurethane bio-nanocomposites with biomedical potential. *Int. J. Biol. Macromol.*, v. 115, n. 1, p. 375-384, 2018.

JENA, K. K.; CHATTOPADHYAY, D. K.; RAJU, K. V. S. N. Synthesis and characterization of hyperbranched polyurethane-urea coatings. *Eur. Polym. J.*, v. 43, n. 5, p. 1825-1837, 2007.

JING, X.; MI, H. Y.; SALICK, M. R.; CORDIE, T. M.; PENG, X. F.; TURNG, L. S. Electrospinning thermoplastic polyurethane/graphene oxide scaffolds for small diameter vascular graft applications. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 49, n. 1, p. 40-50, 2015.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian J. Pharm. Sci.*, v. 12, n. 6, 487-497, 2017.

KIEW, S. F.; KIEW, L. V.; LEE, H. B.; IMAE, T.; CHUNG, L. Y. Assessing biocompatibility of graphene oxide-based nanocarriers: A review. *J. Control. Release*, v. 226, n. 1, p. 217-228, 2016.

KIM, H.; MIURA, Y.; MACOSKO, C. W. Graphene/polyurethane nanocomposites for improved gas barrier and electrical conductivity. *Chem. Mater.*, v. 22, n. 11, p. 3441-3450, 2010.

KIM, H. M.; CHOI, G.; ELZATAHRY, A.; VINU, A.; CHOY, B. Y.; CHOY, J. H. Review of clay-drug hybrid materials for biomedical applications: administration routes. *Clays Clay Miner.*, p. 64, n. 2, p. 115-130, 2016.

KLOSE, D.; DELPLACE, C.; SIEPMANN, J. Unintended potential impact of perfect sink conditions on PLGA degradation in microparticles. *Int. J. Pharm.*, v. 404, n. 1-2, p. 75-82, 2011.

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, n. 2, p. 556-562, 2008.

KULKARNI, M. P.; VANDANA, P. B. Transdermal drug delivery: A novel approach for intended drug action. *Int. J. Adv. Res. Dev.*, v. 3, n. 3, p. 127-136, 2018.

LARRAZA, I.; ALONSO-LERMA, B.; GONZALEZ, K.; GABILONDO, N.; PEREZ-JIMENEZ, R.; CORCUERA, M. A.; ARBELAIZ, A.; ECEIZA, A. Waterborne polyurethane and graphene/graphene oxide-based nanocomposites: Reinforcement and electrical conductivity. *Express Polym. Lett.*, v. 14, n. 11, p. 1018-1033, 2020

L'HERMITE, M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric*, v. 16, n. 1, p. 44-53, 2013.

LEE, H. T.; HWANG, J. J.; LIU, H. J. Effects of ionic interactions between clay and waterborne polyurethanes on the structure and physical properties of their nanocomposite dispersions. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, v. 44, n. 19, p. 5801-5807, 2006.

LEFEBVRE, J.; GALLI, F.; BIANCHI, C. L.; PATIENCE, G. S.; BOFFITO, D. C. Experimental methods in chemical engineering: X-ray photoelectron spectroscopy-XPS. *Can. J. Chem. Eng.*, v. 97, n. 10, p. 2588-2593, 2019.

LEI, L.; XIA, Z.; ZHANG, L.; ZHANG, Y.; ZHONG, L. Preparation and properties of amino-functional reduced graphene oxide/waterborne polyurethane hybrid emulsions. *Prog. Org. Coat.*, v. 97, p. 19-27, 2016.

LI, H.; GU, X. Correlation between drug dissolution and polymer hydration: A study using texture analysis. *Int. J. Pharm.*, v. 342, n. 1-2, 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, n. 2, p. 437-443, 2008.

LI, M.; DONG, Q.; XIAO, Y.; DU, Q.; HUSELSTEIND, C.; ZHANG, T.; HE, X.; TIAN, W.; CHEN, Y. A biodegradable soy protein isolate-based waterborne polyurethane composite sponge for implantable tissue engineering. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, v. 31, n. 12, p. 1-15, 2020.

LIAO, L.; LI, X.; WANG, Y.; FU, H.; LI, Y. Effects of surface structure and morphology of nanoclays on the properties of jatropha curcas oil-based waterborne polyurethane/clay nanocomposites. *Ind. Eng. Chem. Res.*, v. 55, n. 45, p. 11689-11699, 2016.

LIU, N.; ZHAO, Y.; KANG, M.; WANG, J.; WANG, X.; FENG, Y.; LI, Q. The effects of the molecular weight and structure of polycarbonatediols on the properties of waterborne polyurethanes. *Prog. Org. Coat.*, v. 82, n. 1, p. 46-56, 2015.

LIU, C.; HUI, M.; QUAN, P.; FANG, L. Drug in adhesive patch of palonosetron: Effect of pressure sensitive adhesive on drug skin permeation and *in vitro-in vivo* correlation. *Int. J. Pharm.*, v. 511, n. 2, p. 1088-1097, 2016.

LOIOLA, L. M. D.; MÁZ, 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, n. 1, p. 618-629, 2015.

MAJI, P. K.; GUCHHAIT, P. K.; BHOWMICK, A. K. Effect of the microstructure of a hyperbranched polymer and nanoclay loading on the morphology and properties of novel polyurethane nanocomposites. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, v. 1, n. 2, p. 289-300, 2008.

MALI WAL, D.; JAIN, P.; JAIN, A.; PATIDAR, V. Determination of progesterone in capsules by high-performance liquid chromatography and UV-spectrophotometry. *J. Young Pharm.*, v. 1, n. 4, p. 371-374, 2009.

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.

MANEEWATTANAPINYO, P.; YEESAMUN, A.; WATTHANA, F.; PANRAT, K.; PICHAYAKORN, W.; SUKSAEREE, J. Transdermal patches of lidocaine/aspirin ionic liquid drug-loaded gelatin/polyvinyl alcohol composite film prepared by freeze-thawed procedure. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, v. 92, n. 2, p. 20191073(1-12), 2020.

MARQUES, R.; VAZ, F. A.; POLONINI, H. C.; DE OLIVEIRA, M. A. Optimized separation method for estriol, 17- β -estradiol and progesterone by capillary electrochromatography with monolithic column and its application to a transdermal emulsion. *J. Brazil. Chem. Soc.*, v. 26, n. 3, p. 609-618, 2015.

MASHAK, A.; MOBEDI, H.; MAHDAVI, H. A comparative study of progesterone and lidocaine hydrochloride release from poly (L-lactide) films. *Pharmaceut. Sci.*, v. 21, n. 2, p. 77-85, 2015.

MARTÍ-CENTELLES, R.; DOLZ-PÉREZ, I.; DE LA O, J.; ONTORIA-OVIEDO, I.; SEPÚLVEDA, P.; NEBOT, V. J.; VICENT, M. J.; ESCUDER, B. Two-component peptidic molecular gels for topical drug delivery of naproxen. *ACS Appl. Bio Mater.*, p. 1-10, 2021 (*In press*).

MCALLISTER, M. J.; LI, J. L.; ADAMSON, D. H.; SCHNIEPP, H. C.; ABDALA, A. A.; LIU, J.; HERRERA-ALONSO, M.; MILIUS, D. L.; CAR, R.; PRUD'HOMME, R. K.; AKSAY, I. A. Single sheet functionalized graphene by oxidation and thermal expansion of graphite. *Chem. Mater.*, v. 19, n. 18, p. 4396-4404, 2007.

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.

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, n. 12, p. 2557–2569, 2015.

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.

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. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.*, v. 276, n. 1-3, p. 95–99, 2006.

MONTEIRO, M. S. S. B.; RODRIGUES, C. L.; NETO, R. P. R.; TAVARES, M. I. B. The structure of polycaprolactone-clay nanocomposites investigated by ^1H NMR relaxometry. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, v. 12, n. 9, p. 7307-7313, 2012.

MONTEIRO, M. S.; LUNZ, J.; SEBASTIÃO, P. J.; TAVARES, M. I. B. Evaluation of nevirapine release kinetics from polycaprolactone hybrids. *Mater. Sci. Appl.*, v. 7, n. 11, p. 680-701, 2016.

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, n. 7, p. 2886-2895, 2011.

MOUSAVI, S. M.; HASHEMI, S. A.; SALAHI, S.; HOSSEINI, M.; AMANI, A. M.; BABAPOOR, A. Development of Clay Nanoparticles Toward Bio and Medical Applications. In: ZOVEIDAVIANPOOR, M. *Current Topics in the Utilization of Clay in Industrial and Medical Applications*. United Kingdom: IntechOpen, 2018. p. 167-191.

MUMTAZ, F.; ZUBER, M.; ZIA, K. M.; JAMIL, T.; HUSSAIN, R. Synthesis and properties of aqueous polyurethane dispersions: Influence of molecular weight of polyethylene glycol. *Korean J. Chem. Eng.*, v. 30, n. 12, p. 2259-2263, 2013.

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, n. 3, 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, n. 6, p. 1805–1811, 2006.

NEHDI, M. L. Clay in cement-based materials: Critical overview of state-of-the-art. *Constr. Build. Mater.*, p. 51, n. 1, p. 372-382, 2014.

NG, S. F.; ROUSE, J. J.; SANDERSON, F. D.; ECCLESTON, G. M. The relevance of polymeric synthetic membranes in topical formulation assessment and drug diffusion study. *Arch. Pharmacol Res.*, v. 35, n. 4, p. 579-593, 2012.

OCEPEK, M.; ZABRET, J.; KECELJ, J.; VENTURINI, P.; GOLOB, J. Monitoring of polyurethane dispersions after the synthesis. *Mater. Technol.*, v. 49, n. 4, p. 495-501, 2015.

OLIVEIRA, J. E.; MEDEIROS, E. S.; CARDOZO, L.; VOLL, F.; MADUREIRA, E. H.; MATTOSO, L. H. C.; ASSIS, O. B. G. Development of poly(lactic acid) nanostructured membranes for the controlled delivery of progesterone to livestock animals. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 33, n. 2, p. 844-849, 2013.

OMRANI, I.; BABANEJAD, N.; SHENDI, H. K.; NABID, M. R. Preparation and evaluation of a novel sunflower oil-based waterborne polyurethane nanoparticles for sustained delivery of hydrophobic drug. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, v. 119, n. 8, p. 1600283(1-13), 2017a.

OMRANI, I.; BABANEJAD, N.; SHENDI, H. K.; NABID, M. R. Fully glutathione degradable waterborne polyurethane nanocarriers: Preparation, redox-sensitivity, and triggered intracellular drug release. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 70, n. 1, p. 607-616, 2017b.

PANDA, S. S.; PANDA, B. P.; MOHANTY, S.; NAYAK, S. K. Synthesis and properties of castor oil-based waterborne polyurethane cloisite 30B nanocomposite coatings. *J. Coat. Technol. Res.*, v. 14, n. 2, p. 377-394, 2017.

PANT, H. R.; POKHAREL, P.; JOSHI, M. K.; ADHIKARI, S.; KIM, H. J.; PARK, C. H.; KIM, C. S. Processing and characterization of electrospun graphene oxide/polyurethane composite nanofibers for stent coating. *Chem. Eng. J.*, v. 270, n. 1, p. 336-342, 2015.

PARHI, R. Development and optimization of pluronic® F127 and HPMC based thermosensitive gel for the skin delivery of metoprolol succinate. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, v. 36, n. 1, p. 23-33, 2016.

PASTORE, M. N.; KALIA, Y. N.; HORSTMANN, M.; ROBERTS, M. S. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br. J. Pharmacol.*, v. 172, n. 9, p. 2179–2209, 2015.

PATEL, D.; CHAUDHARY, S. A.; PARMAR, B.; BHURA, N. Transdermal drug delivery system: A review. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, v. 1, n. 4, p. 66-75, 2012.

PATEL, D. K.; RANA, D.; ASWAL, V. K.; SRIVASTAVA, S.; ROY, P.; MAITI, P. Influence of graphene on self-assembly of polyurethane and evaluation of its biomedical properties. *Polymer*, 65, 183-192, 2015.

PATEL, D. K.; GUPTA, V.; DWIVEDI, A.; PANDEY, S. K.; ASWAL, V. K.; RANA, D.; MAITI, P. Superior biomaterials using diamine modified graphene grafted polyurethane. *Polymer*, v. 106, n. 1, p. 109-119, 2016.

PATEL, D. K.; MAHANTA, A. K.; MAITI, P. Polyurethane Nanocomposites of Layered Silicates. In: THOMAS, S.; HAPONIUK, J. T.; DATTA, J.; REGHUNADHAN, A. Polyurethane Polymers: Composites and nanocomposites, p. 173–189, 2017.

PATTANAYAK, A.; JANA, S. C. Synthesis of thermoplastic polyurethane nanocomposites of reactive nanoclay by bulk polymerization methods. *Polymer*, v. 46, n. 10, p. 3275–3288, 2005.

PAVLIČEVIĆ, J.; ŠPIRKOVÁ, M.; JOVIČIĆ, M.; BERA, O.; POREBA, R.; BUDINSKI-SIMENDIĆ, J. The structure and thermal properties of novel polyurethane/organoclay nanocomposites obtained by pre-polymerization. *Compos. Part B Eng.*, v. 45, n. 1, p. 232-238, 2013.

PEREIRA, G. R.; J. M. MARCHETTI; M. V. L. B. BENTLEY. A rapid method for determination of progesterone by reversed-phase liquid chromatography from aqueous media. *Anal. Lett.*, v. 33, n. 5, p. 881-889, 2000.

PINTO, F. C. H.; DA SILVA-CUNHA JÚNIOR, A.; PIANETTI, G. A.; AYRES, E.; ORÉFICE, R. L.; DA SILVA, G. R. Montmorillonite clay-based polyurethane nanocomposite as local triamcinolone acetonide delivery system. *J. Nanomater.*, v. 2011, n. 15, p. 01-11, 2011.

PRIYADARSINI, S.; MOHANTY, S.; MUKHERJEE, S.; BASU, S.; MISHRA, M. Graphene and graphene oxide as nanomaterials for medicine and biology application. *J. Nanostructure Chem.*, v. 8, n. 2, p. 123–137, 2018.

QUINTÃO, W. D. S. C.; MATOS, B. N.; REIS, T. A.; BARRETO, L. C. D. S.; GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M. Influence of monoolein on progesterone transdermal delivery. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 51, n. 4, p. 923-929, 2015.

RAFIEMANZELAT, F.; ADLI, V.; MALLAKPOUR, S. Effective preparation of clay/waterborne azo-containing polyurethane nanocomposite dispersions incorporated anionic groups in the chain termini. *Des. Monomers Polym.*, v. 18, n. 4, p. 303-314, 2015.

RAHMAN, M. M. Stability and properties of waterborne polyurethane/clay nanocomposite dispersions. *J. Coat. Technol. Res.*, v. 14, n. 6, p. 1357-1368, 2017.

RATA, D. M.; CADINOIU, A. N.; ATANASE, L. I.; POPA, M.; MIHAI, C. T.; SOLCAN, C.; OCHIUZ, L.; VOCHITA, G. Topical formulations containing aptamer-functionalized nanocapsules loaded with 5-fluorouracil - An innovative concept for the skin cancer therapy. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 119, p. 111591(1-12), 2021.

REIS, R. A.; PEREIRA, J. H. C.; CAMPOS, A. C. C.; BARBOZA, E. M.; DELPECH, M. C.; CESAR, D. V.; DAHMOUCHE, K.; BANDEIRA, C. F. Waterborne poly(urethane-urea) gas permeation membranes for CO₂/CH₄ separation. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 135, n. 11, p. 46003(1-13), 2017.

RODRIGUES, E. J. D. R.; NASCIMENTO, S. A.; TAVARES, M. I.; MERAT, P. P. On the influence of processing parameters on the molecular dynamics of melt intercalated polycarbonate-clay nanocomposites. *Polímeros*, v. 22, n. 5, p. 436-439, 2012.

ROMANI, E. C.; NARDECCHIA, S.; VILANI, C.; QI, S.; DONG, H.; FREIRE JR, F. L. Synthesis and characterization of polyurethane/reduced graphene oxide composite deposited on steel. *J. Coat. Technol. Res.*, v. 15, n. 6, p. 1371-1377, 2018.

ROMERO, A. I.; BERMUDEZ, J. M.; VILLEGAS, M.; ASHUR, M. F. D.; PARENTIS, M. L.; GONZO, E. E. Modeling of progesterone release from poly (3-Hydroxybutyrate)(PHB) membranes. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v. 17, n. 4, p. 898-906, 2016.

ROWLEY-NEALE, S. J.; RANDVIIR, E. P.; DENA, A. S. A.; BANKS, C. E. An overview of recent applications of reduced graphene oxide as a basis of electroanalytical sensing platforms. *Appl. Mater. Today*, v. 10, n. 1, p. 218-226, 2018.

RUAN, X.; MUECK, A. O. Systemic progesterone therapy—Oral, vaginal, injections and even transdermal?. *Maturitas*, v. 79, n. 3, p. 248-255, 2014.

RUSSO, P.; ACIERNO, D.; CAPEZZUTO, F.; BUONOCORE, G. G.; DI-MAIO L.; LAVORGNA, M. Thermoplastic polyurethane/graphene nanocomposites: The effect of graphene oxide on physical properties. *AIP Conf. Proc.*, v. 1695, n. 1, p. 020030(1-5), 2015.

SAHOO, G.; SARKAR, N.; SWAIN, S.K. The effect of reduced graphene oxide intercalated hybrid organoclay on the dielectric properties of polyvinylidene fluoride nanocomposite films. *Appl. Clay Sci.* v. 162, n. 1, p. 69-82, 2018.

SALEEM, H.; HANEEF, M.; ABBASI, H. Y. Synthesis route of reduced graphene oxide via thermal reduction of chemically exfoliated graphene oxide. *Mater. Chem. Phys.*, v. 204, n. 1, p. 1-7, 2018.

SALEHI, S.; BODDOHI, S. New formulation and approach for mucoadhesivebuccal film of rizatriptan benzoate. *Prog. Biomater.*, v. 6, n. 4, p. 175-187, 2017.

SANG, L.; HAO, W.; ZHAO, Y.; YAO, L.; CUI, P. Highly aligned graphene oxide/waterborne polyurethane fabricated by in-situ polymerization at low temperature. *e-Polymers*, v. 18, n. 1, p. 75-84, 2018.

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, n. 1, p. 184–192, 2016.

SCHUG, S. A.; TING, S. Fentanyl formulations in the management of pain: an update. *Drugs*, v. 77, n. 7, p. 747-763, 2017.

SHARMA, A.; PURI, V.; KUMAR, P.; SINGH, I. Rifampicin-loaded alginate-gelatin fibers incorporated within transdermal films as a fiber-in-film system for wound healing applications. *Membranes*, v. 11, n. 1, p. 7(1-16), 2021.

SHENDE, P.; VAIDYA, J.; GAUD, R. S. Pharmacotherapeutic approaches for transportation of anticancer agents via skin. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, v. 46, n. 1, p. 1-11, 2018.

SHENG, D.; TAN, J.; LIU, X.; WANG, P.; YANG Y. Effect of organoclay with various organic modifiers on the morphological, mechanical, and gas barrier properties of thermoplastic polyurethane/organoclay nanocomposites. *J. Mater. Sci.*, v. 46, n. 20, p. 6508–6517, 2011.

SHOAIB, M.; BAHADUR, A.; IQBAL, S.; RAHMAN, M. S. U.; AHMED, S.; SHABIR, G.; JAVAID, M. A. Relationship of hard segment concentration in polyurethane-urea elastomers with mechanical, thermal and drug release properties. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.*, v. 37, n. 1, p. 88-96, 2017.

SHOAIB, M.; BAHADUR, A.; SAEED, A.; RAHMAN, M. S.; NASEER, M. M. Biocompatible, pH-responsive, and biodegradable polyurethanes as smart anti-cancer drug delivery carriers. *React. Funct. Polym.*, v. 127, n. 1, p. 153-160, 2018.

SIEPMANN, J.; GOPFERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 48, n. 2-3, p. 229-247, 2001.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release*, v. 161, n. 2, p. 351-362, 2012.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. *Int. J. Pharm.*, v. 453, n. 1, 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, n. 2, 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, n. 5, 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, n. 4, 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, n. 2, 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 polyurethane nanocomposite as substrate for retinalpigmentepithelialcellgrowth. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, v. 24, n. 5, p. 1309-1317, 2013.

SILVA, P. S. R. C.; MENEZES, L. R.; TAVARES, M. I. B. The influence of organo-clay ratio in the HIPS-OMMT nanocomposites analyzed by proton spin-lattice and spin-spin relaxation times. *Mater. Sci. Appl.*, v. 7, n. 3, p. 150-158, 2016.

SO, J.; AHN, J.; LEE, T. H.; PARK, K. H.; PAIK, M. K.; JEONG, M. CHO, M. H.; JEONG, S. H. Comparison of international guidelines of dermal absorption tests used in pesticides exposure assessment for operators. *Toxicol. Res.*, v. 30, n. 4, p. 251-260, 2014.

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.

SOLANKI, A.; THAKORE, S. Recent studies in polyurethane-based drug delivery systems. In: NAYAK, S. K.; MOHANTY, S.; UNNIKRIISHNAN, L. Trends and Applications in Advanced Polymeric Materials. Wiley-Scrivener, p. 219-240, 2017.

SONG, H.; WANG, M.; WANG, Y.; ZHANG, Y.; UMAR, A.; GUO, Z. Waterborne polyurethane/graphene oxide nanocomposites with enhanced properties. *Sci. Adv. Mater.*, v. 9, n. 11, p. 1895-1904, 2017.

ŠPÍRKOVÁ, M.; HODAN, J.; KONEFAŁ, R.; MACHOVÁ, L.; NĚMEČEK, P.; PARUZEL, A. The influence of nanofiller shape and nature on the functional properties of waterborne poly(urethane-urea) nanocomposite films. *Polymers*, v. 12, n. 9, p. 2001(1-18), 2020.

STRANKOWSKI, M.; WLODARCZYK, D.; PISZCZYK, L.; STRANKOWSKA, J. Polyurethane nanocomposites containing reduced graphene oxide, FTIR, raman, and XRD studies. *J. Spectrosc.*, v. 2016, n. 1, p. 1-6, 2016.

SUKSAEREE, J.; KARNSOPA, P.; WANNAPHRUEK, N.; PRASOMKI, J.; PANRAT, K.; PICHAYAKORN, W. Transdermal delivery of nicotine using pectin isolated from durian fruit-hulls-based polymer blends as a matrix layer. *J. Polym. Environ.*, v. 26, n. 8, p. 3216-3225, 2018.

SUN, C.; NIU, Y.; TONG, F.; MAO, C.; HUANG, X.; ZHAO, B.; SHEN, J. Preparation of novel electrochemical glucose biosensors for whole blood based on antibiofouling polyurethane-heparin nanoparticles. *Electrochim. Acta*, v. 97, n. 1, p. 349-356, 2013.

TAHERI, S.; SADEGHI, G. M. M. Microstructure–property relationships of organo-montmorillonite/polyurethane nanocomposites: Influence of hard segment content. *Appl. Clay Sci.*, v. 114, n. 1, p. 430-439, 2015.

TAVANIOTOU, A.; SMITZ, J.; BOURGAIN, C.; DEVROEY, P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum. Reprod. Update*, v. 6, n. 2, p. 139-148, 2000.

TIEN, Y. I.; WEI, K. H. Hydrogen bonding and mechanical properties in segmented montmorillonite/polyurethane nanocomposites of different hard segment ratios. *Polymer*, v. 42, n. 7, p. 3213-3221, 2001.

TRINH, N. H.; JAAFAR, M.; VIET, C. X.; ZUBIR, S. A. Palm kernel oil polyol based shape memory polyurethane: effect of polycaprolactone and polyethylene glycol as soft segment. *Mater. Res. Express.*, v. 7, n. 2, p. 025704(1-17), 2020.

UEDA, C. T.; SHAH V. P.; DERDZINSKI K.; EWING G.; FLYNN G.; MAIBACH H.; MARQUES M.; RYTTING H.; SHAW S.; THAKKER K. D.; YACOBI, A. Topical and transdermal drug products. *Pharmacop. Forum.*, v. 35, n. 3, p. 750-764, 2009.

UNFER, V.; CASINI, M. L.; MARELLI, G.; COSTABILE, L.; GERLI, S.; DI RENZO, G. C. Different routes of progesterone administration and polycystic ovary syndrome: A review of the literature. *Gynecol. Endocrinol.*, v. 21, n. 2, p. 119-127, 2005.

VALENTA, C.; WALZER, A.; CLAUSEN, A. E.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Thiolated polymers: development and evaluation of transdermal delivery systems for progesterone. *Pharm. Res.*, v. 18, n. 2, p. 211-216, 2001a.

VALENTA, C.; DABIC, T. Effect of urea and pantothenol on the permeation of progesterone through excised rat skin from polymer matrix systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 27, p. 57–62, 2001b.

VERMA, G.; KAUSHIK, A.; GHOSH, A. K. Comparative assessment of nano-morphology and properties of spray coated clear polyurethane coatings reinforced with different organoclays. *Prog. Org. Coat.*, v. 76, n. 7-8, p. 1046-1056, 2013.

VERMISOGLOU, E. C.; GIANNAKOPOULOU, T.; TODOROVA, N.; VAIMAKIS, T.; BOUKOS, N.; PETRIDIS, D.; TRAPALIS, C. 2-Dimensional clay/reduced graphene oxide ordered heterostructures dispersible in water via a one-step hydrothermal route. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, v. 18, n. 7, p. 4684-4691, 2018.

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.

VIEIRA, I. R. S.; MIRANDA, G. S.; RICCI-JUNIOR, E.; DELPECH, M. C. Waterborne poly(urethane-urea)s films as a sustained release system for ketoconazole. *e-Polymers*, v. 19, n. 1, p. 168-180, 2019.

VIEIRA, I. R. S.; COSTA, L. F. O.; MIRANDA, G. S.; NARDECCHIA, S.; MONTEIRO, M. S. S. B.; RICCI-JÚNIOR, E.; DELPECH, M. C. Waterborne poly(urethane-urea)s nanocomposites reinforced with clay, reduced graphene oxide and respective hybrids: synthesis, stability and structural characterization. *J. Polym. Environ.*, v. 28, p. 74-90, 2020a.

VIEIRA, I. R. S.; COSTA, L. F. O.; MIRANDA, G. S.; SILVA, A. A.; NARDECCHIA, S.; MONTEIRO, M. S. S. B.; DE FREITAS, Z.; DELPECH, M. C.; RICCI-JÚNIOR, E. Transdermal progesterone delivery study from waterborne poly(urethane-urea)s nanocomposites films based on montmorillonite clay and reduced graphene oxide. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, v. 60, p. 101873(1-10), 2020b.

WAN, T.; CHEN, D. Mechanical enhancement of self-healing waterborne polyurethane by graphene oxide. *Prog. Org. Coat.*, v. 121, n. 1, p. 73-79, 2018.

WANG, S.; LI, S.; HOU, C.; MA, G.; WANG, H.; WU, J.; HAO, X.; ZHANG, H. Functionalization of multiwalled carbon nanotubes by amidation and Michael addition reactions and the effect of the functional chains on the properties of waterborne polyurethane composites. *J. Appl. Polym. Sci.*, v. 135, n. 42, p. 46757, 2018a.

WANG, F.; WANG, M.; SHAO, Z. Dispersion of reduced graphene oxide with montmorillonite for enhancing dielectric properties and thermal stability of cyanoethyl cellulose nanocomposites. *Cellulose*, v. 25, n. 12, p. 7143-7152, 2018b.

WEN, C. H.; HSU, S. C.; HSU, S. H.; CHANG, S. W. Molecular structures and mechanisms of waterborne biodegradable polyurethane nanoparticles. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, v. 17, n. 1, p. 110-117, 2019.

WISHART, D. S.; KNOX, C.; GUO, A. C.; SHRIVASTAVA, S.; HASSANALI, M.; STOTHARD, P.; CHANG, Z.; WOOLSEY, J. Drugbank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. *Nucleic Acids Res.*, v. 34, n. 1, p. D668-D672.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. 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. 2011.

WU, S.; SHI, T.; ZHANG, L. Preparation and properties of amine-functionalized reduced graphene oxide/waterborne polyurethane nanocomposites. *High Perform. Polym.*, v. 28, n. 4, p. 453-465, 2016.

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.

YANG, J. H.; LEE, J. H.; RYU, H. J.; ELZATAHRY, A. A.; ALOTHMAN, Z. A.; CHOY, J. H. Drug-clay nanohybrids as sustained delivery systems. *Appl. Clay Sci.*, v. 130, n. 1, p. 20-32, 2016.

YANG, R.; WEI, T.; GOLDBERG, H.; WANG, W.; CULLION, K.; KOHANE, D. S. Getting drugs across biological barriers. *Adv. Mater.*, v. 29, n. 37, p. 1606596(1-25), 2017.

YIN, H.; DU, B.; CHEN, Y.; SONG, N.; LI, Z.; LI, J.; LUO, F.; TAN, H. Dual-encapsulated biodegradable 3D scaffold from liposome and waterborne polyurethane for local drug control release in breast cancer therapy. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, v. 31, n. 17, p. 1-18, 2020.

YOUSEFI, N.; GUDARZI, M. M.; ZHENG, Q.; LIN, X.; SHEN, X.; JIA, J.; SHARIF, F.; KIM, J. K. Highly aligned, ultralarge-size reduced graphene oxide/polyurethane nanocomposites: mechanical properties and moisture permeability. *Compos. Part A Appl. Sci.*, v. 49, n. 1, p. 42-50, 2013.

YOUSUF, M.; AHMAD, M.; NAEEM, M.; KHAN, M. K.; KHAN, B. A. Development and in vitro evaluation of polymeric responsive release matrix type transdermal patches of two anti-asthmatic drugs. *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.*, p. 1-10, 2020.

ZADEH, Z. E.; SOLOUK, A.; SHAFIEIAN, M.; NAZARPAK, M. H. Electrospun polyurethane/carbon nanotube composites with different amounts of carbon nanotubes and almost the same fiber diameter for biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C*, v. 118, p. 111403, 2021.

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, n. 1, p. 54-64, 2014.

ZHANG, F.; WEI, X. Study of ionic/nonionic polyurethane dispersions with high solid content and low viscosity using a complex hydrophilic chain-extending agent. *J. Coat. Technol. Res.*, v. 15, n. 1, p. 141-148, 2018.

ZHANG, Y.; HE, X.; DING, M.; HE, W.; LI, J.; LI, J.; TAN, H. Antibacterial and biocompatible cross-linked waterborne polyurethanes containing gemini quaternary ammonium salts. *Biomacromolecules*, v. 19, n. 2, p. 279-287, 2018a.

ZHANG, S.; ZHANG, D.; LI, Z.; YANG, Y.; SUN, M.; KONG, Z.; WANG, Y.; BAI, H.; DONG, W. Polydopamine functional reduced graphene oxide for enhanced mechanical and electrical properties of waterborne polyurethane nanocomposites. *J. Coat. Technol. Res.* v. 15, n. 6, p. 1333-1341, 2018b.

ZHAO, C.; QUAN, P.; LIU, C.; LI, Q.; FANG, L. Effect of isopropyl myristate on the viscoelasticity and drug release of a drug-in-adhesive transdermal patch containing blonanserin. *Acta Pharm. Sin. B*, v. 6, n. 6, p. 623-628, 2016.

APÊNDICE A – Principais bandas de absorção FTIR dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 7, carregados ou não com P4

Tabela 15 – Bandas de absorção FTIR obtidas após deconvolução espectral dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 7, carregados ou não com P4

Amostras	Bandas* (cm ⁻¹) dos filmes da série 7					
	Amina (uretânica e ureica)		Amida I (uretânica)		Amida I (ureica)	
	N-H	N-H	C=O	C=O	C=O	C=O
	livre	ligada	livre	ligada	livre	ligada
S7	3525	3324	1724	1704	1658	1634
S7/P4	3522	3321	1723	1703	1661	1634
S7/MMT	3527	3332	1730	1710	1669	1639
S7/MMT/P4	3525	3319	1724	1701	1660	1632
S7/rGO	3529	3330	1729	1708	1667	1641
S7/rGO/P4	3528	3326	1725	1706	1661	1635
S7/MMT/rGO	3533	3332	1731	1710	1671	1642
S7/MMT/rGO/P4	3529	3327	1723	1704	1659	1633

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona. *N-H livre de ligações de hidrogênio; N-H em ligações de hidrogênio; C=O livre de ligações de hidrogênio; C=O em ligações de hidrogênio.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE B – Principais bandas de absorção FTIR dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 38, carregados ou não com P4

Tabela 16 – Bandas de absorção FTIR obtidas após deconvolução espectral dos grupamentos N-H e C=O (uretânica e ureica) para os filmes WPUU e NWPUU da série 38, carregados ou não com P4

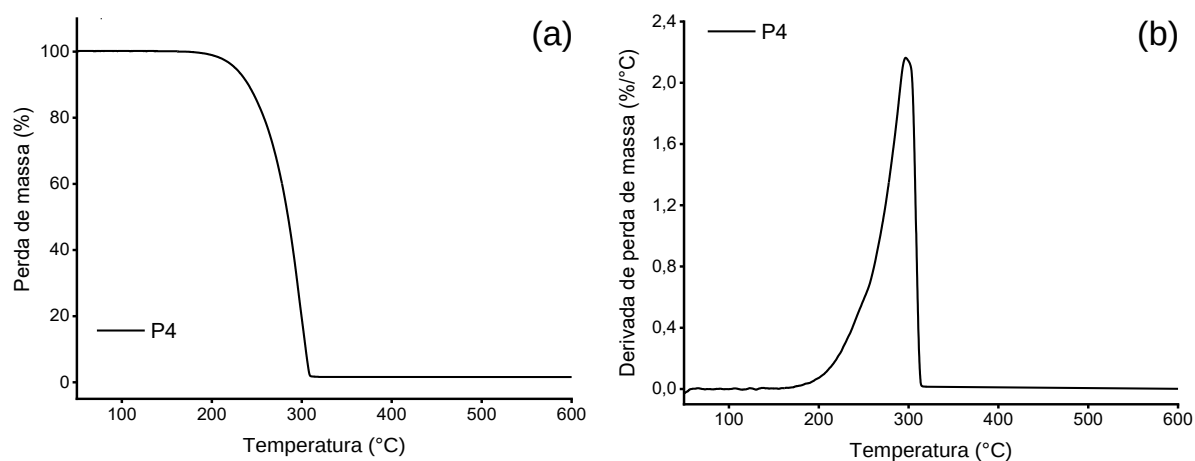
Amostras	Bandas* (cm ⁻¹) dos filmes da série 38					
	Amina (uretânica e ureica)		Amida I (uretânica)		Amida I (ureica)	
	N-H	N-H	C=O	C=O	C=O	C=O
	livre	ligada	livre	ligada	livre	ligada
S38	3536	3334	1729	1711	1663	1638
S38/P4	3534	3332	1726	1708	1661	1636
S38/MMT	3538	3336	1734	1714	1669	1641
S38/MMT/P4	3513	3334	1724	1710	1662	1634
S38/rGO	3540	3342	1732	1714	1670	1641
S38/rGO/P4	3512	3330	1724	1709	1661	1633
S38/MMT/rGO	3542	3343	1735	1715	1671	1642
S38/MMT/rGO/P4	3513	3330	1723	1710	1661	1634

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona. *N-H livre de ligações de hidrogênio; N-H em ligações de hidrogênio; C=O livre de ligações de hidrogênio; C=O em ligações de hidrogênio.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE C – Curvas de TG e DTG de P4 e filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4

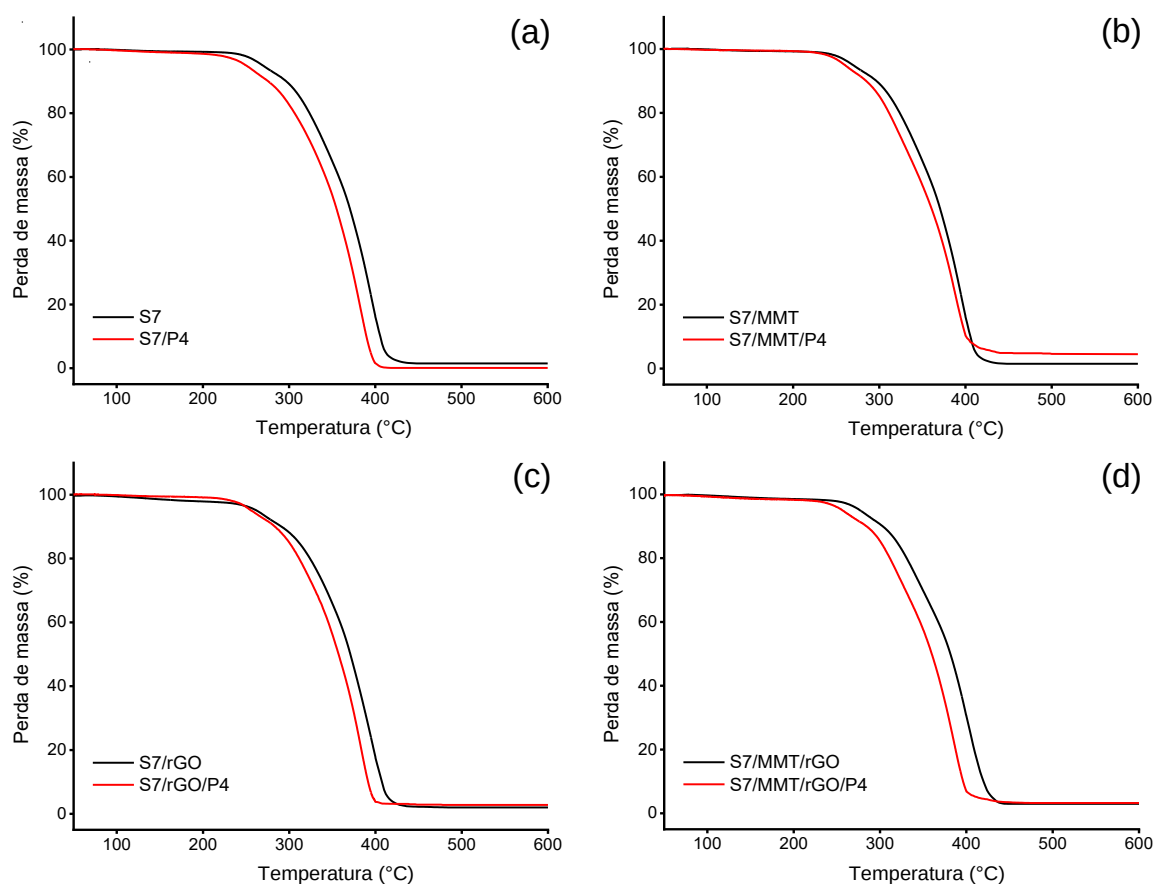
Figura 49 – Curvas de TG e de DTG de P4



Legenda: (a) – curva de TG; (b) – curva de DTG. P4 = progesterona.
Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE C – Curvas de TG e DTG de P4 e filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4 (continuação)

Figura 50 – Curvas de TG dos filmes da série 7 contendo ou não P4

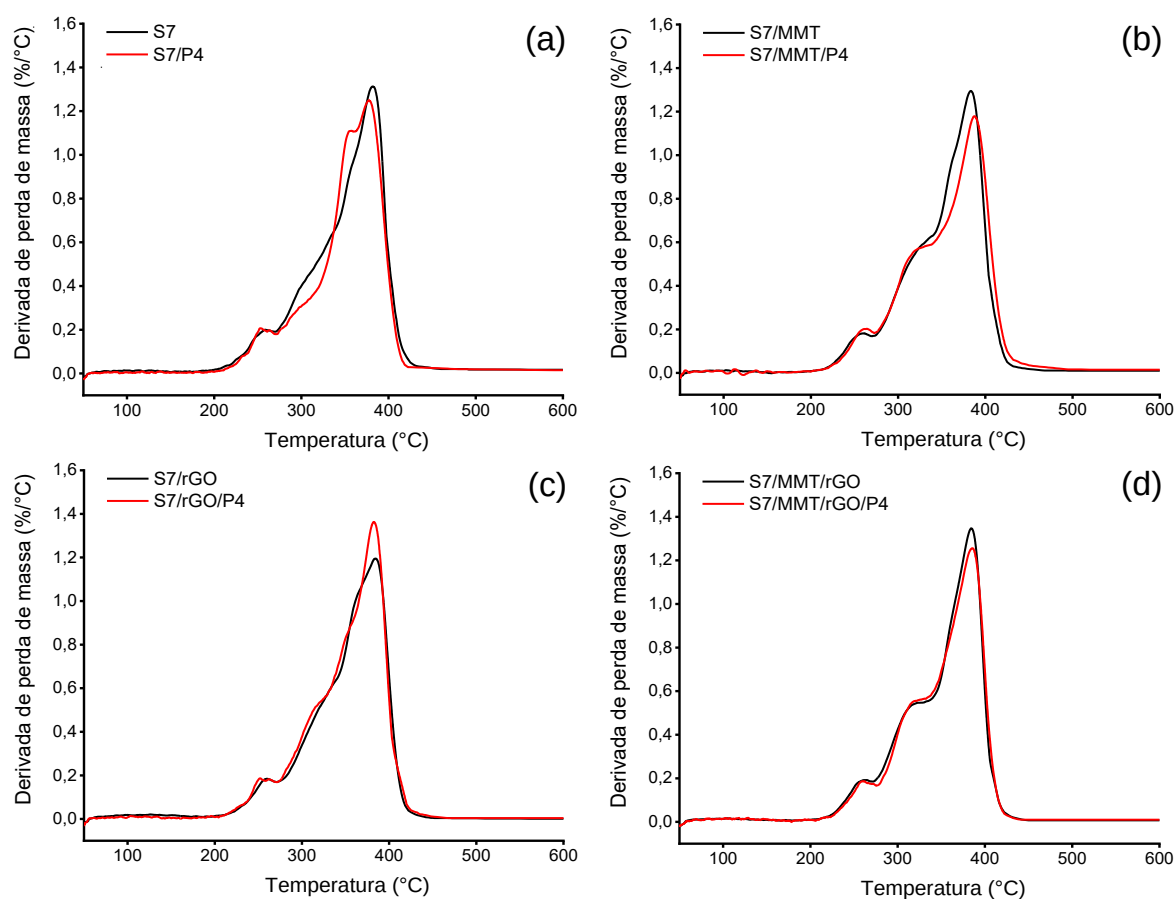


Legenda: Curvas de TG dos filmes de WPUU e NWPUU contendo ou não P4: (a) – S7 e S7/P4; (b) – S7/MMT e S7/MMT/P4; (c) – S7/rGO e S7/rGO/P4; (d) – S7/MMT/rGO e S7/MMT/rGO/P4. MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido; e P4= progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE C – Curvas de TG e DTG de P4 e filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4 (continuação)

Figura 51 – Curvas de DTG dos filmes da série 7 contendo ou não P4

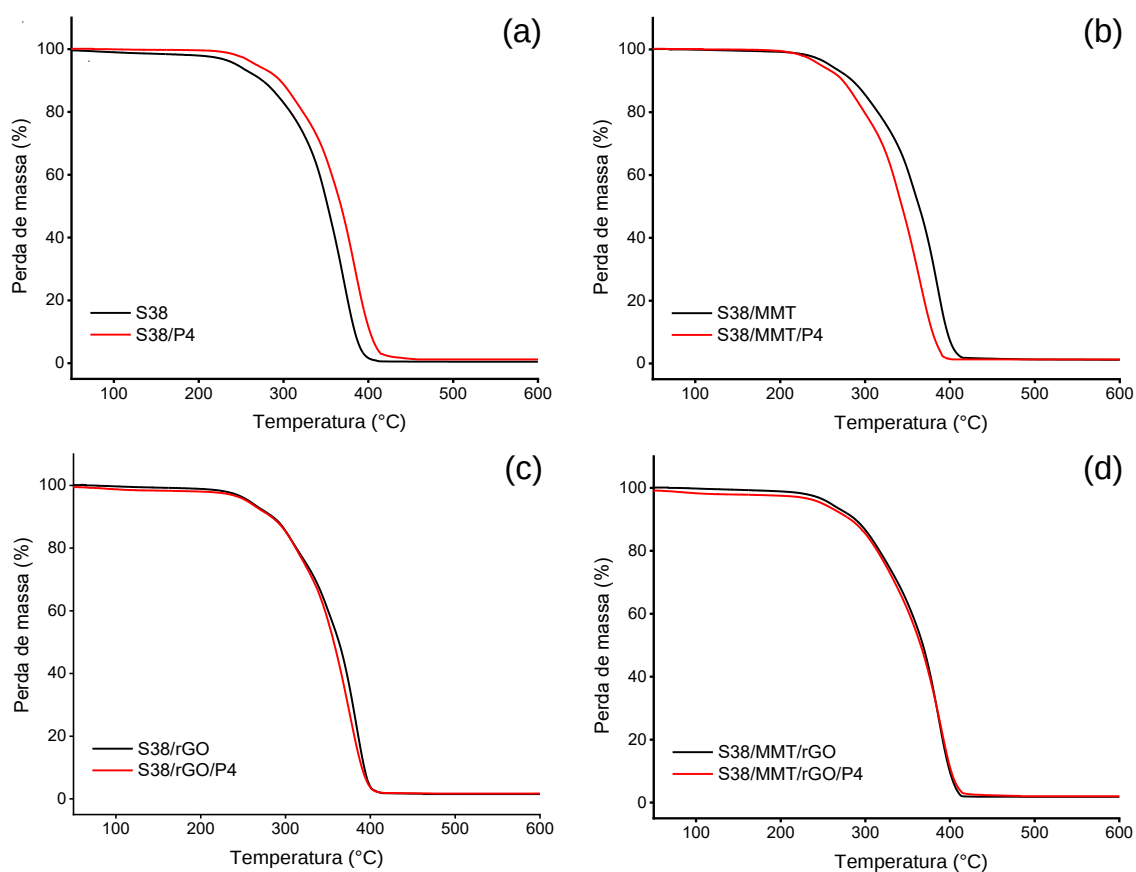


Legenda: Curvas de DTG dos filmes de WPUU e NWPUU contendo ou não P4: (a) – S7 e S7/P4; (b) – S7/MMT e S7/MMT/P4; (c) – S7/rGO e S7/rGO/P4; (d) – S7/MMT/rGO e S7/MMT/rGO/P4. MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido; e P4= progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE C – Curvas de TG e DTG de P4 e filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4 (continuação)

Figura 52 – Curvas de TG dos filmes da série 38 contendo ou não P4

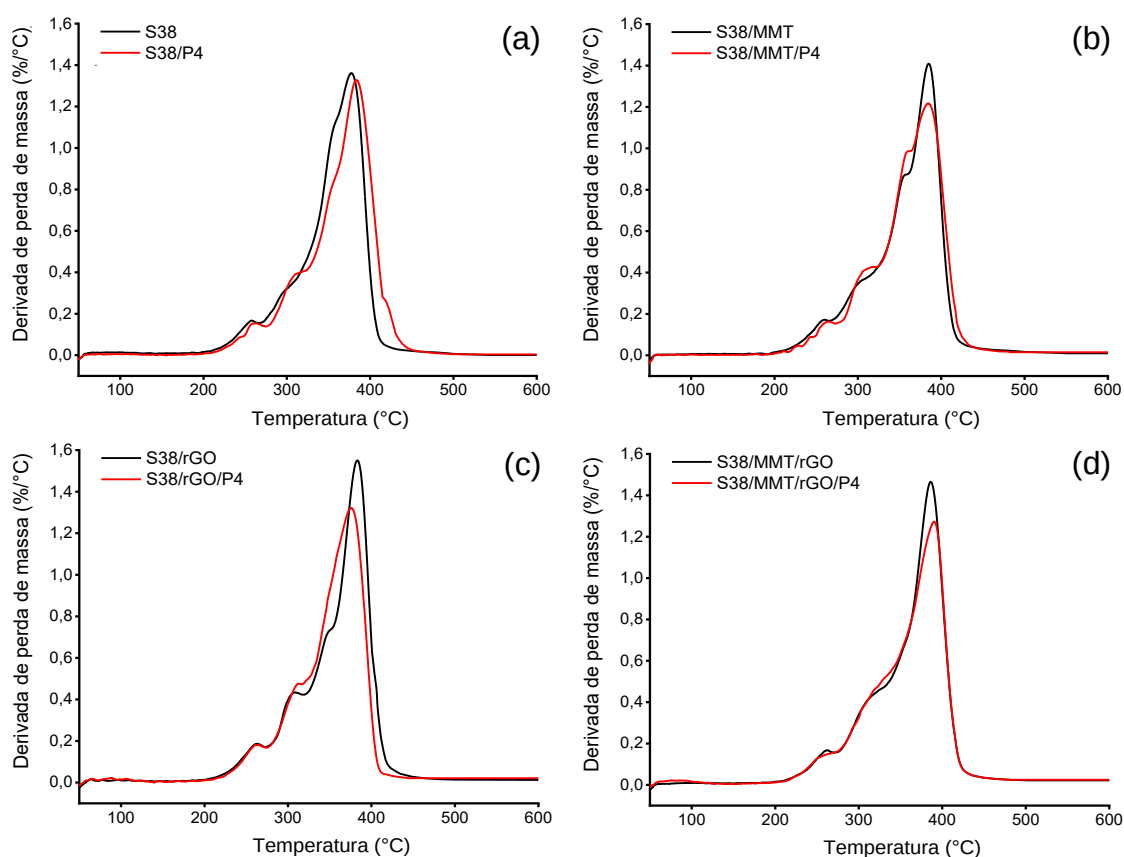


Legenda: Curvas de TG dos filmes de WPUU e NWPUU contendo ou não P4: (a) – S38 e S38/P4; (b) – S38/MMT e S38/MMT/P4; (c) – S38/rGO e S38/rGO/P4; (d) – S38/MMT/rGO e S38/MMT/rGO/P4. MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido; e P4= progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE C – Curvas de TG e DTG de P4 e filmes WPUU e NWPUU carregados ou não com P4 (conclusão)

Figura 53 – Curvas de DTG dos filmes da série 38 contendo ou não P4



Legenda: Curvas de DTG dos filmes de WPUU e NWPUU contendo ou não P4: (a) – S38 e S38/P4; (b) – S38/MMT e S38/MMT/P4; (c) – S38/rGO e S38/rGO/P4; e (d) – S38/MMT/rGO e S38/MMT/rGO/P4. MMT= montmorilonita; rGO= óxido de grafeno reduzido; e P4= progesterona.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE D – Percentual cumulativo de liberação *in vitro* de P4 através de membrana sintética

Tabela 20 – Percentual cumulativo de P4 liberada a partir dos filmes de WPUU e NWPUU (série 7) em membrana sintética

Tempo (h)	% liberação cumulativa $\pm$ SD			
	S7/P4	S7/MMT/P4	S7/rGO/P4	S7/MMT/rGO/P4
0	0	0	0	0
1	11,12 $\pm$ 0,10	8,72 $\pm$ 0,91	7,98 $\pm$ 1,04	5,24 $\pm$ 0,92
2	28,54 $\pm$ 0,59	20,70 $\pm$ 2,33	18,03 $\pm$ 2,31	13,12 $\pm$ 2,59
3	49,08 $\pm$ 1,55	34,12 $\pm$ 2,35	30,50 $\pm$ 4,89	22,72 $\pm$ 3,78
4	67,91 $\pm$ 0,76	46,45 $\pm$ 1,47	48,71 $\pm$ 3,32	31,38 $\pm$ 3,14
6	83,64 $\pm$ 2,49	61,05 $\pm$ 2,14	64,33 $\pm$ 3,98	39,01 $\pm$ 3,03
12	98,01 $\pm$ 2,69	74,76 $\pm$ 3,07	85,03 $\pm$ 2,79	46,13 $\pm$ 3,51
24	99,66 $\pm$ 0,61	78,46 $\pm$ 3,93	88,40 $\pm$ 3,03	53,09 $\pm$ 3,85

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona; SD = desvio padrão.

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 21 – Percentual cumulativo de P4 liberada a partir dos filmes de WPUU e NWPUU (série 38) em membrana sintética

Tempo (h)	% liberação cumulativa $\pm$ SD			
	S38/P4	S38/MMT/P4	S38/rGO/P4	S38/MMT/rGO/P4
0	0	0	0	0
1	10,39 $\pm$ 0,14	7,09 $\pm$ 1,05	8,75 $\pm$ 1,02	6,53 $\pm$ 1,46
2	24,79 $\pm$ 0,25	14,69 $\pm$ 1,11	23,44 $\pm$ 2,73	12,55 $\pm$ 1,80
3	41,71 $\pm$ 0,63	24,44 $\pm$ 1,24	40,83 $\pm$ 0,77	19,09 $\pm$ 2,23
4	58,34 $\pm$ 3,76	34,67 $\pm$ 1,42	58,21 $\pm$ 3,56	26,33 $\pm$ 2,46
6	75,01 $\pm$ 3,28	45,96 $\pm$ 1,45	69,50 $\pm$ 4,97	34,38 $\pm$ 2,61
12	88,23 $\pm$ 3,21	57,94 $\pm$ 2,15	78,45 $\pm$ 4,07	42,88 $\pm$ 2,71
24	98,58 $\pm$ 1,09	69,06 $\pm$ 3,03	84,68 $\pm$ 4,46	51,63 $\pm$ 2,78

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona; SD = desvio padrão.

Fonte: O autor, 2021.

APÊNDICE E – Quantidade cumulativa de P4 permeada através de membrana biológica

Tabela 23 – Quantidade cumulativa de P4 permeada através de pele suína a partir de filmes de WPUU e NWPUU (série 7)

Tempo (h)	Quantidade cumulativa de P4 ($\mu\text{g.cm}^{-2}$) permeada $\pm$ SD			
	S7/P4	S7/MMT/P4	S7/rGO/P4	S7/MMT/rGO/P4
0	0	0	0	0
1	24,85 $\pm$ 8,45	9,55 $\pm$ 4,25	6,99 $\pm$ 3,04	4,38 $\pm$ 0,92
2	52,64 $\pm$ 11,97	21,18 $\pm$ 11,72	21,63 $\pm$ 10,71	11,13 $\pm$ 3,59
3	85,08 $\pm$ 10,21	43,76 $\pm$ 13,13	38,67 $\pm$ 11,13	18,48 $\pm$ 7,78
4	138,23 $\pm$ 12,07	71,91 $\pm$ 11,25	54,46 $\pm$ 12,25	28,87 $\pm$ 7,14
5	197,08 $\pm$ 12,09	114,57 $\pm$ 13,85	79,79 $\pm$ 12,85	44,85 $\pm$ 8,03
6	265,81 $\pm$ 11,07	154,99 $\pm$ 12,77	114,12 $\pm$ 13,77	64,37 $\pm$ 9,51
7	321,59 $\pm$ 11,47	200,71 $\pm$ 15,85	157,66 $\pm$ 15,84	94,03 $\pm$ 10,85
8	365,95 $\pm$ 15,35	232,78 $\pm$ 14,21	184,25 $\pm$ 16,21	115,48 $\pm$ 11,25

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona; SD = desvio padrão.

Fonte: O autor, 2021.

Tabela 24 – Quantidade cumulativa de P4 permeada através da pele de orelha suína a partir de filmes de WPUU e NWPUU

Tempo (h)	Quantidade cumulativa de P4 ($\mu\text{g.cm}^{-2}$) permeada $\pm$ SD			
	S38/P4	S38/MMT/P4	S38/rGO/P4	S38/MMT/rGO/P4
0	0	0	0	0
1	28,24 $\pm$ 9,97	8,11 $\pm$ 2,43	7,97 $\pm$ 4,51	5,43 $\pm$ 2,29
2	61,12 $\pm$ 13,87	25,14 $\pm$ 11,73	17,04 $\pm$ 8,98	13,25 $\pm$ 3,41
3	105,31 $\pm$ 15,65	46,63 $\pm$ 13,14	34,64 $\pm$ 10,35	22,36 $\pm$ 7,36
4	158,52 $\pm$ 18,41	78,08 $\pm$ 17,52	56,08 $\pm$ 14,42	35,42 $\pm$ 7,74
5	228,42 $\pm$ 18,32	125,82 $\pm$ 13,84	98,35 $\pm$ 13,08	54,35 $\pm$ 8,25
6	290,35 $\pm$ 15,64	170,41 $\pm$ 12,92	140,64 $\pm$ 12,93	78,16 $\pm$ 9,64
7	341,65 $\pm$ 11,78	225,70 $\pm$ 15,20	187,98 $\pm$ 15,46	108,46 $\pm$ 10,41
8	385,24 $\pm$ 14,34	275,77 $\pm$ 14,21	225,45 $\pm$ 14,70	144,43 $\pm$ 11,06

S7 = Série 7; S38 = Série 38; MMT = montmorilonita; rGO = óxido de grafeno reduzido; P4 = progesterona; SD = desvio padrão. Fonte: O autor, 2021.