



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



**Preparação e caracterização de blendas formadas por goma
xantana e poli (álcool vinílico) para aplicação na área de
liberação controlada de fármacos**

Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva

João Pessoa – Paraíba

2014

Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva

Preparação e caracterização de blendas formadas por goma xantana e poli (álcool vinílico) para aplicação na área de liberação controlada de fármacos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof. MSc. Pablo Queiroz Lopes.

João Pessoa- Paraíba
2014

S586p Silva, Ingrid Dantas Vasconcelos da.

Preparação e caracterização de blendas formadas por goma xantana e poli (álcool vinílico) para aplicação na área de liberação controlada de fármacos / Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva. - - João Pessoa: [s.n.], 2014.

65 f.: il. -

Orientadora: Pablo Queiroz Lopes.

Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Liberação controlada de fármacos. 2. Goma xantana. 3. Poli (álcool vinílico).
4. Agente reticulante.

BS/CCS/UFPB

CDU: 615.014.2(043.2)

Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva

Preparação e caracterização de blendas formadas por goma xantana e poli (álcool vinílico) para aplicação na área de liberação controlada de fármacos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof. MSc. Pablo Queiroz Lopes.

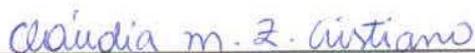
Aprovado em: 19 / 02 / 2014

Banca Examinadora:



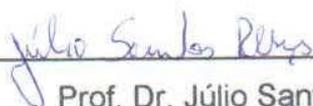
Prof. Pablo Queiroz Lopes

Orientador (Universidade Federal da Paraíba)



Prof. Dra. Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano

Examinadora (Universidade Federal da Paraíba)



Prof. Dr. Júlio Santos Rebouças

Examinador externo (Universidade Federal da Paraíba)

*Este trabalho é dedicado a todos que participaram
direta ou indiretamente de sua realização.*

*À minha família, pelo apoio e incentivo.
Aos meus amigos, pela força e suporte que
me deram durante toda a graduação.*

Agradecimentos

A **Deus** por toda força e coragem que me fez ter durante os anos da graduação e por cada dia me ensinar a ver em primeiro lugar o que existe de bom em cada situação vivida.

À minha **família**, pelo amor, paciência, compreensão e inspiração durante todo esse período de estudo.

À Professora Dra. **Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano**, minha orientadora de iniciação científica, por toda a partilha de saber, exigência, paciência, apoio, pelos conhecimentos transmitidos, cordialidade com que sempre me recebeu durante toda a minha graduação e pela contribuição para minha formação acadêmica.

Ao Professor MSc. **Pablo Queiroz Lopes**, orientador do projeto, pela atenção, conhecimento transmitido, pelas contribuições, pela disponibilidade, pelas conversas, pela oportunidade de desenvolver esse trabalho e contribuir para minha formação acadêmica.

Ao Examinador Professor Dr. **Júlio Santos Rebouças** pela disponibilidade em fazer parte da banca examinadora desse trabalho e contribuir cientificamente com o mesmo.

À **Ana Letícia Braz** pela disponibilidade e apoio durante as análises dos materiais sintetizados.

A toda **turma de Farmácia 2009.1**, agradeço por todos os momentos que passamos juntos. Em especial quero agradecer a **Géssica, Nayara, Rafaelly, Ramon, Raphaella, Thamires e Denise** por todos os trabalhos em equipe, as conversas e as risadas que sem dúvida marcam esse período. Principalmente pelo apoio, por acreditar em mim e também pela amizade, mesmo a distância.

A todos os professores da graduação que contribuíram para minha formação acadêmica.

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Mecanismo de liberação convencional e modificada. D1, D2 e D3 representam as doses de medicamentos administradas.....	14
Figura 2. Sistema monolítico.....	19
Figura 3. Sistema reservatório.....	19
Figura 4. Representação esquemática da pele com suas respectivas camadas e apêndices.....	23
Figura 5. Célula de difusão de Franz.....	26
Figura 6. Estrutura química da goma xantana.....	30
Figura 7. Estrutura química do poli (álcool vinílico).....	32
Figura 8. Estrutura química do ácido cítrico.....	34

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

- Figura 1.** Espectros de infravermelho dos filmes de GX e PVA reticulados com AC.....43
- Figura 2.** Cinética de intumescimento a 25% dos filmes e blenda GX/PVA reticulados com 30% de ácido cítrico em diferentes tempos de imersão em água.....46
- Figura 3 e 4.** Curvas termogravimétricas e derivadas das curvas para os filmes de GX e PVA reticulados com AC analisadas sob atmosfera inerte.....48
- Figura 5 e 6.** Curvas termogravimétricas e derivadas das curvas para os filmes de GX e PVA reticulados com AC analisadas sob atmosfera oxidante.....50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição dos filmes, solubilidade e absorção de água para os três sistemas estudados.....45

Tabela 2. Parâmetros termogravimétricos obtidos para os filmes de GX/PVA/AC analisados sob atmosfera inerte (argônio).....49

Tabela 3. Parâmetros termogravimétricos obtidos para os filmes de GX/PVA/AC analisados sob atmosfera oxidante (ar sintético).....50

LISTA DE SIGLAS

AC	Ácido cítrico
DSC	Calorimetria Diferencial de varredura
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
GX	Goma xantana
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PEVA	Etileno vinil acetato
PP	Polipropileno
PSA's	Adesivos Sensíveis à Pressão
PVA	Poli (álcool vinílico)
PVAc	Poli (acetato de vinila)
SLC	Sistema de Liberação Controlada
STT's	Sistemas Terapêuticos Transdérmicos
TGA	Análise Termogravimétrica
TGI	Tratogastrointestinal

SUMÁRIO

1. Revisão de literatura	12
1.1 Sistemas de liberação de fármacos.....	12
1.2 Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's).....	15
1.2.1 Tipos de SLC's.....	16
1.3 Sistemas Terapêuticos Transdérmicos (STT's)	20
1.3.1 Estratégias que permitem a permeação cutânea de fármacos .	24
1.3.2 Metodologias de estudos In vitro para formulações transdérmicas.....	25
1.4 Polímeros	26
1.4.1 Polímeros naturais	29
1.4.2 Polímeros sintéticos	31
1.5 Blendas poliméricas	33
Artigo	37
REFERÊNCIAS	56

*Revisão de
literatura*



1. Revisão de literatura

1.1 Sistemas de liberação de fármacos

A tecnologia de liberação controlada de fármacos ou outras substâncias bioativas representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir para o avanço da saúde humana.

Numerosas investigações têm sido realizadas com o objetivo de buscar um modelo ideal de sistemas de transporte de medicamentos com alta especificidade e atividade sem efeitos tóxicos (SÁEZ et al. 2004). A ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica para se alcançar tal modelo (MARTINS et. al, 2005).

Os sistemas de entrega controlada de fármacos necessitam de uma barreira química ou física para que a liberação seja proporcionada de forma lenta (AZEVEDO, 2002). Diversas técnicas têm sido estudadas com a finalidade de se obter uma barreira que seja eficaz para a liberação. Dentre elas, as que têm demonstrado serem promissoras são lipossomas, micelas, emulsões, nanoesferas e sistemas poliméricos (LYRA, 2007; AZEVEDO, 2002).

De maneira particular, a utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é uma opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas atualmente para o desenvolvimento de formulações de liberação modificada, devido às vantagens inerentes a estes sistemas como: versatilidade, eficácia e baixo custo (LYRA, 2007). Tem sido bastante estudada no setor de pesquisa e desenvolvimento (P&D) da indústria farmacêutica como alternativa para as patentes que irão expirar e em resposta a pressão econômica e regulatória em trazer novos medicamentos aos pacientes (LYRA, 2007).

Os medicamentos tradicionais são caracterizados por apresentarem liberação imediata do fármaco e são consagrados na terapêutica, sendo disponíveis, comercialmente, há vários anos (AULTON, 2005). Do ponto de vista tecnológico, são de fácil preparação, uma vez que sua produção é bem estabelecida, não requerendo componentes e equipamentos sofisticados (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007). Na maioria das vezes, respostas terapêuticas eficazes e seguras são conseguidas administrando-se estes medicamentos. Outras vezes, o regime terapêutico ideal requer a administração de um sistema de liberação de fármacos e/ou de sistemas de desempenho terapêutico avançado (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007).

O estudo sobre sistemas de liberação controlada de fármacos frequentemente descritos como “Drug delivery systems” está em constante crescimento. Quando este sistema é comparado a outros sistemas de dosagem convencional, algumas vantagens são encontradas, tais como: maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco; maior tempo de permanência na circulação; maior segurança na utilização de alguns fármacos de elevada potência; aumento das concentrações plasmáticas de princípios ativos de meia-vida plasmática relativamente curta; evitar subníveis terapêuticos; não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco; administração segura e conveniente; direcionamento a alvos específicos; tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas e redução de custos devido à diminuição da quantidade de fármaco empregado (AZEVEDO, 2002).

As formas farmacêuticas de transporte controlado, cuja liberação do fármaco é prolongada, requerem administrações menos frequente do medicamento em relação às formas de administração convencionais (spray, injetável, pílulas), nas quais a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente sanguínea, atinge um pico máximo e então declina (Fig. 1) (THACHARODI; RAO, 1996). Desde que cada fármaco possua uma faixa de ação terapêutica abaixo da qual ele é tóxico e acima da qual ele é ineficaz, os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas e isso se

torna mais crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica. (TANAKA et al., 2005)

Liberações de doses que não atinjam níveis de toxicidade do princípio ativo muitas vezes são requeridas, o que se torna possível com a liberação retardada. A diferença de concentração plasmática efetiva em função do tempo, entre sistemas convencionais e de liberação sustentada, pode ser visualizado na Fig. 1, mostrando que o último mantém a concentração do medicamento no sistema circulatório na faixa terapêutica efetiva por um extenso período de tempo, tornando-se mais eficaz que o tratamento convencional. (LYRA, 2007).

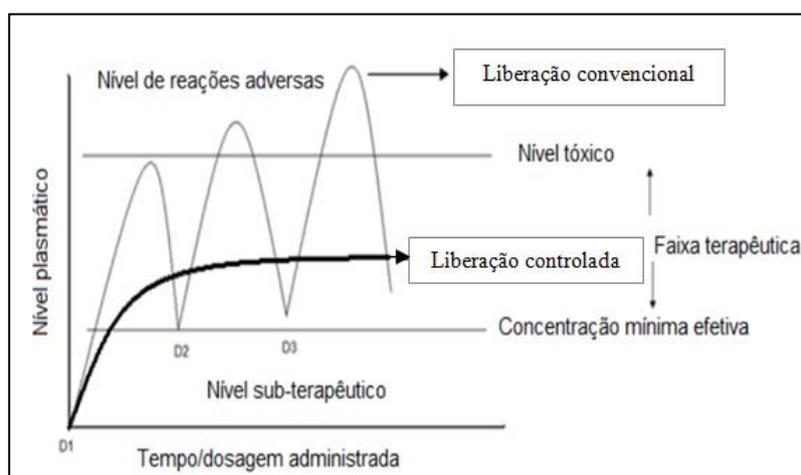


Figura 1. Mecanismo de liberação convencional e modificada. D1, D2 e D3 representam as doses de medicamentos administradas (Fonte: COSTA, 1999).

Além disso, sistemas de liberação controlada visam diminuir a toxicidade, suprimir as reações adversas e diminuir o número de doses administradas diariamente (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007; ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2005; GENNARO, 2005), além de ser mais conveniente ao paciente, do ponto de vista clínico, em relação ao conforto e adesão ao tratamento.

Alguns fármacos que apresentam baixa biodisponibilidade ou efeitos adversos, como irritação local, podem ter problemas minimizados ou até

solucionados através do uso de sistemas multiparticulados com matriz polimérica (PALMIERE, 2002).

1.2 Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's)

A liberação controlada de fármacos tem como objetivo principal o controle temporal e espacial, in vivo, da concentração de fármacos para que o benefício clínico da administração destes seja maximizado e os efeitos adversos minimizados (KIM et al., 2009).

A liberação controlada implica na associação, química ou física, dos fármacos com materiais biocompatíveis em sistemas que, quando administrados in vivo, tenham a capacidade de controlar, de forma pré-determinada, a taxa de liberação/entrega do fármaco; e/ou conduzir o fármaco até ao sítio específico em que este deve atuar (LEE; YUK, 2007).

O desenvolvimento de um Sistema de Liberação Controlada (SLC) eficaz é um empreendimento complexo, pois envolve o conhecimento e integração de uma série de aspectos de natureza diversa, tais como: as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco; a via de administração e as consequentes barreiras fisiológicas e bioquímicas impostas à absorção do fármaco (LOPES et al., 2005).

Além disso, as propriedades do material/materiais base do SLC devem ser avaliadas. Materiais de natureza lipídica (MÜLLER; MÄDER; GOHLA, 2000; SINGH; VYAS, 1996), inorgânica (GHOSH, et al, 2008; GULTEPE et al, 2010; SLOWING et al., 2008) e polimérica (UCHEGBU et al., 2006; BAJPAI et al., 2008; FREIBERG; ZHU, 2004; KWON, 2005; OTTEMBRITE; KIM, 2001) têm sido utilizados como suportes de SLC.

Os SLCs de fármacos podem apresentar-se através de comprimidos, filmes, cremes, pomadas, géis, nanoesferas, soluções, matrizes porosas para implantes e outros (WANG et al., 2006). Entre eles, o desenvolvimento de sistemas terapêuticos transdérmicos tem gerado interesse, visto que é uma

cômoda e eficiente via de administração de medicamentos que consiste na aplicação de uma forma farmacêutica sobre a pele com consequente liberação do fármaco contido. Após a permeação cutânea, o fármaco atinge regiões mais profundas (tecidos subjacentes) ou a corrente sanguínea para uma ação sistêmica.

O sistema transdérmico é uma via alternativa a liberação oral nos casos de toxicidade e instabilidade ao tratogastrintestinal (TGI), baixa absorção pelo TGI ou curto tempo de meia-vida dos fármacos, e extensivo efeito de primeira passagem (OECD, 2004). É uma via alternativa à liberação subcutânea. Também permite controlar a absorção de determinada quantidade de fármaco e sua aplicação em diferentes locais do corpo, além de aumentar a adesão do paciente ao tratamento, devido à facilidade de administração (GENNADIOS, 2002).

1.2.1 Tipos de SLC's

O desenvolvimento de sistemas que permitam a passagem de uma quantidade suficiente de fármaco através da pele para a corrente sanguínea em um tempo hábil é um desafio para os farmacêuticos. Esses sistemas transportadores de fármacos são capazes de controlar sua velocidade de liberação sem alterar a estrutura química da molécula transportada.

O sucesso de sistemas de liberação diferenciada de fármacos está relacionado com a tecnologia de fabricação e com as características físicas e físico-químicas do polímero, responsáveis pelo mecanismo de liberação (LOPES et al., 2005).

Um requisito fundamental para que os materiais poliméricos possam ser utilizados na preparação de um SLC é que estes e os seus produtos de degradação não sejam tóxicos, e que apresentem uma boa biocompatibilidade, pelo menos nos tecidos com que vão ter contacto direto (LOPES et al., 2005).

Os SLC's preparados a partir de materiais poliméricos podem ser classificados em três categorias, de acordo com o mecanismo/princípio que governa a liberação do fármaco: (I) Sistemas de liberação controlados por difusão; (II) Sistemas de liberação ativados pelo solvente; (III) Sistemas de liberação controlados por ação química (RABASCO, 1997).

Os sistemas de liberação ativados pelo solvente encontram-se também divididos em dois tipos - sistemas de liberação controlados pela pressão osmótica e sistemas controlados pela absorção de água (swelling) (RABASCO, 1997).

O sistema de liberação controlado pela pressão osmótica mais simples consiste num reservatório de volume constante constituído por um invólucro de uma membrana polimérica semipermeável (permeável ao solvente, mas não ao soluto), com um orifício, e com o interior cheio com o fármaco no estado sólido e/ou uma solução saturada de fármaco. A pressão osmótica, formada devido à diferença de concentrações do fármaco no exterior e interior da membrana semipermeável, origina um fluxo de fluido (água) do exterior para interior do dispositivo, forçando desta forma a solução saturada no interior a sair pelo orifício presente na membrana (RABASCO, 1997).

Nos sistemas de liberação controlados pela absorção de água o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido numa matriz polimérica constituída por um polímero hidrofílico reticulado (hidrogel). Estas matrizes têm a capacidade de absorver uma grande quantidade de água sem se dissolverem sendo que, nestes sistemas, a taxa de liberação do fármaco é essencialmente controlada pela taxa de absorção de água da matriz polimérica (RABASCO, 1997).

Os sistemas de liberação controlados por ação química são normalmente divididos em sistemas de cadeias pendentes e em sistemas biodegradáveis. Nos sistemas de cadeias pendentes, também designados de pró-fármacos, as moléculas de fármaco encontram-se quimicamente ligadas à cadeia de polímero por ligações susceptíveis de degradação. In vivo, estas ligações são quebradas por hidrólise ou por ação enzimática, originando assim

a libertação do fármaco a uma taxa controlada. Nos sistemas biodegradáveis, o fármaco é disperso ou dissolvido numa matriz polimérica biodegradável, sendo a taxa de libertação controlada pela desintegração da matriz, provocada pela biodegradação do polímero (RABASCO, 1997).

Os sistemas terapêuticos transdérmicos de libertação controlada de fármacos encontram-se divididos em dois tipos: os sistemas controlados por membrana (reservatório) e os monolíticos (matriciais) (JAIN, 2004).

Nos sistemas matriciais, o fármaco pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica, dentro de um reservatório ou adsorvido em sua superfície e em sua libertação estão envolvidos processos físicos e químicos: penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz ou por degradação do polímero ou, ainda, por uma combinação dos dois mecanismos (REGO et al., 2003).

São consideradas matrizes monolíticas quando o fármaco está distribuído homogeneamente numa matriz polimérica. Do ponto de vista tecnológico, num sistema monolítico o fármaco encontra-se uniformemente disperso ou dissolvido numa matriz polimérica, num sistema formado por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas, sendo a taxa de libertação controlada pela taxa de difusão do fármaco através dessa mesma matriz (JAIN, 2004). Na preparação de sistemas monolíticos, o fármaco e o polímero são dissolvidos ou misturados, moldados na matriz e secos (JAIN, 2004).

Nessas matrizes monolíticas o fármaco pode estar distribuído uniformemente e imobilizado na matriz e a libertação pode ocorrer por erosão da matriz polimérica. Pode ainda, ocorrer ligações covalentes entre o fármaco e matriz, quando então, a libertação se dará por cisões formadas através de reações químicas, geralmente enzimáticas, hidrolíticas ou pela biodegradação da matriz (VENDRUSCOLO et al., 2005).

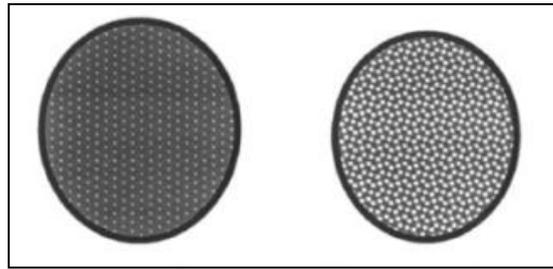


Figura 2. Sistema monolítico

Os sistemas de liberação controlados por membranas são desenvolvidos para conter um reservatório com o medicamento. Um SLC reservatório consiste num dispositivo constituído por um núcleo de fármaco, no estado líquido ou sólido, rodeado por uma membrana polimérica controladora de velocidade, através da qual o fármaco se difunde lentamente, camadas externa, adesiva e protetora (JAIN, 2004).

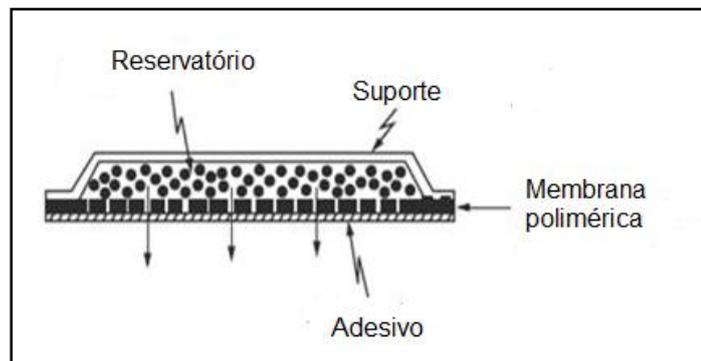


Figura 3. Composição sistema reservatório

Esses sistemas apresentam uma vantagem com relação aos monolíticos, pois, desde que a solução do fármaco no reservatório continue saturada, sua velocidade de liberação através da membrana controladora permanece constante. (JAIN, 2004). Geralmente, estes dispositivos assumem uma geometria esférica, cilíndrica ou na forma de disco. As propriedades do fármaco e da membrana polimérica determinam a taxa de difusão e, conseqüentemente, a taxa de liberação do fármaco (JAIN, 2004; AULTON, 2005).

A classificação dos sistemas matriciais de liberação prolongada leva em consideração diversos critérios como: propriedades físico-químicas, biocompatibilidade, comportamento in vivo, interações com o fármaco, a estrutura da matriz, a cinética de liberação, os mecanismos para controlar a liberação (difusão, erosão, osmose e intumescimento), a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados (LI; JASTI, 2006; YOSHIDA, 2009). A erosão, a difusão e o intumescimento das matrizes são os mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação das substâncias ativas. A predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades do polímero empregado no sistema (LI; JASTI, 2006).

De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico), elas podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer um fenômeno de intumescimento (“swelling”) e, posteriormente, de erosão (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Na prática, não existe um mecanismo dominante responsável pela liberação do fármaco, sendo este determinado por uma combinação dos vários mecanismos possíveis. Exemplos são alguns sistemas matriciais biodegradáveis em que a liberação controlada do fármaco é controlada tanto pela difusão do fármaco como pela biodegradação do polímero ou, em alguns hidrogéis, em que a liberação do fármaco é determinada tanto pela taxa de absorção de água como pela taxa de difusão do polímero através da matriz inchada pelo solvente (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

1.3 Sistemas Terapêuticos transdérmicos (STT's)

Sistemas Terapêuticos Transdérmicos (STT's) são medicamentos preparados para aplicação sobre a pele, visando ação sistêmica do fármaco, que podem ser apresentados como adesivos (patches) (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007; GENARO, 2005; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2005).

De modo geral, os adesivos contêm o fármaco disperso em um reservatório ou em uma matriz. O sistema é composto por duas camadas poliméricas: a externa, que previne a perda de fármaco e sua exposição ao

ambiente e a interna, que controla a liberação. Ainda, pode haver uma camada adesiva responsável por fixar o sistema na pele (SWARBRICK, 2007).

O primeiro adesivo desenvolvido e aprovado para uso tópico pelo FDA em 1979 veiculava escopolamina. O sistema foi preparado a partir do PEVA (etileno vinil acetato) ou do PP (polipropileno) poroso. Baseava-se na liberação de escopolamina durante 72 horas para profilaxia ou tratamento de náuseas e vômitos, com o nome comercial de Transderm-Scop®, da Ciba (ANSEL, 2005).

Na sequência, outros sistemas começaram a ser comercializado desta vez tendo a nitroglicerina como fármaco para o tratamento diário de angina pectoris. São eles: Deponit®, da PharmaSchwartz/Lohmann; Nitrodisc®, da Seale; Nitro-Dur®, da Key e Transderm-Nitro®, da Ciba. Algum tempo depois, surgiu no mercado o sistema transdérmico de liberação de clonidina (Catapres-TTS, da Boehringer Ingelheim) para o tratamento semanal da hipertensão (ANSEL, 2005).

Os sistemas transdérmicos de liberação controlada disponíveis no mercado têm dispositivos com tecnologias diferentes, fornecendo mecanismos diversos de controle de liberação de fármacos e veiculam principalmente hormônios esteroides, nicotina, nitroglicerina e analgésicos (VALENTA; AUNER, 2004).

Nos medicamentos atuais, a liberação pode ser sustentada por até 30 dias. Os diferentes polímeros originam membranas conformáveis com diferentes graus de adesividade, translucência e capacidade oclusiva, além de níveis de transmissão de vapor d'água e taxa de liberação do fármaco variável (DIMAS, 2000; KANDAVILLI; NAIR; PANCHAGNULA, 2002).

Adesivos conhecidos como sensíveis à pressão (Pressure-Sensitive Adhesives – PSA's) são materiais especiais utilizados na preparação de patches, uma vez que aderem rápida e permanentemente às superfícies, com uma leve pressão. Nos sistemas transdérmicos, esses adesivos são usados para garantir o contato efetivo entre o STT e a área de aplicação, pois, apresentam boas propriedades adesivas iniciais e a longo prazo, fácil remoção, flexibilidade, insensibilidade à presença de água e compatibilidade com a pele.

Os adesivos sensíveis à pressão são preparados empregando, principalmente poliisobutileno, poli (acrilatos), poli (dimetil siloxano) e seus copolímeros (WOKOVICH, 2006).

O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias (TEICHMANN et al., 2007; BADRAN et al., 2009).

A utilização da via transdérmica oferece vantagens em diversas circunstâncias quando comparada às outras vias de administração. O metabolismo de primeira passagem hepática, comum para fármacos administrados pela via oral, é o responsável por diminuir a biodisponibilidade e degradar diversos fármacos. Essa via impede que esse efeito de primeira passagem hepática ocorra. Além disso, alguns efeitos indesejáveis no estômago, como ocorrem com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) administrados pela via oral, podem gerar efeitos secundários, como náuseas, dispepsia, diarreia, constipação, ulceração e sangramento na mucosa, o que não ocorre pela via transdérmica (BADRAN et al., 2009).

Ademais, a via transdérmica oferece vantagem sobre a via intravenosa e intramuscular por ser indolor e não invasiva, aumentando a adesão do paciente à terapia (BADRAN et al., 2009).

Nesse sentido, Zhao et al. (2009a) descrevem que fármacos de diversas classes têm sido incorporados em formas farmacêuticas para serem administrados pela via transcutânea, entre os quais a heparina, a lidocaína e muitos hormônios sexuais que têm sido incorporados em aerossóis, além da betametasona e do minoxidil, que são incorporados sob a forma de espumas.

Além disso, segundo Leal et al. (2008), a isotretinoína, um retinoide usado no tratamento da acne nodulocística, apresenta severas reações adversas advindas do uso pela via oral, tais como teratogenicidade, irritação cutânea, depressão nervosa, aumento dos ácidos graxos livres no sangue e

complicações pulmonares, sendo esses efeitos minimizados quando é administrada pela via cutânea.

A permeação de substâncias na pele depende, principalmente, de suas propriedades físico-químicas, do seu comportamento quando colocado em um sistema farmacêutico apropriado e, finalmente, da pele (CHORILLI et al., 2007). Em razão disso, cada combinação fármaco/forma farmacêutica deve ser examinada individualmente com rigoroso critério de avaliação na etapa que precede o desenvolvimento farmacotécnico (etapa de pré-formulação) para, somente após isso, realizar os estudos de permeação cutânea e eficácia (SILVA, 2008).

Finalmente, pode-se presumir que, na tentativa de desenvolver formulações que permitam a liberação eficiente de fármacos através da pele, têm sido utilizadas várias estratégias. A absorção de fármacos na pele é afetada por vários fatores, tais como espessura, temperatura, grau de hidratação, limpeza da pele, fluxo sanguíneo, concentração de lipídios, número de folículos pilosos, função das glândulas sudoríparas, raça, pH na superfície da pele e integridade do estrato córneo (WOKOVICH et al., 2006). A pele é composta de duas camadas principais, a epiderme e a derme, e uma terceira camada variável, chamada de hipoderme, que é um tecido subcutâneo e adiposo (Fig. 2).

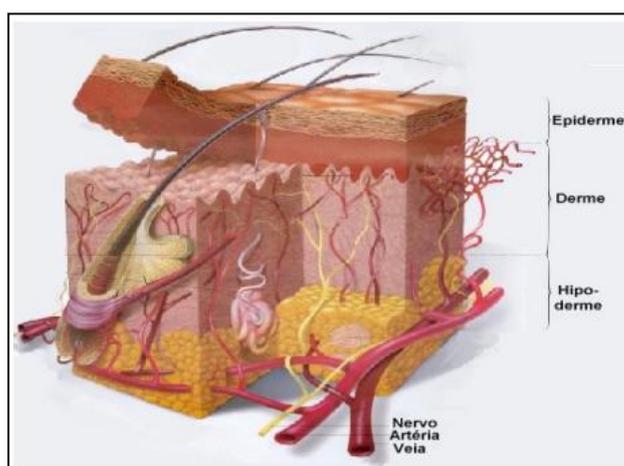


Figura 4. Representação esquemática da pele com suas respectivas camadas e apêndices. Fonte: Saude total. [Internet].

A epiderme é a camada que protege a pele contra o ambiente externo. Ela apresenta, em sua superfície epitelial externa, o estrato córneo, que é uma camada de células mortas, queratinosas e que funciona como uma barreira eficaz contra microrganismos patogênicos, além de controlar a permeação de componentes pela pele, sendo, na verdade, o estrato córneo considerado a principal barreira à permeação dos fármacos através da pele (CHORILLI et al., 2007; GILL et al., 2009).

Outros aspectos a serem levados em consideração são os inerentes à formulação, pois a natureza do fármaco e o tipo de forma farmacêutica interferem demasiadamente na absorção percutânea. O fluxo transdérmico é grandemente influenciado pelo coeficiente de partição e pela solubilidade em água, visto que moléculas de alta polaridade e de grande tamanho encontram dificuldades para penetração (SWART et al., 2005). Portanto, as características ótimas para a absorção percutânea são, principalmente, baixo peso molecular e solubilidade adequada em meios hidrofílico e hidrofóbico. No entanto, a quantidade que penetra na pele depende quase sempre da forma farmacêutica utilizada (BRAIN et al., 2007).

1.3.1 Estratégias que permitem a permeação cutânea de fármacos

É importante assinalar que o desenvolvimento de formulações que garantam uma penetração eficiente através da barreira do estrato córneo é fundamental, já que a forma farmacêutica tem importância na absorção do fármaco. Nesse sentido, alguns aspectos devem ser considerados, tais como natureza e concentração de ingredientes ativos, tipo de excipientes e tipo de sistema usado para transportar o fármaco (SILVA et al., 2010).

Como se pode observar, a natureza de alguns fármacos influencia diretamente o processo de permeação cutânea. Por exemplo, o diclofenaco de dietilamônio apresenta a capacidade de interagir com os fosfolípídeos da pele,

umentando sua fluidez no estrato córneo e sua permeabilidade cutânea, pois faz com que os lipídeos passem de uma forma cristalina ordenada para uma forma líquida desordenada (CHORILLI et al., 2007; Silva et al., 2009).

Nesse sentido, Oliveira (2008) assegura, em seu estudo, que fármacos que apresentam uma elevada hidrofilia, quando incorporados em formulações destinadas à permeação da via cutânea, terá dificuldade em penetrar o estrato córneo (OLIVEIRA, 2008).

Quanto aos excipientes farmacêuticos usados para favorecer a permeação cutânea, os promotores de permeação são substâncias farmacologicamente inativas que podem permear ou interagir com os constituintes do estrato córneo quando incorporados em uma formulação transdérmica e, desse modo, diminuir a resistência da pele à difusão do fármaco (MARTINS; VEIGA, 2002). Além do uso desse tipo de excipiente, podem-se utilizar sistemas modernos, como Novos Sistemas Transportadores de Fármacos (New Drug Delivery System), que aumentam a permeação de fármacos através da pele, como é o caso de sistemas poliméricos, microemulsões, nanoemulsões e nanopartículas (SILVA et al., 2009; ZHAO et al., 2009b).

1.3.2 Metodologias de estudo *In Vitro* para formulações transdérmicas

No que concerne à liberação do fármaco e à sua penetração nas camadas da pele após a aplicação tópica, se faz necessário realizar estudos que caracterizem o processo de difusão e permeação de fármacos após a aplicação tópica (SILVA et al., 2010).

Os testes *in vitro* permitem avaliar alguns fenômenos que ocorrem entre a aplicação do produto e o efeito medido farmacologicamente, de modo rápido e sem interferência de fatores biológicos, apesar de não simular a membrana biológica (SATO et al., 2007). O método aprovado pelo Food and Drug

Administration (FDA) para testes de permeação e dissolução de preparações tópicas utiliza célula de difusão de Franz, que tem como maior vantagem à aplicabilidade da primeira Lei de Fick (lei que descreve a difusão) na sua forma mais simples (CAL; CENTKOWSKA, 2008).

A célula vertical tipo Franz (Fig. 3) apresenta um compartimento doador e outro receptor, que é preenchido com uma solução receptora capaz de criar uma condição de não saturação do sistema dinâmico e que é designada como condição sink. Entre os compartimentos supracitados, é colocada a membrana, que pode ser artificial (acetato de celulose, que é hidrofílica) ou biológica (pele de coelhos, ratos, porco, humana obtida de autópsias ou de cirurgia plástica). Em ensaio, Silva et al. (2009) montaram um sistema com cerca de seis células individuais, conectadas a um banho termostatizado ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) sob agitação magnética constante por um período de 12 horas, para um perfil cinético de liberação e de 24 horas para um perfil cinético de permeação.

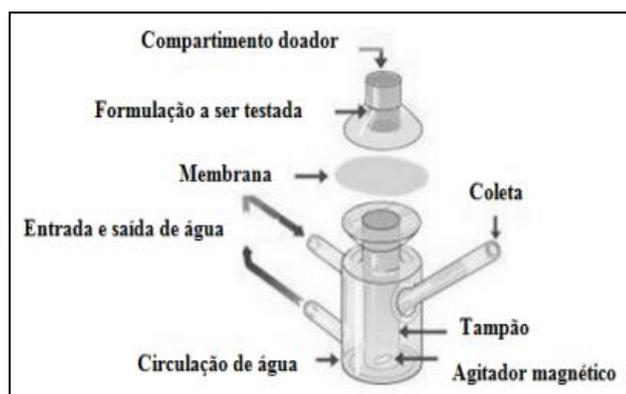


Figura 5. Célula de difusão de Franz. Figura adaptada de Silva (2008).

1.4 Polímeros

Durante todo o século XX, com a industrialização e a comercialização uma grande variedade de polímeros ganhou importância. Materiais como o poli (cloreto de vinila) (PVC) ou o poli (álcool vinílico) são hoje utilizados em aplicações tão distintas como a construção, a indústria automobilística, alimentícia, farmacêutica entre outras. Outra aplicação que tem ganhado

bastante importância nos nossos dias é a utilização dos polímeros como biomateriais (HOFFMAN, 1987).

Biomateriais podem ser descritos como materiais de origem natural ou sintética, que são passíveis de ser utilizados ou adaptados para uso médico, implicando a sua interação com sistemas biológicos. Nestes, verifica-se uma evolução mais acentuada no uso de polímeros como biomateriais. O interesse neste tipo de biomateriais prende-se com a sua facilidade de preparação, a grande variedade de compostos gerados por reações de polimerização e a sua biocompatibilidade. As suas aplicações na área da saúde são vastas, indo desde a oftalmologia (na criação de novas lentes), à ortopedia, cardiologia e cirurgia cardiovascular, e aos sistemas de liberação controlada (WU, et al, 2005; QIU; PARK, 2001; HOFFMAN, 2002).

Polímeros são macromoléculas que apresentam em sua estrutura molecular unidades relativamente simples que se repetem, ligadas entre si por ligações covalentes do tipo sp^3 . Este tipo de ligação favorece uma grande estabilidade físico-química, formando longas cadeias e, portanto, resultando em compostos de alta massa molecular (SPINACÉ; PAOLI, 2005). Estes têm chamado a atenção para aplicação na área farmacêutica dada a potencialidade de seu uso. São aplicados como excipientes (substâncias que não fazem parte do princípio ativo) tanto na preparação de medicamentos quanto em cosméticos (PALMIERE, 2002). As principais funções dos excipientes poliméricos são de atuar como diluentes, aglutinantes, agentes complexantes, emulsificantes, dispersantes e estabilizantes (PALMIERE, 2002). Quando apresentam baixo grau de toxicidade, os polímeros podem ser utilizados como veículos e podem ser adicionados ao princípio ativo promovendo a liberação a uma taxa controlada (PALMIERE, 2002). Os polímeros, e também todos os outros excipientes, são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido,

Os polímeros aplicados em sistemas de liberação modificada podem ser classificados de acordo com a sua aplicabilidade e definidos da seguinte maneira (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006): biodegradáveis (BARBANTI; ZAVAGLIA; DUEK, 2005; NAIR; LAURENCIN, 2007; SALTZMAN, 2001);

bioadesivos, que são capazes de se ligarem a substratos biológicos aderindo à camada mucosa (mucoadesivos) ou à membrana celular (citoadesivos) (ASANE, 2008; ANDREWS; LAVERTY, JONES, 2009); hidrogéis, formados por estruturas poliméricas com a presença de ligações cruzadas e que apresentam a capacidade de absorver uma grande quantidade de água (VILLANOVA et al, 2012); bioativos e biomiméticos, onde os polímeros são capazes de interagir com o microambiente biológico ou capazes de interagir com receptores celulares, proporcionando respostas específicas (JEDLIŃSKI, 2000; DROTLEFF, et al, 2004); terapêuticos, que são polímeros que apresentam propriedades terapêuticas. A preparação de sistemas de liberação modificada ou controlada se dá a partir da seleção da formulação e do mecanismo de liberação que se deseja aplicar (DUNCAN, 2003; KIICK, 2007).

Para a preparação dos sistemas poliméricos de transporte, pode recorrer-se ao uso de polímeros naturais, sintéticos ou semissintéticos. A seleção do polímero a ser empregado está condicionada à natureza do princípio ativo que se pretende incorporar no sistema. Assim, quando este é de natureza hidrofílica recorre-se, em geral, a polímeros de natureza apolar e a preparação do sistema deve proceder em meio não aquoso. Quando se trata de princípios ativos hidrofóbicos, deve selecionar um método de preparação em meio aquoso e, para isso, recorre-se, em geral, a polímeros de natureza hidrofílica. Deve ser considerada a reprodutibilidade dos resultados obtidos pelos polímeros usados e propriedades como a permeabilidade, hidroflicidade, lubrificação, energia de superfície, adesão e solubilidade. A temperatura de transição vítrea e toxicidade do polímero também devem ser avaliadas para a preparação desses sistemas. Outro fator importante é a metodologia utilizada no processo de preparação (PALMIERE, 2002).

O delineamento das formulações em sistemas de liberação tem sido resultado de estudos utilizando diversos polímeros como adjuvantes farmacotécnicos capazes de controlar a liberação dos fármacos, a partir de diferentes formas farmacêuticas, favorecendo ação terapêutica por intervalos de tempo diferenciados em relação às formas convencionais. A escolha adequada dos polímeros na formulação pode permitir flexibilidade nas fases de

intumescimento, erosão e liberação diferenciada de ativos (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; REDESCHI, 2006; VILLANOVA et al., 2010).

Uma grande variedade de polímeros naturais e sintéticos pode ser utilizada para a obtenção de sistemas poliméricos. Filmes poliméricos destinados ao revestimento farmacêutico têm sido amplamente aplicados aos sistemas para liberação modificada de fármacos. Pesquisas têm sugerido a associação de polímeros sintéticos com naturais, na tentativa de aperfeiçoar a especificidade de liberação de novos compostos envolvidos em sistemas terapêuticos (LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

1.4.1 Polímeros naturais

Uma grande variedade de polímeros naturais pode ser utilizada para a preparação de sistemas poliméricos de transporte, dos quais se destacam os peptídeos, as proteínas e os polissacarídeos.

Os polissacarídeos são formados pela condensação de um número elevado de moléculas monossacarídicas (oses), que podem ser do mesmo ou de diferentes tipos (SEVERINO et al., 2011).

A enorme diversidade de estruturas químicas e de propriedades físicas exibidas pelos polissacarídeos tem sido extensivamente explorada para desenvolvimento de um grande número de sistemas de liberação de fármacos destinados às mais diversas aplicações. O que torna os polímeros naturais atrativos, além da sua abundância e fácil obtenção, é a biodegradabilidade, a biocompatibilidade e a atividade biológica exibida por muitos dos seus membros.

Além disto, muitos polissacarídeos possuem uma série de propriedades reológicas que medem o tempo de escoamento como, por exemplo, a capacidade de gelificar em certas condições físicas e químicas (RINAUDO, 2008). A isto se somam a facilidade de processamento destes nas mais

diversas formas (filmes, partículas, fibras, cápsulas, etc.), e a disponibilidade de um grande número de grupos funcionais, nomeadamente grupos hidroxilas, que possibilita que estes polímeros possam ser sujeitos facilmente a um grande número de modificações químicas (D'AYALA, 2008). Dentre os polissacarídeos que vêm sendo aplicados na área de liberação modificada podemos citar a goma xantana.

A goma xantana (GX), Fig. 4, é um polissacarídeo extracelular sintetizado por várias cepas da bactéria *Xanthomonas campestris* e por outras espécies de *Xanthomonas* (SUTHERLAND, 1993). *Xanthomonas* é um gênero da família da *Pseudomonaceae*. A *X. campestris* é uma bactéria fitopatogênica que infecta diversas espécies de crucíferas, causando a morte destas plantas. Quando esta bactéria infecta a planta, ela produz um polissacarídeo de alto peso molecular, conhecido como goma xantana (FONTANIELLA et al., 2002). Comercialmente é sintetizada pela bactéria *Xanthomonas campestris* pv *campestris* cepa NRRL B-1459 (JEANES, 1974), cujo heteropolissacarídeo é constituído, normalmente, de unidades de β -D-glicose unidas por ligação 1-4, formando a cadeia principal e as cadeias laterais contém unidades de β -D-manose-1,4- β -D-ácido glicurônico-1,2- α -D-manose (SLONECKER; JEANES, 1962).

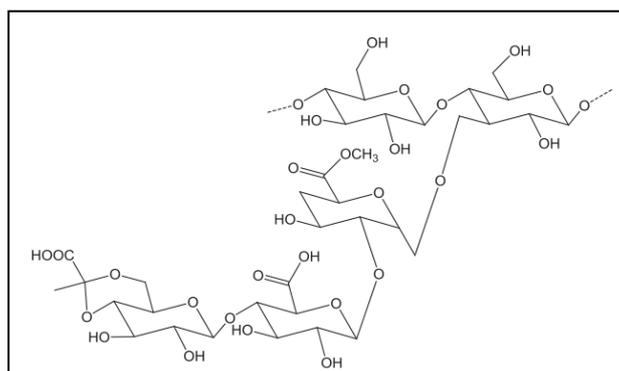


Figura 6. Estrutura química da GX (Fonte: SHALVIRI et al. 2010)

Esse polímero tem extrema importância comercial e vem sendo utilizado em alimentos, no Brasil e no mundo. Foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1969, sendo aplicado a inúmeros produtos em diferentes segmentos industriais, entre eles, alimentos, fármacos, cosméticos, químico e

petroquímico, o que se deve principalmente a suas propriedades reológicas, que permitem a formação de soluções viscosas a baixas concentrações (0,05-1,0%), e estabilidade em ampla faixa de pH e temperatura (GARCÍA-OCHOA et al., 2000).

Na área farmacêutica tem sido empregado como agente de suspensão, emulsificante, estabilizador de creme dental e pomadas. É um excipiente eficaz para formulações de liberação controlada de fármacos (TALUKDAR; KINGET, 1995). Tem aplicação como agente de liberação sustentada para entrega de fármacos ao sistema bucal. (GANESH et al., 2011; DHOPESHWARKAR; ZATZ, 1993; SANTOS, et al, 2005).

Devido à possibilidade de formar filmes homogêneos, apresentar elevada solubilidade em água, possuir alta viscosidade, ser comestível e de baixo custo, a goma xantana apresenta-se como um biopolímero interessante para diversas aplicações, principalmente por não produzir resíduos tóxicos.

1.4.2 Polímeros sintéticos

Os polímeros sintéticos são altamente eficazes na formulação de vários hidrogéis como enxertos biomédicos (COOMBE; MEIKLE, 1994; TANZI et al, 1985), implantes (MIDDLETON; TIPTON, 2000) e sistemas transdérmicos (GAO et al, 2009; KOTIYAN, et al, 2002), uma vez que proporcionam uma excelente combinação de propriedades físico-químicas e mecânicas (PAKHOMOV et al, 1984).

Minúsculos enxertos ou implantes podem ser facilmente feitos utilizando polímeros naturais, mas é muito difícil de formular formas transdérmicas de liberação de fármacos devido a sua pobre força coesiva (TANG et al, 2009). Assim, foi percebido que o uso de polímeros sintéticos é inevitável e sob tais circunstâncias a misturas entre polímeros naturais e sintéticos, é uma opção mais viável para contornar esse problema e se obter sistemas transdérmicos viáveis (ZHAO et al, 2003).

Dentre os polímeros sintéticos, o poli (álcool vinílico) (PVA) tem encontrado bastante aplicação no campo biomédico, dentre outros, devido à sua excelente compatibilidade com tecidos vivos. É um polímero único com grande combinação de força, flexibilidade, permeabilidade e propriedades de absorção de água (DENG; HAGG, 2010; NUTTELMAN; HENRY; ANSETH, 2002; XIAO; ZHOU, 2003; YANG; SMOLEN; PEPPAS, 1981; ZHANG; YUAN, WANG, 2007).

O poli (álcool vinílico), Fig. 5, é um polímero sintético semicristalino e hidrofílico obtido a partir da hidrólise do poli (acetato de vinila) (PVAc), constituído pela repetição das unidades monoméricas (CH₂CHOH) (ARANHA, 2001).

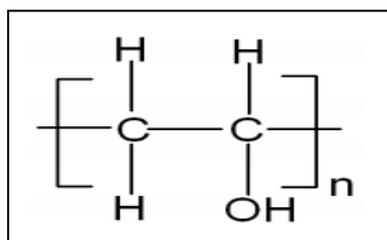


Figura 7. Estrutura química do PVA (Fonte: ARANHA, 2001).

É um bom candidato para ser usado como hidrogel. Os hidrogéis podem ser descritos como sendo polímeros hidrofílicos, com cadeias mais ou menos reticuladas, e com a capacidade de absorver e reter uma grande quantidade de água sem perder a sua estrutura tridimensional, ou seja, sem se dissolverem (HOARE; KOHANE, 2008; JEONG, 2006). Para uso em liberação controlada de fármacos, hidrogéis são geralmente feitos na forma de filmes finos (JONES, 2005). Um estudo promovido pelo European Food Safety Authority (EFSA) em 2005 indicou que o PVA com massa molar de até 30 kg/mol não apresentou evidência de toxicidade nem em 90 dias nem em 2 gerações de estudos com altos níveis de dosagem administradas (5.000 mg/kg dia). Em adição, o PVA não é mutagênico, genotóxico e não apresenta atividade carcinogênica.

1.5 Blendas poliméricas

Os polímeros podem gerar artefatos de várias formas e tamanhos, principalmente filmes finos, o que possibilita a sua aplicação tecnológica (SLATER; WATT, 1991). As principais técnicas utilizadas no preparo de filmes são por meio de soluções que são os filmes convencionais, geralmente formados através da evaporação do solvente; o filme gel obtido pela formação de filmes contendo ligações cruzadas e as blendas poliméricas (SLATER; WATT, 1991).

A mistura física de dois ou mais polímeros sem que haja reação química entre os componentes é denominada blenda polimérica (CANEVAROLO, 2002). Estudos de blendas são realizados com o objetivo de melhorar as propriedades físicas dos materiais poliméricos (MIURA et al., 1999). A mistura de dois ou mais polímeros representa uma alternativa mais econômica e rápida de se obter um novo material com propriedades intermediárias àquelas apresentadas pelos polímeros puros (ELIAS, 1984). Os métodos convencionais para produção de blendas poliméricas são fusão e evaporação do solvente (UYAR; TONELLI; HACALOĞLU, 2006). Blendas poliméricas são imiscíveis na maioria dos casos, tendendo a separar fases formando misturas heterogêneas e filmes opacos (ITO, 2004). Geralmente estas são compatibilizadas para atingir um desempenho satisfatório. Blendas miscíveis são homogêneas, portanto apresentam uma única fase e formam filmes translúcidos ou transparentes (CORRADINI; RUBIRA; MUNIZ, 1997). As interações específicas entre os segmentos dos polímeros impedem a separação de fases.

As propriedades físicas e/ou mecânicas do filme polimérico podem ser melhoradas, adicionando-se um agente reticulante. Estes podem modificar a rede polimérica através da reticulação das cadeias. Mesmo um pequeno número de ligações cruzadas entre as cadeias é suficiente para impedir a separação destas e sua passagem para a solução. Uma das formas de se diminuir a solubilidade em água de um polímero é realizar ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, que podem ser obtidas através de um processo

de reticulação. Com o aumento da densidade de reticulação, a capacidade de absorção do solvente diminui (LUCAS, 2001).

Um polímero semicristalino reticulado forma cristalitos, que ancoram as cadeias da parte amorfa e se tornam os pontos de reticulação, deixando o material insolúvel em água (HASSAN, 2000), podendo este ser aplicado na liberação controlada de fármacos. Entre os reticulantes utilizados temos glutaraldeído, formaldeído, glioxal, ácido cítrico e outros.

Ácido cítrico (AC), Fig. 6, apresenta grupos carboxilas e hidroxilas e existem amplamente em citrinos, onde é a principal ácido. O ácido cítrico foi escolhido como reticulante devido à presença de estrutura multicarboxílica, possibilitando a ocorrência de esterificação entre o grupo carboxílico do ácido com a hidroxila do PVA ou GX. Pode servir como um agente de ligação cruzada, devido à sua estrutura, reforçando a ligação intermolecular através da introdução de ligações covalentes, de modo a melhorar as propriedades mecânicas e de resistência em água. Em segundo lugar, o ácido cítrico residual livre pode atuar como um plastificante e terceiro ponto ele é nutricionalmente inofensivo, uma vez que é um produto não tóxico. Esta propriedade de atoxicidade do ácido cítrico beneficia sua incorporação em filmes poliméricos para aplicação na liberação controlada de fármacos (GUPTA; ARORA, 2011).

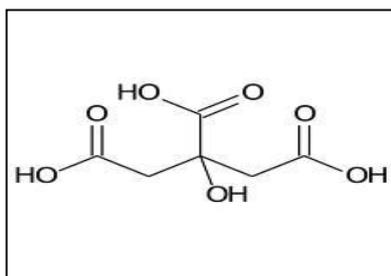


Figura 8. Estrutura química do AC (Fonte: GUPTA; ARORA, 2011).

A reticulação visa principalmente modificar as propriedades de estabilidade química e térmica, rigidez estrutural, permeabilidade, cor, eficiência em quelação e capacidade de imobilização proteica e celular (GUPTA; ARORA, 2011). A reticulação constitui-se em um método de transformação de polímeros na produção de hidrogéis que reduz a porosidade

do material obtido e, assim, a permeabilidade à água e a difusão de possíveis substâncias aprisionadas nas redes poliméricas formadas (ORÉFICE et al., 2006; CANEVAROLO, 2006).

Segundo Li et al. (2009) submeter um polímero à reticulação representa uma maneira eficiente de produzir materiais insolúveis e, dessa forma, modificar o perfil de liberação do fármaco em função do grau de reticulação obtido. Para Orifício et al. (2006) e Canevarolo (2006), a reticulação é um método de copolimerização, que propicia ao polímero a alteração de propriedades de temperatura de transição, comportamento químico e solubilidade, em decorrência da manutenção de duas ou mais cadeias poliméricas unidas por meio da criação de ligações covalentes, evitando deformação permanente e conferindo características elásticas e plásticas ao material reticulado.

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos está diretamente ligado ao emprego de sistemas matriciais permeáveis à água e capazes de reter ou adsorver, transportar e liberar as substâncias eficientemente (ORÉFICE et al., 2006; CANEVAROLO, 2006).

Um sistema de liberação controlada ideal deve apresentar características mínimas, tais como: rápido alcance da concentração terapêutica e manutenção dentro desta (COLLETT; MORETIN, 2005), não deve ser sensível ou com possibilidade de bloqueio por fatores ambientais, ou ainda funcionar por vários mecanismos. Deve ser previsível por princípios físico-químicos, devendo o fármaco ser altamente disperso e possibilitar a utilização de vários agentes ativos e várias dosagens. Também deve ter capacidade de aumentar ou manter a estabilidade física e química do fármaco, e acima de tudo ser um sistema otimizado, ou seja, garantir eficiência, segurança e confiabilidade máximas ao medicamento (EVANGELISTA, 2000).

Artigo



Artigo a ser submetido para publicação na Revista Química Nova

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE BLENDS FORMADAS POR GOMA XANTANA E POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) PARA APLICAÇÃO NA ÁREA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Ingrid Dantas V. da Silva¹, Pablo Queiroz Lopes¹ e Cláudia M. Z. Cristiano²

1. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Campus I, João Pessoa, Paraíba.
2. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Departamento de Química, Campus I, João Pessoa, Paraíba.

Resumo: Blendas poliméricas representam uma forma rápida e econômica para obtenção de materiais com propriedades moduladas e alcançar propriedades diferentes, desejados na concepção de sistemas de liberação controlada de fármacos a fim de atender às necessidades terapêuticas. O objetivo deste trabalho foi a preparação e caracterização de filmes poliméricos de goma xantana (GX) e poli (álcool vinílico) (PVA) quimicamente reticulados com ácido cítrico (AC) para posterior aplicação na área de liberação controlada de fármacos. A análise de infravermelho mostrou possíveis interações entre os polímeros na blenda e a incorporação do agente reticulante na matriz polimérica. Os ensaios de solubilidade e intumescimento das blendas GX/PVA/AC mostraram sinergismo das propriedades dos filmes GX/AC e PVA/AC na blenda. Os filmes apresentaram boa estabilidade térmica tanto na atmosfera argônio como em ar sintético, tendo o filme PVA/AC melhor estabilidade nas duas atmosferas.

Palavras-chave: Liberação controlada de fármacos, Goma xantana, Poli (álcool vinílico), Agente reticulante.

**PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF XANTHAN
GUM/POLY(VINYL ALCOHOL) CHEMICALLY CROSSLINKED FOR
APPLICATION IN CONTROLLED DRUG RELEASE**

Ingrid Dantas V. da Silva¹, Pablo Queiroz Lopes¹ e Cláudia M. Z. Cristiano²

1. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Campus I, João Pessoa, Paraíba.
2. Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Departamento de Química, Campus I, João Pessoa, Paraíba.

Abstract: Polymer blends are a quick and economical way to obtain materials with modular properties and achieve different properties desired in the design of controlled release of drugs in order to meet the therapeutic needs systems. The objective of this work was the preparation and characterization of polymeric films xanthan (GX) and poly (vinyl alcohol) (PVA) chemically crosslinked with citric acid (CA) for further application in controlled release of drugs . Infrared analysis showed possible interactions between the polymers in the blend and the incorporation of crosslinker into the polymer matrix. Tests of solubility and swelling of the blends GX / PVA / AC showed synergism of the properties of GX / AC and PVA / AC in the blend films. The films showed good thermal stability both in argon atmosphere as in synthetic air, and the PVA film / best AC stability in the two atmospheres

Keywords: Controlled release of drugs, Xanthan Gum, Poly (vinyl alcohol) Crosslinking agent.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a utilização de polímeros em sistemas de liberação controlada de fármacos atraiu considerável atenção, porque a eficácia terapêutica pode ser melhorada através da combinação de princípios ativos com polímeros.¹

A utilização de sistemas poliméricos para entrega sustentada de fármacos tem o intuito de prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática na faixa terapêutica e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*.^{2,3} Além disso, tais sistemas visam diminuir a toxicidade, o número de doses administradas diariamente e suprimir efeitos colaterais indesejáveis.⁴⁻⁷

Uma opção econômica e rápida para o desenvolvimento de novos materiais a partir de polímeros é a obtenção de blendas poliméricas, as quais exibem combinações de propriedades muitas vezes superiores às dos componentes puros.⁸⁻¹⁰ Pesquisas têm sugerido a associação de polímeros sintéticos com naturais, na tentativa de aperfeiçoar a especificidade de liberação de novos compostos envolvidos em sistemas terapêuticos.¹¹⁻¹²

A goma xantana (GX) é um polissacarídeo extracelular sintetizado por várias cepas da bactéria *Xanthomonas campestris*.¹³ A GX tem uma cadeia principal formada por unidades β -D-glicose unidas por ligação 1-4. Possuem cadeias laterais que consistem em unidades β -D-manose, 1,4- β -D-ácido glicurônico e (1,2)- α -D-manose. A porção de manose terminal pode transportar resíduos de piruvato ligados às posições 4 e 6. A unidade de manose interna é acetilada na posição C-6.¹⁴⁻¹⁵ Tem aplicação como agente de liberação sustentada para entrega de drogas ao sistema bucal.¹⁶⁻¹⁷

Uma possível alternativa para se produzir filmes à base de biopolímeros com melhores características mecânicas, pode ser a mistura desses biopolímeros com polímeros sintéticos biodegradáveis, como por exemplo, o poli (vinil álcool) (PVA). O PVA é um polímero sintético obtido a partir da hidrólise do poli (acetato de vinila) (PVAc), constituído pela repetição das unidades monoméricas (CH_2CHOH).¹⁸

A mistura de goma xantana com PVA é favorável, porque ambas são substâncias polares, com grupos hidroxilas na sua estrutura química que tendem a formar ligações de hidrogênio inter e intramoleculares.¹⁹⁻²¹ Além disso, são biodegradáveis, atóxicos e possuem excelente propriedade formadora de filme.²²

Por serem polímeros hidrofílicos, a GX e o PVA precisam passar por um processo de reticulação para evitar a dissolução do polímero em solução aquosa e para que possam ser aplicados na liberação controlada de fármacos.²³⁻²⁴ O ácido cítrico vem sendo empregado como agente reticulante e a sua propriedade de atoxicidade beneficia a incorporação em filmes poliméricos para aplicação na liberação controlada de fármacos.²⁵ Diversos autores²⁶⁻²⁷ relatam que o ácido cítrico (AC) pode melhorar a resistência de materiais poliméricos frente à água.²⁸

Este artigo tem como objetivo a preparação e caracterização dos filmes poliméricos formados por GX/PVA, quimicamente reticuladas com AC, por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica, ensaios de intumescimento e solubilidade, microscopia eletrônica de varredura, calorimetria diferencial de varredura e ensaios mecânicos para aplicação na liberação controlada de fármacos.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

O PVA (22.000 g/mol, 88% hidrolisado) foi adquirido da Acros organics. A Goma xantana comercial foi fornecida pela Racine. O ácido cítrico monohidratado granular produzido por J.T. Baker. A água deionizada foi obtida a partir de um sistema Millipore-Q, sendo usada como solvente em todos os experimentos.

Métodos

Preparação dos filmes

Os filmes poliméricos foram obtidos pelo método de evaporação do solvente em placas de poli (tetrafluoroetileno) (*Teflon*®).²⁹ Soluções formadoras de filmes de GX e PVA 1% (m/v) foram preparados pela dissolução de 0,4 g do polímero em 40 mL de água deionizada, sob agitação magnética à temperatura ambiente (25°C), por 24 horas. A blenda polimérica (1% m/v) de GX/ PVA (50/50, m/m) foi preparada como descrito para os filmes puros. Tanto para os filmes GX e PVA como para blenda GX/PVA, após as 24 horas de agitação e completa solubilização dos polímeros, foi adicionado à solução, o agente reticulante, ácido cítrico (30 % m/m), e as soluções permaneceram sob

agitação magnética por 30 minutos. Em seguida, as soluções foram vertidas em uma placa de *Teflon*® para evaporação da água e obtenção do filme a 25°C.

Posteriormente, os filmes passaram por processo de reticulação. Foram colocados em barquinhas de porcelana e depois num forno tubular (EDG, série FT-HV), onde foram submetidas à temperatura de 170°C por 3 horas. Em relação aos polímeros citados, a reação de reticulação é relatada para ocorrer a temperaturas entre 165 e 175°C.³⁰

Caracterização dos filmes

Espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier (FTIR)

Os filmes de GX /PVA reticulados com AC (GX/PVA/AC) foram obtidos como filmes finos (0,25% m/v) e analisados diretamente no aparelho por FTIR (Espectrofotômetro de Infravermelho (FTIR), Shimadzu, em suporte para filmes) usando o modo ATR (reflexão total atenuada). As varreduras foram realizadas na faixa espectral de 4000-400 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹ à temperatura ambiente.³¹

Ensaio de Intumescimento e solubilidade

Amostras dos filmes poliméricos de GX/PVA reticulados (2 cm/2 cm) com proporções mássicas 100/0, 50/50, 0/100, obtidos pelo método de evaporação do solvente, foram pesados (W_0) e depois submetidos a ensaios de intumescimento e solubilidade. Os filmes foram imersos em 30 mL de água deionizada a 25 °C. Após imersão por diferentes períodos de tempo, as amostras foram cuidadosamente removidas do meio e depois de leve secagem da superfície com um papel absorvente para retirar o excesso de água, foram pesados (W_t) para avaliar o intumescimento como uma função do tempo de imersão.³²⁻³⁴ O máximo tempo de imersão foi de 55 h. A percentagem de intumescimento do filme (I %) foi determinada de acordo com a Equation 1:

$$\% I = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (\text{Eq. 1})$$

onde, W_t é a massa do filme após intumescimento no tempo t e W_0 é a massa da amostra seca. Em relação à solubilidade, os filmes foram secos em forno tubular, a 80°C até massa constante, após 24 h de imersão em água. A Equação 1 foi utilizada para determinar a percentagem mássica do filme solubilizado. As análises de intumescimento e solubilidade foram realizadas em triplicata.

Análise termogravimétrica

A degradação térmica dos filmes poliméricos foi realizada em um analisador termogravimétrico (Shimadzu, DTG-60H) com razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$. As curvas termogravimétricas foram obtidas em atmosfera de argônio e ar sintético utilizando um fluxo de 50 mL min^{-1} e massa de aproximadamente $10 \pm 1 \text{ mg}$, acondicionada em cadinho de alumina para cada amostra. As curvas foram analisadas através do software Tasy 60, da Shimadzu, para verificar o perfil de decomposição térmica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Espectroscopia vibracional de infravermelho transformada de Fourier (FTIR)

FTIR foi utilizado para caracterizar a presença de grupos químicos específicos nos filmes poliméricos, as interações entre os polímeros nas blendas e investigar a formação de redes reticuladas a partir das misturas com ácido cítrico. A espectroscopia de infravermelho (FTIR) tem sido amplamente utilizada para caracterizar diferentes materiais poliméricos, sendo uma técnica utilizada para investigar a miscibilidade em blendas. Os espectros de infravermelho para os filmes GX/PVA reticulados com ácido cítricos estão representados na Figura 1.

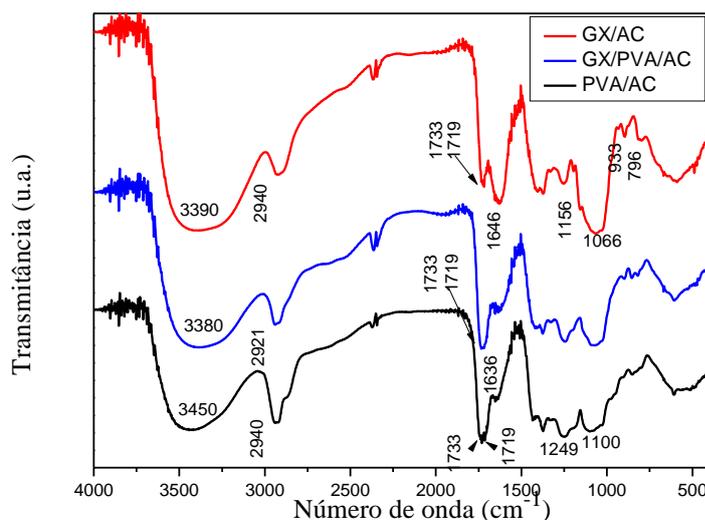


Figura 1. Espectros de infravermelho dos filmes de GX e PVA reticulados com AC.

Os espectros dos filmes de GX/AC, PVA/AC e GX/PVA/AC apresentaram um pico largo em torno de 3300 cm^{-1} proveniente da vibração de alongamento - OH do polímero e da água envolvidos na ligação de hidrogênio inter e intramoleculares.³⁵⁻³⁷ A região compreendida entre 3000 e 2800 cm^{-1} representa o estiramento de grupos alquilas -CH.³⁷

No espectro GX/AC foram observados o estiramento entre 930 e 790 cm^{-1} correspondente a estrutura sacarídea da goma xantana, sugerindo a presença de unidades glicose em ligação β e unidades de manose em ligação α , respectivamente.³⁵ Os picos observados entre 1400 e 800 cm^{-1} correspondem aos modos de estiramentos altamente acoplados C-C-O, C-OH e C-O-C da cadeia principal do polímero (FRINGANT, et al., 1997). Em 1156 cm^{-1} foi observado pico relativo à vibração dos grupos carbonilas das unidades de glicose.^{38,39}

No espectro de FTIR do PVA/AC, as principais bandas relacionadas com grupos hidroxilas e acetato estão presentes. As bandas a 1738 e 1249 cm^{-1} estão associados com as vibrações de alongamento de C-C-O e C-OH, proveniente de grupos acetatos restante.³² Apresentou também uma banda relacionada à deformação assimétrica C-O-C característica, em torno de 1100 cm^{-1} .³²

Quando os grupos químicos interagem ao nível molecular, as mudanças são vistas em espectros FTIR, tais como o deslocamento das bandas de absorção. Estas

mudanças podem ser uma indicação de boa miscibilidade de polímeros.⁴⁰ Interação sob a forma de ligações de hidrogênio entre polissacarídeos e PVA nas blends são descritas na faixa de 3.000-3.600 cm^{-1} .⁴³ Os espectros de FTIR obtidos para a blend GX/PVA/AC mostraram deslocamento de bandas referentes aos grupos hidroxilas envolvidos nas ligações de hidrogênio, podendo sugerir interações entre os polímeros na blend.

Reticulação da GX e PVA com ácido cítrico ocorre entre 165-175 ° C por um processo de condensação, que envolve a desidratação e a formação de ligações éster entre os grupos carboxilas e hidroxilas presentes nos compostos.^{30,41} Em todos os espectros foi observado os picos em 1733 e 1719 cm^{-1} . Estes picos sugerem que ocorreu esterificação entre GX/AC e PVA/AC, com a formação de grupo éster.

Ensaio de Intumescimento e solubilidade

Estudos de solubilidade e absorção de água por materiais poliméricos são importantes, pois a partir destes pode-se determinar a estabilidade e resistência dos polímeros frente à água. A liberação de fármacos a partir de filmes poliméricos depende de suas propriedades de intumescência e solubilidade que é afetada por sua composição.⁴² Logo o estudo de intumescimento e solubilidade é essencial para se entender sistemas de liberação de drogas.⁴³

Medidas de solubilidade e intumescimento foram determinadas gravimetricamente em função do tempo, nos filmes de GX/PVA/AC e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1 e Figura 2. O grau de intumescimento dos filmes permaneceu praticamente constante a partir de 24 h de análise, desta forma estão apresentados na Tabela 1 apenas os valores referentes à medida realizada após 24 h de imersão.

Tabela 1. Composição dos filmes, solubilidade e absorção de água para os três sistemas estudados.

Filme	GX/PVA ^a (% m/m)	Solubilidade (%)	Intumescimento (%)
GX/AC	100/0	7,10 ± 0,48	59,72 ± 3,79
GX/PVA/AC	50/50	3,43 ± 1,31	84,92 ± 3,81
PVA/AC	0/100	1,97 ± 1,88	73,18 ± 3,86

^aTodos os sistemas apresentam 30 % de ácido cítrico em sua composição.

A solubilidade fornece uma indicação do comportamento que os filmes podem apresentar quando imerso em água ou em contato com ambientes úmidos e depende dos componentes de sua estrutura.⁴⁴ Após permanecerem imersos em água por 24 horas, todos os filmes apresentaram-se inteiros, intactos e aparentemente íntegros.

O filme com maior solubilidade foi o da GX/AC e o com menor solubilidade foi o do PVA/AC. A blenda GX/PVA/AC apresentou um comportamento intermediário quando comparado com os filmes GX/AC e PVA/AC. Considerando-se que os filmes poliméricos não reticuladas são totalmente solúveis em água, a eficiência da reticulação para os filmes GX, PVA e GX/PVA reticulados com AC foram confirmadas pela percentagem de solubilidade em água. Tal como observado na Tabela 1, a solubilidade dos filmes GX/AC, GX/PVA/AC, e PVA/AC foi de 7,10, 3,43 e 1,97%, respectivamente, sugerindo que o processo de reticulação foi eficiente.

A capacidade de intumescer em água depende do tipo de polímero e do grau de reticulação, e a reação de reticulação é favorecida pelo tempo e temperatura.⁴⁵⁻⁴⁶

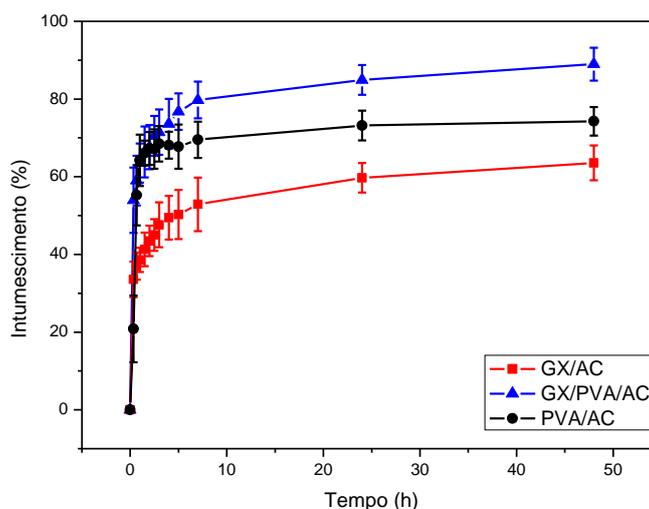


Figura 2. Cinética de intumescimento dos filmes e blenda GX/PVA reticulados com 30% de ácido cítrico em diferentes tempos de imersão em água.

A cinética de intumescimento dos filmes é uma importante propriedade no que diz respeito as suas aplicações práticas.⁴⁷ O teste da razão de intumescimento para os filmes GX/PVA reticulados com AC foi realizado para determinar a extensão de intumescimento desses sistemas. A Tabela 1 e a Figura 2 mostram o grau de intumescimento e as taxas de absorção de água pelos filmes após reticulação com ácido cítrico, respectivamente.

Resumidamente, foi observada uma captação inicial rápida de massa, geralmente em cerca de 40 min, seguido por estabilização de massa durante um período de 24 horas. Antes da reticulação, as cadeias de GX e PVA estão interligadas por ligações de hidrogênio. Com a reticulação dos polímeros formam-se ligações covalentes com grupos funcionais do ácido cítrico e grupos das cadeias poliméricas diminuindo a flexibilidade e mobilidade dos polímeros, diminuindo sua capacidade de expansão e absorção em solução.³⁴

O grau de intumescimento dos filmes reticulados formados por GX / PVA/AC aumentou nas blendas sendo superiores aos filmes GX/AC e PVA/AC. Como observado na Tabela 1, os filmes de goma xantana e PVA apresentaram grau de intumescimento de 59,72 e 73,18 %, respectivamente, enquanto a blenda 50/50 intumesceu 84,92 %. A blenda com 50 % de cada componente apresentou resultado superior a dos

componentes poliméricos puros mostrando que houve uma combinação das propriedades da GX e do PVA, ocorreu um sinergismo das propriedades que estes polímeros possuem de absorver e reter água, na blenda. Então, a blenda formada por goma xantana/PVA apresentou uma excelente capacidade de absorver e reter água, além de apresentar baixa solubilidade em água como já falado anteriormente. O elevado grau de intumescimento apresentado pelo filme de PVA e a blenda indicou que o tratamento com ácido cítrico favoreceu a exposição dos grupos hidrofílicos livres.

Os filmes de PVA reticulados com ácido cítrico apresentaram um grau de intumescimento de 73,18%. Devido aos grupos hidroxilas presentes na sua estrutura, ocorre a formação de ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas do PVA e o agente reticulante propiciando propriedades intumescíveis.⁴⁸⁻⁵⁴

Análise termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica (TGA) é um simples e preciso método para estudar o padrão de decomposição e a estabilidade térmica dos polímeros. TGA foi realizada para avaliar a estabilidade das películas e determinar como a interação entre os dois polissacarídeos poderia influenciar a estabilidade.

A perda de massa das amostras dos filmes GX/PVA/AC (1% m/v) foi acompanhada com um analisador termogravimétrico sob atmosfera de argônio (atmosfera inerte) e de ar sintético (atmosfera oxidante). As curvas termogravimétricas (TGA) em ambas as atmosferas que mostram os principais eventos de degradação para todos os filmes GX/PVA/AC estão representadas nas Figuras 3 e 4.

A degradação térmica dos filmes em atmosfera inerte apresentou dois ou três estágios de perda de massa enquanto os filmes degradados sob ar sintético apresentaram três ou quatro estágios, provavelmente devido à decomposição oxidativa dos produtos, aumentando os estágios de perda ocorrendo em menor temperatura e diminuindo a quantidade de resíduo a 600°C.

O filme de GX/AC apresentou 2 estágios de perda de massa. A primeira perda de massa (25-169 °C) é atribuída à perda de água adsorvida quimicamente através ligações de hidrogênio e de moléculas de água aprisionadas⁵⁵⁻⁵⁶ e corresponde a 10,8%. A maior perda de massa ocorre devido à pirólise que leva à decomposição estrutural do polímero e liberação do CO₂ e H₂O que emana da espinha dorsal de polissacarídeo.⁵⁷

Enquanto, o filme de PVA/AC e a blenda GX/PVA/AC apresentaram 3 estágios de perda de massa.

Para os filmes de PVA, a perda de massa inicial (6,4%) pode ser atribuída ao seu teor em água residual na rede e ao restante de grupos funcionais de acetato, que são mais susceptíveis a clivagem do que o grupo funcional OH. A degradação do PVA é um processo complexo que pode terminar em produtos diferentes, por exemplo, água, alcoóis, acetaldeído, acetona, ácidos, compostos olefínicos, polienos em proporções diferentes de acordo com as condições experimentais.⁵⁸ O terceiro estágio foi atribuído ao componente de ligação cruzada.⁵⁹

A Figura 3 apresenta as curvas termogravimétricas obtidas para os filmes analisados sob atmosfera de argônio e a Tabela 2 mostra os principais eventos de degradação com as temperaturas de máxima velocidade de degradação (T_M). No principal estágio de degradação, a GX/AC e o PVA/AC T_M de 286°C (46% de perda de massa) e 303°C (49,1% de perda), respectivamente. Estes valores sugerem que o PVA apresenta estabilidade térmica ligeiramente superior a da GX. A blenda formada por GX/PVA apresentou um valor de T_M semelhante ao do PVA, 300 °C (50,6% de perda). A massa residual a 600°C nas análises realizadas sob atmosfera de argônio foi 43,2% para filme de GX/AC, 22,4% para o PVA/AC e 28,3% para a blenda GX/PVA/AC.

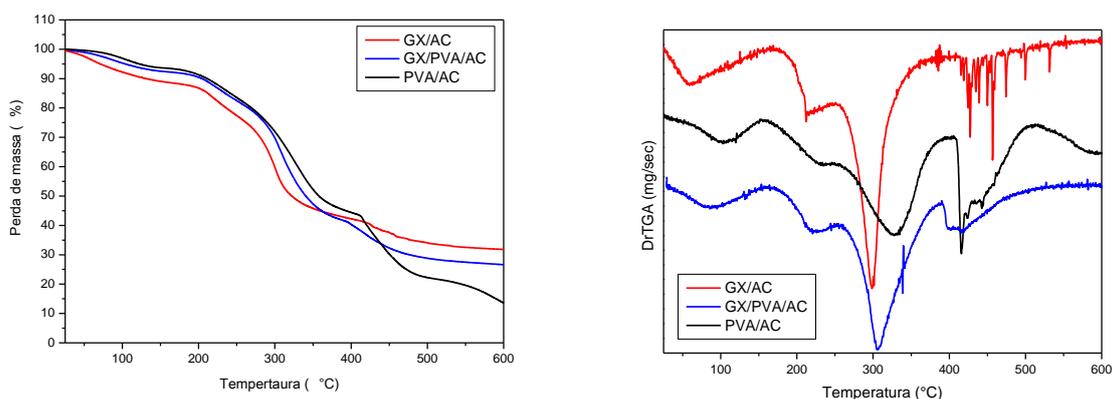


Figura 3 e 4. Curvas termogravimétricas e derivadas das curvas para os filmes de GX e PVA reticulados com AC analisadas sob atmosfera inerte.

Tabela 2. Parâmetros termogravimétricos obtidos para os filmes de GX/PVA/AC analisados sob atmosfera inerte (argônio).

Sistema	GX/PVA (%m/m) ^a	Estágio 1		Estágio 2		Estágio 3		Resíduo (%) 600°C
		T _M ^b	M ^c	T _M	M	T _M	M	
GX/AC	100/0	74	10,8	286	46	-	-	43,2
GX/PVA/AC	50/50	87	7,3	300	50,6	416	13,8	28,3
PVA/AC	0/100	98	6,4	303	49,1	414	22,1	22,4

^a Todos os sistemas apresentam 30 % de ácido cítrico em sua composição.

^b Temperatura de máxima velocidade de degradação (°C).

^c Perda de massa em cada estágio de degradação (%).

(-) : Não há variação nesse estágio

A Figura 4 apresenta as curvas termogravimétricas obtidas para os filmes analisados sob atmosfera oxidativa e a Tabela 3 mostra os principais eventos de degradação com as temperaturas de máxima velocidade de degradação (T_M). O aumento no número de estágios de degradação e o menor valor de T_M obtido no segundo estágio sugerem que os filmes degradados sob ar sintético são menos estáveis termogravimetricamente em relação aos degradados sob atmosfera inerte. O processo de degradação em uma atmosfera de ar mostra algumas diferenças significativa do ambiente inerte. O primeiro passo apresenta uma taxa reduzida de perda de massa, indicando a inclusão de oxigênio no polímero seguido da decomposição oxidativa do polímero. ⁶⁰

O filme de GX/AC apresentou 3 estágios de perda de massa, já o de PVA/AC e GX/PVA/AC apresentaram quatro estágios de perda. No principal estágio de degradação, a GX e o PVA apresentaram T_M de 284 °C (49,2 % de perda de massa) e 303°C (48,8% de perda de massa), respectivamente. A blenda apresentou um comportamento intermediário tendo uma T_M de 300°C (45,3% de perda de massa). A massa residual obtida a 600°C nas análises realizadas sob ar sintético foi de 25 % para GX/AC, 5,4 % para o PVA/AC e 16,1 % para a blenda GX/PVA/AC. A curva termogravimétrica para a blenda GX/PVA/AC apresentou uma alteração próxima a 500°C devido a isso a análise terá que ser repetida.

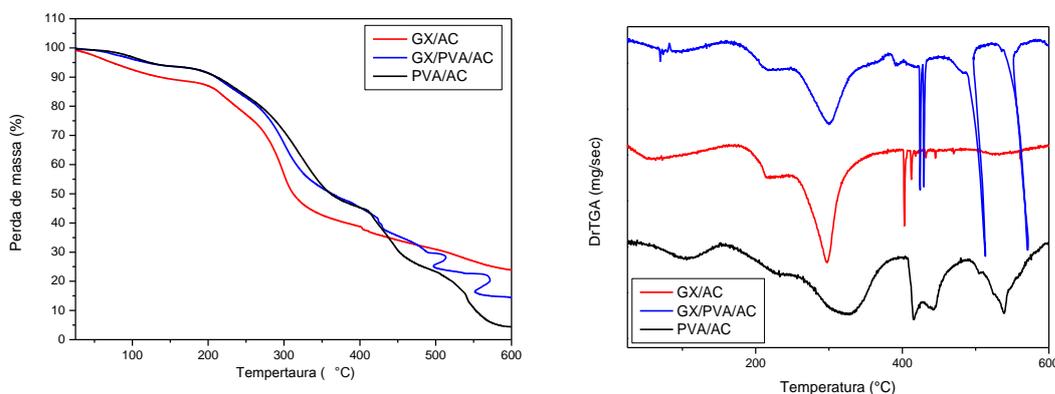


Figura 5 e 6. Curvas termogravimétricas e derivadas das curvas para os filmes de GX e PVA reticulados com AC analisadas sob atmosfera oxidante.

Tabela 3. Parâmetros termogravimétricos obtidos para os filmes de GX/PVA/AC analisados sob atmosfera oxidante (ar sintético).

Sistema	GX/PVA (%m/m) ^a	Estágio 1		Estágio 2		Estágio 3		Estágio 4		Resíduo (%) 600°C
		T _M ^b	M ^c	T _M	M	T _M	M	T _M	M	
GX/AC	100/0	74	10,1	284	49,2	433	15,7	-	-	25
GX/PVA/AC	50/50	85	6	300	45,3	444	24,1	568	8,5	16,1
PVA/AC	0/100	100	5,8	303	48,8	432	20,3	538	19,7	5,4

^a Todos os sistemas apresentam 30 % de ácido cítrico em sua composição.

^b Temperatura de máxima velocidade de degradação (°C).

^c Perda de massa em cada estágio de degradação (%).

(-): Não há variação nesse estágio

CONCLUSÕES

As blendas GX/PVA/AC apresentaram melhores propriedades de intumescimento do que os filmes GX/AC e PVA/AC, indicando um sinergismo das propriedades dos polímeros GX e PVA na blenda e a confirmação da reticulação dos polímeros com o ácido cítrico nas matrizes poliméricas. Devido ao pouco deslocamento de bandas observados nos espectros FTIR faz-se necessário a caracterização dos materiais através da Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) com a finalidade de

mostrar a miscibilidade dos polímeros GX e PVA na blenda. Os filmes apresentaram boa estabilidade térmica, tendo o PVA o melhor comportamento térmico. Análises para avaliação da morfologia dos filmes, através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), toxicidade e ensaios mecânicos de resistência à tração e ruptura são necessários para aplicação dos filmes GX/PVA reticulado com AC na área de liberação controlada de fármacos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Decidido o sistema e feita todas as caracterizações esses filmes serão aplicados na área de liberação controlada de fármacos para que sejam feitos os estudos de perfil de cinética de liberação e permeação de fármacos.

AGRADECIMENTOS

Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e Bolsa CNPq.

REFERÊNCIAS

1. Kumar, T. M.P.; Umesh ,H. M.; Shivakumar, H. G.;Valluru R.; Siddaramaiah, R. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*. **2007**, 44, 583–589.
2. Swarbrick, J. “Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, Informa Healthcare, England, **2007**.
3. Oréfice, R. L.; Villanova, J.C.O.; Cunha, A.S . *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, **2010**, 20, 1, 51-64.
4. Aulton, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*, Artmed: Porto Alegre, **2005**.
5. Allen, L. V.; Popovich, N. G.; Ansel, H. C. *Ansels pharmaceutical dosage forms*, Philadelphia, **2005**.
6. Gennaro, A. R. *Remington: the science and practice of pharmacy*, Philadelphia, **2005**.
7. Peppas, N.A.; Huang, Y.; Torres-Lugo, M.; Ward, J.H.; Zhange, J. *Annu Rev*

- Biomed Eng* **2000**, 2,9–29.
8. Pearce, R.; Marchessault, R.H. *Polymer*, **1994**, 35, 3990.
 9. Pezzin, A.P.T, Zavaglia, C.A.C, Duek, E.A.R.. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, **2002**, 12, 4, 285-294.
 10. Elias, H.G. *Macromolecules: synthesis, materials and technology*. Plenum Publishing Corporation: USA, **1984**, 29.
 11. Graaf, R. A.; Janssen, L. P. B. M. *Polymer Engineering and Science*, **2000**,34, 2–10.
 12. Shia, R.; Jingliang, B.; Zizheng, Z.; Aichen, Z.; Dafu, C.; Xinhua, Z.; *Carbohydrate Polymers*, **2008**,74, 763–770.
 13. Sutherland, I. W. Extracellular polysaccharide. In: Dellwey, H. *Biotechnology*. Weinheim: Verlag Chemie, **1983**, 3, 553-574.
 14. Sloneker, J. H.; Jeanes, A. *Canadian Journal of Chemistry*, **1962**, 40,2066-2071.
 15. Coviello,T. , Matricardi,P. Marianecchi,C., Alhaique, F. *Journal of Controlled Release*, **2007**,119, 5–24.
 16. Ganesh, G. N. K.; Manjusha, P.; Gowthamarajan, K.; Suresh, K. R.; Senthil, V.; *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, **2011** 5,37–49.
 17. Santos, H.; Veiga, F.; Pina, M. E.; Sousa, J. J. *International Journal of Pharmaceutics*, **2005**, 295, 15–27.
 18. Aranha, I.B. *Polímeros: Ciência e tecnologia*, **2001**,11, .4, 174-181.
 19. Ray, D.; Roy, P.; Sengupta, S.; Sengupta, S. P.; Mohanty, A. K.; Misra, M. *Journal of Polymers and the Environment.*, **2009**, 17, 49–55.
 20. Zhao, G. H.; Liu, Y.; Li, Y.; Fang, C. L.; Zhang, M.; Zhou, C. *Polymer Degradation and Stability*, **2006**, 91,703–711.
 21. Jianga, X.; Jianga, T.; Gana,L.; Zhanga,M.; Hua Dai, *Carbohydrate Polymers* ,**2012** , 90,1677– 1684.
 22. Sudhamani, S. R.; Prasad, M. S.; Sankar, U. K. *Food Hydrocolloids*, **2003** ,17, 3, 245-250.
 23. Satish, C.S. ; Satish,K.P; Shivakumar,H.G. *Ind. J. Pharm. Sci.*,**2006**, 68, 133–140.
 24. Kim, S.J; Lee,K.J.; Kim,I.Y.; Lee, K.L.; Kim,S.I. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2003**, 90,3310-3313.
 25. Gupta,A.P.; Gopal, A. *Journal of Materials Science and Engineering*, **2011**.
 26. Ma, X.; Jian, R.; Chang, P. R.; Yu, J. *Biomacromolecules*,**2008**,9,11, 3314–3320.

27. Shi, R.; Zhang, Z.; Liu, Q.; Han, Y.; Zhang, L.; Chen, D. *Carbohydrate Polymers*, **2007**, 69,4, 748–755.
28. Olsson, E.; Hedenqvist, M.S.; Johansson, C.; Järnström, L. *Carbohydrate Polymers*, **2013**, 94, 765–772.
29. Uyar, T.; Tonelli, A. E.; Hacıoğlu, J. *Polymer Degradation and Stability*, **2006**, 91, 2960–2967.
30. Yang, C. Q.; Wang, X.; Kang, I. *Textile Research Journal*, 1997, 67, 5, 334–342.
31. Pereira, R. N.; Souza, B. W. S.; Cerqueira, M. A.; Teixeira, J. A.; Vicente, A. A. *Biomacromolecules*, **2010**, 11, 11, 2912–2918.
32. Mansur, H. S.; Sadahira, C. M.; Souza, A. N.; Mansur, A. A. P. *Materials Science and Engineering C*, **2008**, 28, 539–548.
33. Oréfice, R. L.; Hench, L. L.; Brennan, A. B. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2000**, 11, 78–85.
34. Costa-Júnior, E.S.; Barbosa-Stancioli, E.F.; Mansur, A.A.P.; Vasconcelos, W.L.; Mansur, H.S. *Carbohydrate Polymers*, **2013**, 91, 135–142.
35. Fringant, C.; Tvaroska, I.; Mazeau, K.; Rinaudo, M.; Desbrières, J. *Carbohydr Res*, **1995**, 278, 27–41.
36. Daniliuc, L.; Dekesel, C.; David, C.; *European Polym Journal*, **1992**, 28, 136.
37. Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7ed., John Wiley & Sons Inc: New York, 2005.
38. Bueno, V.B.; Ricardo, B.; Catalani, L.R.; Petri, D.F.S. *Carbohydrate Polymers*, **2013**, 92, 1091–1099.
39. Cheng-yi, L.; Sou-chieh, L.; Piotr T. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* **2003**, Vol. 12, 3, 123–126.
40. Xu, X.; Li, B.; Kennedy, J. F.; Xie, B. J.; Huang, M. *Carbohydrate Polymers*, **2007**, 70, 192–197.
41. Reddy, N.; Yang, Y. Q. *Food Chemistry*, **2010**, 118, 702–711.
42. Tomic, S.L.G.; Micic, M.M.; Filipovic, J.M.; Suljovrujic, E.H. *Rad. Phys. Chem.*, **2007**, 76, 801.
43. Pal, K.; Banthia, A. K.; Majundar, D. K. *Designed Monomers & Polymers*, **2009**, 12, 197–220.
44. Zavareze, E.R.; Halal, S.L.M.; Telles, A.C.; Prentice-Hernández, C. *Braz. J. Food Technol.*, **2012**, 4, 53–57.

45. Dumitriu, S.; Vidal, P.F.; Chornet E. Hydrogels based on polysaccharides. Em: Dumitriu S, editor. *Polysaccharides in medicinal applications*. New York: Marcel Dekker; 1996, 128.
46. Alupeii, I.C.; Popa, M.; Hamcerencu, M.; Abadie, M.J.M.. *European Polymer Journal*, **2002**, 38, 2313–2320.
47. Nguyen, N.T.; Liu, J.H. *European Polymer Journal* , **2013**.
48. Ksieh, W.C.; Liau, J.J. *Carbohydrate Polymers* , **2013**, 98, 574–580.
49. Ravi, P.R.; Ganga, S.; Saha, R.N. *AAPS Pharmaceutical Science & Technology*, **2007**, 8, 4, 165-175.
50. Nakagawa, T. et al. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **2006**, 54, 4, 514-518.
51. Orefice, R. L.. *Materiais poliméricos – ciência e aplicação como biomateriais*. Em: *Biomateriais: fundamentos e aplicações*. Rio de Janeiro: Ed. Cultura Médica, 2006. 530.
52. Bejenariu, A.; Popa, M.; Picton, L.; Le Cerf, D. *Revue Roumaine de Chimie*, **2009**, 54, 565–569.
53. Bejenariu, B., Popa, M., Dulong, V., Picton, L., & Le Cerf, D. *Polymer Bulletin*, **2009**, 62, 525–538.
54. Shalviri, A.; Liu, Q.; Abdekhodaie, M. J.; Wu, X. Y. *Carbohydrate Polymers*, **2010**, 79, 898–907.
55. Zohuriaan, M. J.; Shokrolahi, F. *Polymer Testing*, 2004, 23, 5, 575-579.
56. Mukherjee, A.; Basu, S. Em: Pandey, A., Lorroche, C., Soccol, C.R., Dossop, C.-G. (Eds.), *New Horizons in biotechnology*. Asiatech Publishers Inc., New Delhi, 1–14, 2007.
57. Mothe, C.G.; Correia, D.Z.; Franca DE, F.P.; Riga, A.T. *J. Therm. Anal. Calorim*, **2006**, 85, 31–36.
58. Patachia, S.; Vasile, C.; Mavru, E.. *Polymer Bulletin*, **1995**, 13, 301–306.
59. Finch, C. A. *Polyvinyl alcohol, Properties and Uses*, John Wiley, 1973, 495.
60. Shih, W.K.; Sacks, M.D.; Scheiffele, G.W.; Sun, Y.N.; Williams, J.W. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **2001**, 64 , 501–508.

Referências

REFERÊNCIAS

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Ansels pharmaceutical dosage forms*, Philadelphia, 2005.

ANDREWS, G.P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Eur. **J. Pharm. Biopharm.**, v.71, p.505, 2009.

ARANHA, I.B. Poli (álcool vinílico) modificado com cadeias hidrocarbônicas: avaliação do balanço hidrófilo/Lipofilo. **Polímeros: Ciência e tecnologia**, vol. 11, n.4, p. 174-181, 2001.

ASANE, G. S.; NIRMAL, S. A.; RASAL, K. B.; NAIK, A. A.; MAHADIK, M. S.; MADHUSUDAN, Y. R. **J. Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.34, p.1246, 2008.

AULTON, Michael E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 298-313, 2005.

AZEVEDO, M. M. *Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos*. Campinas, Monografia. Laboratório de Química do Estado Sólido, Instituto de Química, UNICAMP, 2002.

BAJPAI, A. K.; SHUKLA, S. K.; BHANU, S.; KANKANE, S., Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v.33, n.11, p.1088-1118, 2008.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. **Polímeros: Ciênc Tecnol**, v. 15, p.13, 2005.

BRAIN, K.R.; GREEN, D.M.; LALKO, J.; API, A.M. In-vitro human skin penetration of the fragrance material geranyl nitrile. **Toxicol In Vitro**, v. 21, n.1, p.133-8, 2007.

CAL, K.; CENTKOWSKA, K. Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects. **Eur J Pharm Biopharm**, v.68, n.3, p.467-78, 2008.

- CANEVAROLO JR, S. V. Ciência dos polímeros. Artliber: São Carlos, 2002.
- CHIELLINI, E., CORTI, A., D'ANTONE, S., SOLARO, R. Biodegradation of poly(vinyl alcohol) based materials. **Progress in Polymer science**, v.28, p.963-1014, 2003.
- CHORILLI, M.; BRIZANTE, A.C.; RODRIGUES, C.A.; SALGADO, H.R.N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Rev Bras Farm**, v.88, n. 1, p. 7-13, 2007.
- COLLETT, J.; MORETIN, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 298-313, 2005.
- CORRADINI, E.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Miscibility of PVC/EVA hydrolysed blends by viscosimetric, microscopic and thermal analysis. **European Polymer Journal**, v.33, p.1651-1658, 1997.
- COSTA, P., LOBO, J.M.S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farma.**, v. 49, n.4, p. 181-190, 1999.
- DANG, J. M.; LEONG, K. W., Natural polymers for gene delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.58, n.4, p. 487-499, 2006.
- DAS, N.G.; DAS, S.K. Controlled-release of oral dosage forms. Formulation, **Fill & Finish – a Technology Primer – a supplement to Pharm. Tec.**, v. 27, p. 10-16, 2003.
- DAVARAN S.; RASHIDI M.R.; KHANDAGHI R.; HASHEMI M. Development of a Novel Prolonged-Release Nicotine Transdermal Patch. **Pharmacological Research**, v.5, p. 233-237, 2005.
- D'AYALA, G. G.; MALINCONICO, M.; LAURIENZO, P., Marine derived polysaccharides for biomedical applications: Chemical modification approaches. **Molecules**, v.13, n.9, p. 2069-2106, 2008.
- DENG, L., & HAGG, M. B. Swelling behavior and gas permeation performance of PVAm/PVA blend FSC membrane. **Journal of Membrane Science**, v.363, p.295–301, 2010.
- DHOPESHWARKAR, V.; ZATZ, J. L. Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 19, 999–1017, 1993.
- DIMAS, D. A. **Pharmaceut. Sci. Tech.**, v.1, p.1, 2000.
- DROTTLEFF, S.; LUNGWITZ, U.; BREUNIG, M.; DENNIS, A.; BLUNK T. - Eur. **J. Pharm. Biopharm.**, v. 58, p.385, 2004.

DUNCAN, R. **Nat. Rev. Drug Discovery**, v.2, p.346 ,2003.

EFSA, Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to the use of polyvinyl alcohol as a coating agent for food supplements. **The EFSA Journal**, v.294, p.1-15, 2005.

ELIAS, H.G. *Macromolecules: synthesis, materials and technology*. **Plenum Publishing Corporation**, p. 29, 1984.

EVANGELISTA, R. C. Formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada (prolongada). *Fármacos e medicamentos*. São Paulo, v. 2, p. 14-21, 2000.

FREIBERG, S.; ZHU, X., Polymer microspheres for controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 282, n.1, p.1-18, 2004.

GANESH, G. N. K.; MANJUSHA, P.; GOWTHAMARAJAN, K.; SURESH, K. R.; SENTHIL, V.; JAWAHAR,N., et al. Design and development of buccal drug delivery system forlabetalol using natural polymer. **International Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v., p.37–49, 2011.

GAO, Y., LIANG, J., LIU, J., & XIAO, Y. Double-layer weekly sustained release transdermal patch containing gestodene and ethinylestradiol. **International Journal of Pharmaceutics**, v.377, p. 128–134, 2009.

GARCÍA-OCHOA, F.; SANTOS, V.E.; CASAS, J. A.; GÓMEZ, E. Xanthan gum: production, recovery and properties. **Biotechnology Advances**, v.18, p. 549-579, 2000.

GENNADIOS, A. *Protein-based films and coatings*. CRC Press: Flórida, p.650. 2002.
GENNARO, A. R. *Remington: the science and practice of pharmacy*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

GHOSH, P.; HAN, G.; DE, M.; KIM, C. K.; ROTELLO, V. M. Nanoparticles in delivery applications. **Advanced Drug Delivery Reviews** ,v. 60, n.11, p.1307-1315, 2008.

GILL, H.S.; ANDREWS, S.N.; SAKTHIVEL, S.K.; WILLIAMS, I.R.; GARBER DA, F.H.; YELLIN, S.; FEINBERG, M.B.; STAPRANS, S.I.; PRAUSNITZ, M.R. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. **Eur J Pharm Sci**, v.38, n.2, p.95-103, 2009.

GRASSI, M.; VOINOVICH, D.; MONEGHINI, M.; FRANCESCHINIS, E.; PERISSUTTI, B.; FILIPOVIC-GRCIC, J. Preparation and evaluation of a melt pelletised paracetamol/stearic acid sustained release delivery system. **Journal of Controlled Release**, 88, 381-391, 2003.

GUILHERM, M. R. **Biomacromolecules**, v. 10, p.190, 2009.

GULTEPE, E.; NAGESHA, D.; SRIDHAR, S.; AMIJI, M., Nanoporous inorganic membranes or coatings for sustained drug delivery in implantable devices. **Advanced Drug Delivery Reviews** , v. 62, n.3 , p. 305-315, 2010.

GUPTA, A.P.; GOPAL, A. Preparation and Characterization of Guar-Gum/Polyvinylalcohol. **Journal of Materials Science and Engineering**, v.3, 2011.

GUPTA, R. B.; KOMPELLA, U. B., Eds. Nanoparticle technology for drug delivery. Taylor & Francis: NY, 2006.

HASSAN, C.M. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels: Applications to protein controlled release from multimeric devices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, p.161-165, 2000.

HOARE, T. R.; KOHANE, D. S., Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges, **Polymer**, v.49, n.8, 1993-2007, 2008.

HOFFMAN, A. S. Applications of Thermally Reversible Polymer and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics. **Journal of Controlled Release**, vol. 6, p. 297-305, 1987.

HOFFMAN, A. S. Hydrogels for Biomedical Applications. **Advance Drug Delivery Reviews**, v.43, p. 3-12, 2002.

ITO, E. N.; PESSAN, L. A.; HAGE JR, E.; COVAS, J. A. Análise do desenvolvimento morfológico da blenda polimérica PBT/ABS durante as etapas de mistura por extrusão e moldagem por injeção. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 14, 83-92, 2004.

JAIN, K. K., Ed. Drug Delivery Systems. CRC Press: Boca Raton, 2004.

JEANES, A. Extracellular microbial polysaccharides - New hydrocolloids of interest to the food industry. **Food Technology**, v.28, n.5, p.34-40, 1974.

JEDLIŃSKI, Z.; KURCOK, P.; ADAMUS, G.; JUZWA, M. **Acta Biochim. Polymers**, v.47, p.79, 2000.

JEONG, S. H.; HUH, K. M.; PARK, K., Hydrogel drug delivery systems. **In Polymers in drug delivery**, 2006.

JONES, A.D. Hydrogel dressings un the management of a variety of wound types: A review. **Journal of Orthopaedic nursing**, 2005.

KANDAVILLI, S.; NAIR, V.; PANCHAGNULA, R. **Pharm. Technol.**, v. 26, p.62, 2002.

KIICK, K. L. **Science**, v. 317, p.1182, 2007.

KIM, S.; KIM, J.-H.; JEON, O.; KWON, I. C.; PARK, K., Engineered polymers for advanced drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.71, n.3, p.420-430, 2009.

KOTIYAN, P. N.; VAVIA, P. R.; BHARADWAJ, Y. K.; SABARWAL, S.; MAJALI, A. B. Electron beam processed transdermal delivery system for administration of antianginal agent. **Radiation Physics and Chemistry**, v.65, p. 641–646, 2002.

KWON, G. S., Polymeric drug delivery systems, 2005.

LEAL, L.B.; ALMEIDA, A.D.T.; MELO, E.K.S.; BEDOR, D.C.G.; SANTANA, D.P. Desenvolvimento tecnológico de preparações tópicas de isotretinoína. **Rev Bras Farm**, v.789, n.4, p. 327-32, 2008.

LEE, K. Y.; YUK, S. H., Polymeric protein delivery systems. **Progress in Polymer Science**, v.32, n.7, p. 669-697, 2007.

LI, X.; JASTI, B. R., Design of controlled release drug delivery systems. McGraw-Hill: NY, 2006.

LIN, W.C. e. al. Blood compatibility of novel poly(γ -glutamic acid)/poly(vinyl alcohol) hydrogels. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.47, p.43-49, 2006.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 41, n. 2, 2005.

LUCAS, E. F.; SOARES, G. S.; MONTEIRO, E. C. Caracterização de polímeros. Rio de Janeiro: Epapers, 2001.

LYRA, M.A.A, Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos, latin american. **Journal of Pharmacy**, p. 784-793, 2007.

MANSUR, A. A. P., MANSUR, H. Estimativa do grau de hidrólise do PVA através de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier; In: CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, Águas de Lindóia. Anais. São Paulo: Associação Brasileira de Polímeros, p.349-350, 2005.

MANSUR, A. A. P., OLIVEIRA, F., MANSUR, H. Influência do grau de hidrólise e da massa molar na cristalinidade do PVAL; In: CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, Águas de Lindóia. Anais. São Paulo: Associação Brasileira de Polímeros, p.307-308, 2005.

MARTINS, M.R.F.M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Rev Bras Farm**, v.38, n.1, p. 33-54, 2002.

MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. **Biomaterials**, v. 21, p. 2335–2346, 2000.

MIURA, K.; KIMURA, N.; SUZUKI, H.; MIYASHITA, Y.; NISHIO, Y. Thermal and viscoelastic properties of alginate/poly(vinyl alcohol) blends cross-linked with calcium tetraborate. **Carbohydrate Polymers**, v.39, p.139-144, 1999.

MIYAZAKI, S.; KUBO, W.; ITOH, K.; KONNO, Y.; FUJIWARA, M.; DAIRAKU, M.; TOGASHI, M.; MIKAMI, R.; ATTWOOD, D. The effect of taste masking agents on in situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of paracetamol and ambroxol. **International Journal of Pharmaceutics**, v.297,p. 38-49, 2005.

MÜLLER, R. H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipids nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, p.161-177, 2000.

NAIR, L. S; LAURENCIN, C. T. **Progr. Polymer Sci**, v. 32, p.762, 2007.

NUTTELMAN, C. R., HENRY, S. M., & ANSETH, K. S. Synthesis and characterization of photocrosslinkable, degradable poly (vinyl alcohol) based tissue engineering scaffolds. **Biomaterials**, v. 23, p.3617–3626, 2002.

OECD, Guidance document for the conduct of skin absorption studies. *Paris: Organization for economic cooperation and development*, 2004.

OLIVEIRA, R.C.S. Desenvolvimento, formulação e avaliação de sistemas de liberação transdérmica incorporando sistemas .**Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v.30,n.2, p.125, 2008.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; Mansur, H. S. Biomateriais: fundamentos e aplicações, **Cultura Médica**, São Paulo, 2006.

OTTEMBRITE, R. M.; KIM, S. W., Eds. *Polymeric Drugs & Drug Delivery Systems*. CRC Press: Boca Raton, 2001.

PAKHOMOV. M., KORSUKOV, V., SHABLYGIN, YE., & NOVAK, M. V. I. I. Relation between mechanical properties and conformational composition of polymers, **Polymer Science** , v. 26, p. 1441–1447,1984.

PALMIERE, G.F.; BONACUCINA, G.; DI MARTINO, P.; MARTELLI, S. Microencapsulation of semisolid ketoprofen/polymer microspheres, **Int. J. Pharm, Amsterdam**, v.242, p.175-178. 2002.

PARK, K. *Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery*. **Purdue University Publishing Co**, 1993.

QIU, Y.; Park, K. Environment Sensitive Hydrogels for Drug Delivery Systems. **Advance Drug Delivery Reviews**, v.53, p. 321-339, 2001.

RABASCO, A. M. Novas formas de administração de medicamentos. In: VILA JATO, J. L. (Ed.). *Tecnología farmacéutica: formas farmacêuticas*. Madri: Sintesis, v.2, p. 379-445, 1997.

RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., Eds. *Modified-release drug delivery technology*. Marcel Dekker: NY, 2002.

RAYNAUD J.P; AUMONIER C.; GUALANO V.,;BETEA D.; BECKERS A. Pharmacokinetic study of a new testosterone-in-adhesive matrix patch, **J Steroid Biochem Mol Biol.** ,v.109, n.1 , p.177-84, 2008.

REGO, M.G.B.; LIGÓRIO, S.F.; CARDILHO, J.A.; SIQUEIRA, R.C.; JORGE, R.; CUNHA, A.S.J. **Arq.Bras. Oftalmol**, v. 66, p. 891-6, 2003.

RINAUDO, M., Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. **Polymer International**, v. 57, n.3 ,p. 397-430, 2008.

SÁEZ, V.; HERNÁEZ, E.; ANGULO, L. S.; KATIME, I. Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 5, p. 87-101, 2004.

SALTZMAN, W., *Drug Delivery - Engineering principles for drug therapy*. Oxford University Press: NY, 2001.

SANTOS, H.; VEIGA, F.; PINA, M. E.; SOUSA, J. J. Compaction compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. **International Journal of Pharmaceutics**, v.295, p. 15–27,2005.

SATO, M.; GOMARA, F.; PONTAROLO, R.; ANDREZZA, I.F.; ZARONI, M. Permeação cutânea In Vitro do ácido kójico. **Rev Bras Cienc Farm**, v.43, n. 2, p.195-203, 2007.

SAUDE TOTAL. [Internet]. Histologia da pele [Citado 2010 Abr 12]. Disponível em: <<http://www.saudetotal.com.br/prevencao/topicos/histologia.asp>>.acessado 15 de fevereiro de 2014.

SEVERINO, M. H. A.; SANTANA S. M; MALMONGE B.; SOUTO. E. Polímeros Usados como Sistemas de Transporte de Princípios Ativos, **Polímeros**, vol. 21, nº 5, p. 361-368, 2011.

SHALVIRI, A. et al. Novel modified starch–xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: Synthesis and characterization, **Carbohydrate Polymers** ,v.79, p.898-907, 2010.

SILVA, J.A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M.S.R.; DAMASCENO, B.P.G.L.; MEDEIROS, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v.31, n.3, p.125-131, 2008.

SILVA, J.A.; BEDOR, D.C.G.; DAMASCENO, B.P.G.L.; OLIVEIRA, A.G.E.; EGITO, E.S.T.; SANTANA, D.P. Physicochemical Characterization and Development of a Microemulsion System for Transdermal Use. **J Dispers Sci Technol**, v.31, n.1, p.1–8, 2010.

SINGH, R.; VYAS, S. P., Topical liposomal system for localized and controlled drug delivery. **Journal of Dermatological Science**, v.13, p.107-111,1996.

SLATER, J.M.; WATT, E.J. Examination of ammonia-poly(pyrrole) interactions by piezoelectric and conductivity measurements, v. 116, p. 1125-1130, 1991.

SLONEKER, J. H.; JEANES, A. Extracellular bacterial polysaccharide from *Xanthomonas campestris* NRRL B - 1459. **Canadian Journal of Chemistry**, vol. 40, p. 2066-2071, 1962.

SLOWING, I. I.; VIVERO-ESCOTO, J. L.; WU, C.-W.; LIN, V. S. Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. **Advanced Drug Delivery Reviews** , v. 60, n.11, p.1278-1288, 2008.

SOUTO-MAIOR, J. P. A. - **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.44, p.203, 2008.

SOUZA, A. da S.; VENDRUSCOLO, C. T. Produção e caracterização dos biopolímeros sintetizados por *Xanthomonas campestris* pv *pruni* cepas 24 e 58. **Ciência e Engenharia**, v.8, n.2, p. 115-123, 1999.

SPINACÉ, M.A.S; PAOLI, M.A. A Tecnologia da Reciclagem de Polímeros, Quim. Nova, Vol. 28, n. 1,p. 65-72, 2005.

SULLIVAN, S.P.; MURTHY, N.; PRAUSNITZ, M.R. Minimally Invasive Protein Delivery with Rapidly Dissolving Polymer Microneedles. **Adv Mater**, v.20, n.5, p.933-8, 2008.

SUTHERLAND, I. W. Extracellular polysaccharide. In: DELLWEY, H. Biotechnology. Weinheim: Verlag Chemie, v.3,. p. 553-574, 1983.

SWARBRICK, J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. **Informa Healthcare**, England, 2007.

SWART, H.; BREYTENBACH, J.C.; HADGRAFT, J.; PLESSIS, J. Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters. **Int J Pharm**, v.301, n.1, p. 71-9, 2005.

TALUKDAR, M. M.; KINGET, R. Swelling and drug release behaviour of Xanthan gum matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.120, p. 63–72,1995.

TANAKA, N.; IMAI, K., OKIMOTO; K. UEDA, S.; TOKUNAGA, Y.;IBUKI R.; HIGAKI, K.; KIMURA, T.;OHIKE,T. **J. Control. Release**, v. 108, p. 386- 95, 2005.

TANG, Q., SUN, X., LI, Q., WU, J., & LIN, J. Fabrication of a high-strength hydrogel with an interpenetrating network structure. *Colloids and Surface: Physicochemical Engineering Aspects*, 346, 91–98, 2009.

TANZI, M. C.; BAROZZI, C.; TIEGHI, Q.; FERRARA, R.; CASINI, G.; TEMPESTI, F. (1985).Heparinizable graft copolymers from chlorosulphonated polyethylene withpoly(amido-amine) segments. **Biomaterials**, v. 6, p.273–276, 1985.

THACHARODI, D.; RAO, K.P.. *Biomaterials*, v.17,p. 1307-11, 1996.

UCHEGBU, I., Introduction. In *Polymers in drug delivery*, 2006.

UYAR, T.; TONELLI, A. E.; HACALOĞLU, J. Thermal degradation of polycarbonate, poly(vinyl acetate) and their blends. **Polymer Degradation and Stability**, 91, 2960-2967, 2006.

VALENTA, C.; AUNER,B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 279-289, 2004.

VILANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros, **Polímeros: Ciência e tecnologia**, vol. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WANG, C.; HE, C.; TONG, Z.; LIU, X.;REN, B.; ZENG, F. **Int. J. Pharm**, v. 308 p. 160-7, 2006.

WOKOVICH, A. M. - **Eur. J. Pharm. Biopharm.**,v. 64, p.1, 2006.

WU, J.Y., et al. Evaluating Proteins Release from, and their interactions with, Thermosensitive poly(N-Isopropylacrylamide) Hydrogels. **Journal of Controlled Release**, v. 102, p. 361-372, 2005.

XIAO, C., & ZHOU, G. Synthesis and properties of degradable poly (vinyl alcohol) hydrogel. **Polymer Degradation and Stability**, v.81,p. 297–301,2003.

XU, Z. **Molecules**, v.13, p.490, 2008.

YANG, W. H.; SMOLEN, V. F.; PEPPAS, N. A. Oxygen permeability coefficients of polymers for hard and soft contact lens applications, **Journal of Membrane Science**, v.9, p.53–67,1981.

ZATZ, J. L.; KUSHLA, G. P.; REIGER, M.M.; Banker, G. S. Pharmaceutical dosage forms – Disperse systems , New York: Marcel Dekker Inc.

ZHAO ,Y.; MODDARESI, M.; JONES, S.A.; BROWN, M.B. A dynamic topical hydrofuoro alkanefoam to induce nanoparticle modification and drug release in situ. **Eur J Pharm Biopharm**, v.72, n.3, p.521-8, 2009b.

ZHAO, L.; MITOMO, H.; ZHAI, M.; YOSHII, F.; NAGASAWA, N.; KUME, T. Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 53, p. 439–446, 2003.

ZHAO, Y.; BROWN, M.B.; JONES, S.A. Engineering novel topical foams using hydrofuroalkane emulsions stabilized with pluronic surfactants. **Eur J Pharm Sci**, v. 37, n. 3-4, p. 370-7, 2009a.