



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**BLENDAS POLIMÉRICAS DE POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) E
CARBOXIMETILCELULOSE COM APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Géssica Teixeira da Silva

**João Pessoa – PB -Brasil
2016**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**BLENDAS POLIMÉRICAS DE POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) E
CARBOXIMETILCELULOSE COM APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Géssica Teixeira da Silva

**Dissertação apresentada como requisito
para obtenção do título de Mestre em
Química pela Universidade Federal da
Paraíba.**

Orientador(a): Prof. Dr. Rodrigo Cristiano

2º Orientador(a): Prof^ª. Dr^ª Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano

***Bolsista CAPES**

**João Pessoa – PB- Brasil
2016**

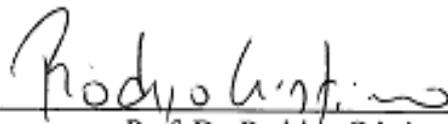
S586b Silva, G ssica Teixeira da.
Blendas poliméricas de poli ( lcool vinílico) e
carboximetilcelulose com aplica o em sistemas de libera o
controlada de fármacos / G ssica Teixeira da Silva.- João
Pessoa, 2016.
92f. : il.
Orientadores: Rodrigo Cristiano, Cláudia Menegaz
Zaccaron Cristiano
Disserta o (Mestrado) - UFPB/CCEN
1. Química. 2. Filmes poliméricos. 3. Método de
evapora o. 4. Análise termogravimétrica. 5. Espectroscopia.

UFPB/BC

CDU: 54(043)

Blendas poliméricas de poli (álcool vinílico) e carboximetilcelulose com aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Géssica Teixeira da Silva e aprovada pela banca examinadora em 25 de agosto de 2016.



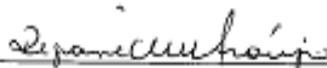
Prof. Dr. Rodrigo Cristiano
Orientador/Presidente



Prof.ª Dr.ª Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano
2.ª Orientadora



Prof. Dr. Eliton Souto de Medeiros
Examinador



Prof.ª Dr.ª Regiane de Cássia Maritan Ugulino de Araújo
Examinadora

Ao meu filho, Heithor, tudo de bom que há em mim. Aos meus pais, minha irmã e à pequena Lara.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus que me guia e me faz chegar onde Seu vento sopra;

Aos professores e funcionários da UFPB, por terem me auxiliado em minha formação acadêmica;

Ao meu grupo PET-Farmácia e à família que representou para mim cada integrante do PET em minha vida acadêmica;

À minha orientadora, Professora Dr^a. Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano, por toda a instrução, amizade e paciência;

À minha tutora de graduação Professora Dr^a Leônia Maria Batista, por tudo que representou para mim e o impulso para ir adiante sempre;

Ao Professor Msc. Pablo Queiroz Lopes, pelas orientações em todo o desenvolvimento do trabalho;

Ao Doutorando Israel Ferreira pelas análises de termogravimetria;

Ao LACOM pelos equipamentos cedidos;

Ao Laboratório de Solidificação Rápida pelas análises de microscopia;

Ao IC Thyago Marques por todo o auxílio durante os experimentos;

Aos meus amigos do LCCQS;

À Ingrid, minha companheira e amiga;

À Yolanda e Nathalia pela presença e amizade;

A minha família, pelo apoio, amparo e todo amor a mim dedicados;

A meu filho Heithor, por todos os sorrisos, abraços e alegrias cotidianas.

À CAPES pelo aporte financeiro;

À todos que, de uma maneira ou outra, contribuíram para que fosse possível a conclusão desse trabalho.

RESUMO

Nesse trabalho foram estudados os filmes poliméricos formados por poli (álcool vinílico) (PVA) e carboximetilcelulose (CMC), dois polímeros de fácil obtenção, sendo o primeiro sintético e o segundo semissintético. Os filmes foram preparados pelo método da evaporação do solvente e reticulados com ácido cítrico (AC), a fim de melhorar suas características de hidrofobicidade. Os filmes reticulados e não reticulados foram caracterizados via ensaios de intumescimento, solubilidade e permeabilidade aos vapores de água para testar as propriedades de barreira dos filmes. Além desses, foram realizados ensaios de atividade antimicrobiana, microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise termogravimétrica e espectroscopia na região do infravermelho. Os espectros de infravermelho sugeriram formação da blenda através de deslocamento de bandas e mostrou que o processo de reticulação ocorreu. Os filmes reticulados apresentaram melhores resultados em relação às propriedades de barreira à água (solubilidade, intumescimento e permeabilidade) quando comparados aos filmes não reticulados, resultados como eram, de fato, esperados, uma vez que a reticulação reorganiza as cadeias poliméricas de forma a dificultar a passagem de moléculas de água e controlar a passagem de moléculas menores. A análise de degradação térmica mostrou que a estabilidade dos filmes foi afetada pela presença do agente reticulante ácido cítrico, de forma que os filmes reticulados com maior concentração de AC apresentaram a maior estabilidade do ponto de vista térmico. O MEV dos filmes mostrou uma superfície lisa e homogênea, sem separação de fases das blendas e ausência de porosidades. A atividade antimicrobiana realizada com cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *C. tropicalis*, mostrou que nenhum filme apresentou atividade de inibição sobre o crescimento dos microorganismos. Além da caracterização, foi realizada a aplicação dos filmes para sistemas transdérmicos de liberação controlada de fármacos, onde foi avaliada a cinética de liberação dos fármacos paracetamol e fluconazol em filmes reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico. Os resultados da liberação controlada de fármacos mostraram que os filmes apresentaram diferentes comportamentos frente ao controle da liberação, de forma que as blendas apresentaram modelo de liberação de ordem zero, os filmes de carboximetilcelulose não controlaram a liberação e os filmes de PVA conseguiram manter uma concentração constante de fármaco no meio receptor após as 12 horas de ensaio.

Palavras chave: Química, Filmes poliméricos, Método de evaporação, Análise termogravimétrica, Espectroscopia.

ABSTRACT

In this investigation we studied the polymer films formed of poly (vinyl alcohol) (PVA) and carboxymethylcellulose (CMC), both polymers readily available, and the synthetic first and second semi-synthetic. The films were prepared by evaporation of the solvent method and crosslinked with citric acid (CA) in order to improve their hydrophobicity characteristics. The crosslinked films and uncrosslinked were characterized via swelling measurements, the solubility and permeability to water vapors for testing the barrier properties of the films. In addition to these, antimicrobial activity assays were performed, scanning electron microscopy (SEM), thermal gravimetric analysis and spectroscopy in the infrared region. Infrared spectra suggested the formation of the blend by displacement of bands and showed that the crosslinking process occurred. Crosslinked films showed better results in relation to the water barrier properties (solubility, swelling and permeability) compared to films not lattices, results as they were, in fact, expected some time crosslinking rearranges the polymer chains in order to hinder the passage of water molecules and control the passage of smaller molecules. Thermal degradation analysis showed that the stability of the films was affected by the presence of citric acid crosslinking agent so that crosslinked films with higher concentrations of BC had greater stability of the thermal point of view. The SEM of the films showed a smooth and homogeneous surface without phase separation of blends and no porosities. The antimicrobial activity performed with strains of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and *C. tropicalis* showed that no film inhibition activity on the growth of microorganisms. Besides characterization was carried out applying the transdermal films for controlled drug release, which we evaluated the release kinetics of acetaminophen and drugs fluconazole crosslinked films 20 and 30% citric acid. The results of controlled drug release showed that the film exhibited different behaviors across the control release so that the blends presented model release of zero order, carboxymethylcellulose films to uncontrolled release and PVA films were able to maintain a concentration drug constant in the receiving environment after 12 hours of testing.

Key Words: Chemistry, Polymeric films, Evaporation method, Thermogravimetric analysis, Spectroscopy.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Solubilidade, intumescimento e PV_{H_2O} dos filmes não reticulados, reticulados com 20 e 30 % de ácido cítrico (AC)42
- Tabela 2.** Temperatura de degradação térmica e perda de massa dos filmes48
- Tabela 3.** Avaliação da atividade biológica de 15 filmes poliméricos contra bactérias e leveduras através de Técnica de difusão em meio sólido.....60
- Tabela 4.** Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do paracetamol .63
- Tabela 5.** Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi65
- Tabela 6.** Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale ...65
- Tabela 7.** Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do fluconazol68
- Tabela 8.** Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi70
- Tabela 9.** Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale ...70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema ilustrativo de frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a liberação de fármacos de sistemas poliméricos	9
Figura 2. Perfis de liberação de fármacos em função do tempo: convencional versus controlada	10
Figura 3. Estrutura química da celulose com alvos de carboximetilação para formação da CMC	18
Figura 4. Fórmula estrutural da carboximetilcelulose	18
Figura 5. Fórmula estrutural do PVA	19
Figura 6. Fórmula estrutural do ácido cítrico	24
Figura 7. Reação de reticulação no PVA.....	24
Figura 8. Fórmula estrutural do paracetamol	25
Figura 9. Estrutura química do fluconazol	26
Figura 10. Modelo da célula de Franz	34
Figura 11. Espectros de infravermelho obtidos para os filmes formados por PVA e CMC (a) não reticulados, (b) reticulados com 20 e (c) com 30% de ácido cítrico	39
Figura 12. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de PVA e CMC não reticulados analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.....	49
Figura 13. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de PVA e CMC reticulados com 20% de ácido cítrico analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C	50
Figura 14. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de PVA e CMC reticulados com 30% de ácido cítrico analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C	51
Figura 15. MEV da superfície de (a) PVA puro, (b) PVA 20% e (c) PVA 30%. Aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 kV	56
Figura 16. MEV da superfície de (a) PVA/CMC puro, (b) PVA/CMC 20% e (c) PVA/CMC 30%. Aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 kV	57
Figura 17. MEV da superfície de (a) CMC puro, (b) CMC 20% e (c) CMC 30%. Aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 kV	59

Figura 18. Resultado da avaliação da atividade biológica de discos dos filmes poliméricos CMC/PVA (20%) (1), CMC/PVA (2), CMC/PVA (30%) (3), CMC (4), CMC (20%) (5) e CMC (30%) (6) contra *C. albicans* ATCC 76485, método de difusão em meio sólido61

Figura 19. Perfis de liberação/permeação do paracetamol a partir dos filmes de CMC/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de paracetamol liberado (Q , $\mu\text{g cm}^{-2}$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b). As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$)64

Figura 20. Gráfico da quantidade cumulativa de fluconazol liberado (Q , $\mu\text{g cm}^{-2}$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b). As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).....69

SUMÁRIO

1. Introdução	2
1.1 Objetivos.....	5
1.1.1 Gerais.....	5
1.1.2 Específicos.....	5
2. Revisão bibliográfica	7
2.1 Sistemas de liberação de fármacos	7
2.1.1 Sistemas convencionais de liberação de fármacos	7
2.1.2 Sistemas de liberação controlada de fármacos	8
2.1.2.1 Sistemas transdérmicos de liberação de fármacos: novas tecnologias	10
2.2 Cinética de liberação de fármacos	12
2.3 Aplicação de polímeros na liberação controlada de fármacos	16
2.4 Polímeros utilizados no trabalho	17
2.4.1 CMC	17
2.4.2 PVA	19
2.4.3 Blendas poliméricas.....	21
2.5 Agente reticulante: Ácido cítrico.....	22
2.6 Fármacos aplicados em blendas de PVA/CMC.....	25
3. Parte experimental	28
3.1 Reagentes.....	28
3.2 Preparação dos filmes.....	29
3.3 Métodos de caracterização	29
3.3.1 Espectroscopia no infravermelho	29
3.3.2 Intumescimento e solubilidade	29
3.3.3 Permeabilidade aos vapores de água	30
3.3.4 Análise termogravimétrica (TGA).....	31
3.3.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	31
3.4 Aplicação dos filmes poliméricos.....	32
3.4.1 Avaliação da atividade antimicrobiana	32
3.4.2 Ensaio de liberação controlada de fármacos	33
3.4.2.1 Preparação do tampão fosfato.....	33
3.4.2.2 Construção da curva analítica do paracetamol e fluconazol.....	33
3.4.2.3 Ensaio de liberação controlada de fármacos <i>in vitro</i>	33
3.4.2.4 Estudo da cinética de liberação dos fármacos	36
4. Resultados e Discussões	38
4.1 Caracterização dos filmes.....	38
4.1.1 Espectroscopia no infravermelho	38
4.1.2 Solubilidade, intumescimento e permeabilidade aos vapores de água.....	41
4.1.3 Análise termogravimétrica	48
4.1.4 Microscopia eletrônica de varredura	54
4.2 Aplicação dos filmes	59
4.2.1 Análise da atividade antimicrobiana	59
4.2.2 Liberação dos fármacos	62
4.2.2.1 Paracetamol	62
4.2.2.2 Fluconazol	68
5. Conclusões e perspectivas	73

5.1 Conclusões.....	73
5.2 Perspectivas	75
REFERÊNCIAS	76

Capítulo 1
Introdução

1. INTRODUÇÃO

Os sistemas de liberação de fármacos convencional são os mais utilizados pela população do mundo inteiro. Esse sistema consiste da administração de doses repetidas para que seja alcançada a eficácia terapêutica desejada na conclusão de um tratamento ou manutenção da saúde do paciente.

No entanto, mesmo tendo seu uso amplamente disseminado, esse regime de doses apresenta algumas falhas frente a determinados medicamentos ou público alvo. O efeito desejado só é alcançado após dias de tratamento onde são administradas várias doses do fármaco, o metabolismo hepático tira boa parte do medicamento administrado de disponibilidade para o organismo, restando apenas uma pequena fração da concentração administrada, além disso, esse metabolismo, também denominado de efeito de primeira passagem, libera muitos produtos tóxicos ao organismo, que não fazem parte do esquema terapêutico desejado, apenas resultam da quebra da estrutura química do medicamento tecnicamente elaborado, além desses fatores, também existe a variação da concentração plasmática do medicamento administrado em horários diferentes, de forma que a cada nova dose, essa concentração se eleva até um pico e decresce com o decorrer do tempo, processo que se repete a cada novo horário de tomada do medicamento (GIORDANI, 2012).

A quebra da molécula pelo fígado, a variação da concentração plasmática em picos e a própria toxicidade atrelada ao medicamento, fazem com que o sistema de liberação convencional seja, na verdade, limitado, não oferecendo maiores vantagens para o usuário do que a praticidade de obtenção ou de conhecimento à cerca daquele fármaco.

Diante disso, a indústria farmacêutica e a academia lançam diversos esforços para desenvolvimento de novas terapêuticas não condicionadas ao regime de doses. Assim surgiram os sistemas de liberação modificada, onde o fármaco tem um perfil diferente de liberação para o organismo de acordo com a finalidade a qual ele é destinado (SILVA, 2016).

Dentre os sistemas de liberação modificada está o sistema de liberação controlada de fármacos, em que a tecnologia farmacêutica aplicada permite que o fármaco seja liberado a uma concentração programada para determinado tempo, sem

que haja necessidade da administração sucessiva de doses, o fármaco fica disponível em uma concentração terapêutica a partir do sistema que o está liberando. Esse modelo traz as vantagens de extinguir os picos plasmáticos de concentração e o efeito de primeira passagem hepático, diminuindo consideravelmente a toxicidade do fármaco e seus possíveis efeitos adversos derivados do metabolismo de sua molécula.

Os sistemas de liberação controlada estão presentes em produtos para uso oral, parenteral ou tópico. Um representante do grupo de medicamentos de aplicação tópica são os sistemas transdérmicos de liberação, os quais liberam o fármaco localmente, de forma que esse produto atinge a derme e, conseqüentemente, a circulação sanguínea, atingindo efeitos sistêmicos.

Para confecção dos sistemas transdérmicos são utilizados produtos que não interfiram na ação medicamentosa do fármaco que carregam, não sejam tóxicos, não apresentem potencial carcinogênico, isto é, que sejam relativamente inertes do ponto de vista biológico, permitindo apenas a sustentação do modelo de liberação, conhecidos como biomateriais.

Exemplos clássicos dos biomateriais são os polímeros, materiais que detêm das características necessárias ao uso humano e capazes de carrear moléculas de fármaco da forma necessária ao controle da entrega. Muitos polímeros são utilizados na área farmacêutica, seja na matriz de um medicamento a exemplo de metacrilatos, acrilatovinilacetatos, utilizados em adesivos de nicotina, ou como excipientes da formulação em si, como o amido, o sorbitol e a celulose microcristalina (VILLANOVA, 2010).

O Poli(álcool vinílico) (PVA) e a Carboximetilcelulose (CMC) são polímeros de fácil obtenção e muito utilizados no panorama industrial, sendo empregados, inclusive, com finalidades farmacêuticas. A CMC funciona como desintegrante para a fabricação de cápsulas e comprimidos de desintegração rápida e o PVA faz parte da composição de filmes dissolvíveis de dissolução rápida administrados via bucal, oftálmica, vaginal ou tópica (VILLANOVA, 2010).

Uma limitação desses polímeros seria seu alto grau de hidrossolubilidade. Para contornar isso, lança-se mão de ferramentas que protegem suas moléculas da inserção das moléculas de água, evitando, assim, a dissolução do material. Muitos trabalhos

trazem os polímeros sendo reticulados com glutaraldeído, radiação ionizante ou outros métodos que podem ser agressivos ou tóxicos para o emprego dos materiais reticulados em humanos (COSTA-JUNIOR, 2008).

A aplicação de um agente reticulante atóxico é desejável para a aplicação da matriz polimérica em um sistema de liberação controlada de fármacos, a exemplo do ácido cítrico (AC), uma molécula simples de um composto encontrado comumente nas frutas cítricas, empregado como regulador de acidez na indústria alimentícia e que não acarreta nenhum prejuízo à saúde humana (ZANELA, 2015).

Existem estudos desses polímeros isolados ou combinados com outros polímeros na liberação controlada de fármacos como aciclovir, ibuprofeno, sumatriptano, vitaminas e outras moléculas menores (PAWAR, 2004; GOYANES, 2015; RAO, 2016). No entanto, não existem estudos da combinação do PVA com a CMC numa blenda que possa funcionar como uma barreira que controle a permeação de moléculas de fármaco através dela. Os métodos geralmente impregnam o polímero com o fármaco testado, formando um único composto a partir do qual o fármaco é liberado. No presente trabalho, não houve impregnação de fármaco nos filmes, estes foram confeccionados e caracterizados para depois passarem por testes de liberação onde funcionavam como uma membrana de permeação da molécula, permitindo a passagem do fármaco pela sua estrutura a partir de um compartimento doador e, conseguinte, entrega para um compartimento receptor.

Os fármacos testados foram o paracetamol, um medicamento pertencente à classe terapêutica dos AINES (antiinflamatórios não esteroidais) e o fluconazol, um antifúngico da classe dos imidazóis.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Gerais

O objetivo do presente estudo foi o preparo e caracterização de filmes puros e blendas formadas por PVA e CMC, reticulados ou não com ácido cítrico, para posterior análise de seu comportamento na sustentação da liberação controlada de paracetamol e fluconazol em testes *in vitro*.

1.1.2 Específicos

- Avaliar a miscibilidade entre os polímeros na blenda através de espectroscopia na região do infravermelho;
- Realizar a caracterização dos filmes quanto a solubilidade e intumescimento em água;
- Verificar a resistência dos filmes aos vapores de água;
- Analisar a degradação térmica dos filmes;
- Avaliar a homogeneidade das blendas através de microscopia eletrônica de varredura;
- Analisar a atividade antimicrobiana dos filmes reticulados frente a cepas conhecidas de microorganismos;
- Fazer os testes *in vitro*, em células de Franz, para analisar a capacidade de liberação controlada de fármacos dos sistemas poliméricos reticulados.
- Aplicar modelos cinéticos de liberação controlada.

Capítulo 2

Revisão bibliográfica

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Sistemas de liberação de fármacos

A utilização de sistemas terapêuticos tradicionais, quase sempre obtém respostas eficazes e seguras do ponto de vista terapêutico. No entanto, o regime terapêutico ideal requer a administração de um sistema de liberação de fármacos com desempenho terapêutico avançado (LIU, 2009). Nesses medicamentos inovadores, os polímeros são essenciais, uma vez que agem diretamente na liberação dos fármacos (SWARBRICK, 2007).

A utilização de membranas para liberação controlada de fármacos é uma técnica que vem sendo aprimorada ao longo dos anos e vem obtendo resultados promissores devido a sua atividade local e sua habilidade em manter a constância nos perfis de liberação controlada de fármacos (MEI, 2005).

O recobrimento de formas farmacêuticas com filmes poliméricos constitui tipos especiais de sistemas de liberação controlada, os chamados sistemas reservatórios. Na maioria das vezes, a liberação controlada do fármaco, a partir da forma farmacêutica revestida com filme, ocorre em consequência da dissolução do filme pelos fluidos do trato gastrointestinal ou pela penetração destes fluidos através do filme, com consequente difusão do fármaco neles dissolvido (PEZZINI, 2007; SILVA, 2010). Esta liberação pode ser controlada por fatores físico-químicos do organismo como pH, temperatura e força iônica e pode ser constante ou cíclica por um longo período de tempo (CHORILLI, 2007).

A aplicação dos polímeros em sistemas reservatórios constitui uma modalidade diferente de estudo daquele em que um fármaco é impregnado na matriz polimérica. Esse modelo de liberação no qual a molécula de fármaco é liberada a partir da matriz, é denominado modelo matricial, o que não é o caso do presente trabalho.

2.1.1 *Sistemas convencionais de liberação de fármacos*

A maioria das formas farmacêuticas orais inclui um processo de administração sucessiva de doses em um intervalo de tempo definido para que se alcance uma farmacoterapia efetiva. A administração múltipla dessas doses traz consigo uma série de inconvenientes, como ter que seguir a posologia e o tempo de administração

corretamente, depender da cooperação do paciente, riscos de haver flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco, efeitos adversos e aumento da potencialidade tóxica de alguns fármacos como os que possuem pequena janela terapêutica e riscos de overdose (PEZZINI, 2007).

As formas farmacêuticas orais são representadas principalmente pelas cápsulas e comprimidos e apresentam ampla utilização por profissionais da saúde e usuários de medicamentos em geral. Os polímeros entram nesse processo em diferentes funções, como modificador ou melhorador de características organolépticas, tais quais odor, sabor e cor desagradáveis ou pouco atrativos, para proteger o fármaco da luz e umidade, agente agregante, auxiliando na produção de comprimidos e drágeas e também para modular a liberação do fármaco (VILLANOVA, 2010).

Com vista a melhorar esses aspectos e a qualidade de uso do medicamento pelo paciente, são desenvolvidas outras formas de administração farmacológica, como os sistemas transdérmicos de liberação controlada de fármacos. Um adesivo, ou também chamado patch, transdérmico é um reservatório de medicamento combinado a um tipo de adesivo que define uma forma farmacêutica conveniente para uma variedade de medicamentos (PEZZINI, 2007).

2.1.2 *Sistemas de liberação controlada de fármacos*

Um sistema de liberação controlada de fármaco é definido como um sistema de administração desenvolvido para prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar a concentração plasmática e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios químicos e farmacêuticos elaborados (VILLANOVA, 2010).

Polímeros formadores de filmes são uma alternativa aos sistemas convencionais de tratamentos medicamentosos, uma vez que tornam o tratamento mais confortável e funcional à medida que, por exemplo, podem ser aplicados em processos de cicatrização de feridas, carreando um fármaco que será liberado continuamente naquele local, por ser transparente, permitindo a visualização da ferida e podendo ser removido facilmente sem riscos ou danos à integridade física do paciente (OSHIRO JUNIOR, 2014).

A velocidade de liberação do fármaco em sistemas constituídos à base de polímeros hidrofílicos (Figura 1) é condicionada por um ou mais dos seguintes mecanismos cinéticos (PINHEIRO, 2007; SOUSA, 2015):

- Transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica;
- Intumescimento do polímero com formação de uma camada de gel;
- Difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido;
- Erosão do polímero intumescido (LOPES, 2005)

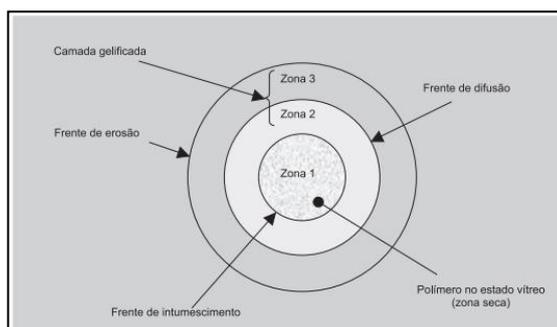


Figura 1. Esquema ilustrativo de frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a liberação de fármacos de sistemas poliméricos.

As matrizes hidrofílicas, quando em contato com o meio de dissolução, absorvem água num primeiro momento. Após a hidratação do sistema, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, e forma-se uma camada gelatinosa de polímero, passando este ao estado maleável. À medida que o núcleo seco fica hidratado, a camada exterior gelificada sofre erosão. Estes dois fenômenos ocorrem simultaneamente e o sistema matricial mantém um volume mais ou menos constante. Quando a penetração da água excede um valor crítico de concentração (quando as interações do tipo água-polímero excedem as interações polímero - polímero), as cadeias poliméricas começam a se separar, facilitando a difusão do fármaco. Nesta fase, a taxa de hidratação diminui relativamente à taxa de erosão. As cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, resultando em aumento da taxa de erosão. Em consequência do aumento da distância entre as cadeias poliméricas, estas deixam de estar interligadas entre si, separando-se com subsequente desintegração total do sistema (LOPES, 2005).

A Figura 2 mostra os diferentes perfis de liberação de fármacos, contrastando a liberação controlada de fármacos com os sistemas de liberação convencionais. No sistema convencional são administradas doses repetidas de fármaco para que se alcance uma concentração plasmática ideal dentro da faixa terapêutica, o que acaba gerando muitas oscilações de doses fora desta faixa. Isso provoca danos ao paciente, que ao esquecer uma dose estará submedicado, e se diminuir o intervalo de administração do medicamento, facilmente correrá o risco de toxicidade (RODRIGUES, 2005).

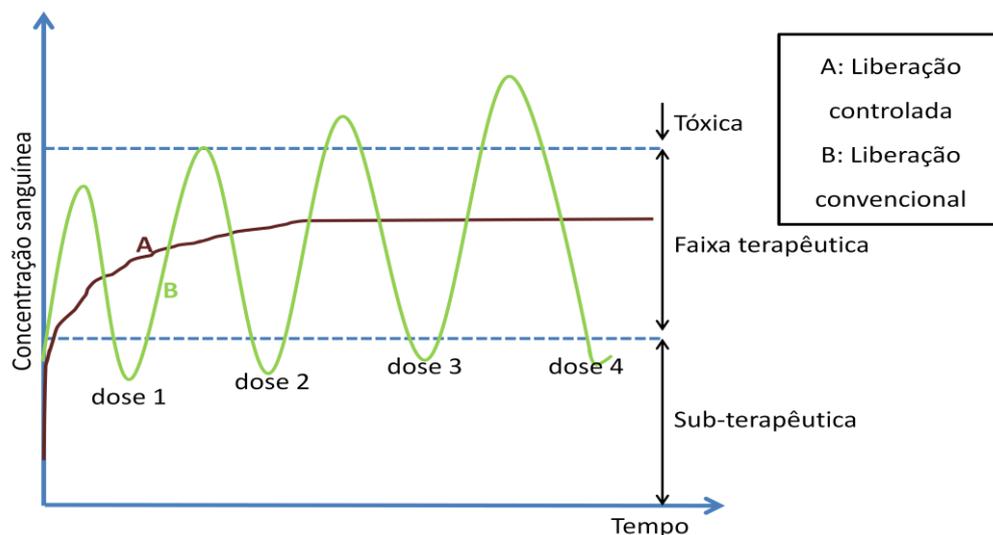


Figura 2. Perfis de liberação de fármaco em função do tempo: convencional versus controlada (SWARBRICK, 2007).

No sistema de liberação controlada, uma única dose pode ser administrada e a tecnologia farmacêutica empregada na confecção do sistema, mantém a concentração do fármaco constante na circulação sanguínea, evitando o acúmulo de medicamentos que pode ocorrer durante a administração de doses consecutivas e diminuindo os efeitos adversos e riscos de toxicidade, além de aumentar o tempo efetivo de meia vida plasmática do fármaco.

2.1.2.1 Sistemas transdérmicos de liberação de fármacos: novas tecnologias

Os sistemas transdérmicos de liberação de fármacos incluem medicamentos inovadores baseados em sistemas reservatórios e matriciais (VILLANOVA, 2010). Esses sistemas são considerados preparações farmacêuticas semissólidas em forma de adesivos ou *patches* e são preparados para aplicação sobre a pele, visando a ação sistêmica do fármaco (VILLANOVA, 2010; OSHIRO JUNIOR, 2014).

As várias vantagens e desvantagens do sistema transdérmico de liberação de fármacos são listadas a seguir:

Vantagens:

- Patches são fáceis de aplicar, não invasivos e indolores
- Os fármacos podem ser liberados por um longo período de tempo
- Reduz a frequência de doses com um único patch continuamente liberando o fármaco por um tempo programado.
- Podem ser utilizados para fármacos que são degradados no pH estomacal, no intestino ou metabolizados pelo fígado, por não sofrem metabolismo de primeira passagem, são direcionados diretamente para a absorção dentro do sistema circulatório.
- Não há interação do fármaco com alimento, enzimas, bebidas e bactérias da flora intestinal;
- Indicados para pessoas idosas que não podem ingerir medicamentos orais
- Indicados para fármacos irritantes orais e com muitos efeitos adversos
- Em caso de toxicidade, o sistema de liberação pode ser parado com a remoção do patch
- Reduzem a variabilidade inter e intra-paciente.

Desvantagens

- Dificuldade de administrar doses maiores que 10 mg/dia
- Drogas com tamanho maior de 500 daltons não são indicadas para sistemas transdérmicos
- Drogas com alta concentração podem causar irritação na pele
- Dificuldade de alcançar altas concentrações plasmáticas (ADAPTADO DE JAWHAT, 2013).

Geralmente, os adesivos contêm o fármaco disperso em um reservatório ou uma matriz, de forma que o sistema é composto por duas camadas poliméricas, a externa que previne a perda do fármaco e sua exposição ao ambiente e a interna, que controla a liberação, podendo haver uma camada adesiva que fixa o sistema na pele (BRACHT, 2000).

O primeiro adesivo desenvolvido e aprovado para uso tópico pelo FDA em 1979 foi o Transderm-Scop®, que veiculava a escopolamina para prevenção de náuseas e vômitos. O sistema foi preparado com EVA (etileno vinil acetato) e PP (polipropileno) poroso e liberava o fármaco por três dias. Atualmente, existem sistemas que mantêm a liberação por até 30 dias (GONÇALVEZ, 2015; RAZA, 2015).

Os polímeros mais utilizados na preparação de sistemas matriciais são o PEG (polietilenoglicol) reticulado, poli(2-etil hexil acrilato), polímeros híbridos baseados em PVA, etilcelulose e HPMC (hidroxipropilmetilcelulose). Em sistemas reservatórios é predominante o uso do etileno vinil acetato, PU (poliuretano) e silicone. Diferentes polímeros originam diferentes membranas conformáveis e com diferentes graus de adesividade, translucência e capacidade oclusiva, além disso, os níveis de transmissão de vapor de água e a taxa de liberação do fármaco também são variáveis (PRAUSNITZ, 2004).

Mangala e col. (2003) relataram a utilização de blendas quitosana/PVA impregnadas com gentamicina no tratamento de queimaduras obtendo ótimos resultados de liberação e eficácia do fármaco na cicatrização. As membranas impregnadas com antimicrobiano, além de absorver de forma controlada os exsudatos, evita a infecção bacteriana. Enquanto isso, a carboximetilcelulose é muito empregada na preparação de formas farmacêuticas orais de liberação modificada (LOPES, 2005). Não há estudos reportando o uso de blendas de PVA/CMC para utilização em um sistema reservatório de liberação de fármaco.

2.2 Cinética de liberação de fármacos

Apesar da complexidade dos fenômenos de difusão, erosão e dissolução envolvidos na liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais hidrofílicos, alguns modelos bem conhecidos são usados extensivamente para analisar a liberação da substância ativa a partir destes sistemas (COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

O primeiro modelo é o de cinética de ordem zero (Eq. 1) e baseia-se na liberação lenta da substância ativa a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_0 t + b$$

(Eq. 1)

onde M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t e M_∞ a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico no $t = 0$; K_0 é uma constante cinética e b é a quantidade inicial de fármaco na solução.

Muitas vezes, a quantidade inicial do fármaco resulta de uma liberação imediata (“burst effect”) motivada pela liberação do fármaco existente à superfície do sistema matricial ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema com liberação imediata do fármaco seguido de liberação mais lenta (LOPES, 2005). Este modelo é geralmente utilizado para descrever a liberação de formas farmacêuticas de liberação controlada, como é o caso dos comprimidos matriciais, dos sistemas osmóticos e das formas revestidas (VARELAS, 1995). De maneira ideal, as preparações destinadas a veicular substâncias ativas segundo liberação prolongada apresentam um perfil de liberação de ordem zero, verificando-se que a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a cedência constante do fármaco. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de obter na prática (SCHAFFAZICK, 2003).

Um segundo modelo baseia-se na equação de Higuchi (1961) (Eq. 2), utilizada para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial. A Equação 2 representa a equação de Higuchi expressa como fração de massa liberada:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t} + b$$

(Eq. 2)

onde K_H corresponde à constante de liberação de Higuchi.

Higuchi descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode ser inadequada, visto estes sistemas estarem sujeitos à erosão, devendo-se atender ao atributo do relaxamento das cadeias

poliméricas para o transporte do fármaco. Assim, a equação de Higuchi apresenta fortes limitações na interpretação dos mecanismos de liberação controlada. No entanto, é mais realista dos vários mecanismos que ocorrem nos sistemas matriciais que o modelo de ordem zero. Este modelo pode ser aplicado com maior exatidão a matrizes unidimensionais pouco solúveis, que não apresentem capacidade de intumescimento, como, por exemplo, o acetato de celulose, nos quais está incorporado um fármaco muito solúvel (TAHARA et al., 1996).

Outro modelo baseia-se na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer et al. (Eq. 3) (KORSMEYER, PEPPAS, 1981; KORSMEYER, 1983). Esta equação, também chamada de Lei das Potências, é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não Fickiano), controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas (RITGER, PEPPAS, 1987). A relação entre a velocidade de liberação e o tempo é igual a:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n + b \quad (\text{Eq. 3})$$

em que K é uma constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume e caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

Esta equação é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco que obedece às leis de Fick ou transporte Fickiano, e outro consequência dos fenômenos de inchamento/relaxamento do gel (expansão dinâmica) e que envolve a transição de um estado semirrígido a outro mais flexível, chamado transporte Caso-II. Nesta equação tem-se em conta não só a difusão do fármaco, mas também o relaxamento do gel como processos determinantes na liberação do fármaco.

Quando n é igual a 0,45, o mecanismo principal, que controla a liberação do fármaco no sistema é a difusão pura (difusão Fickiana clássica). Quando n assume o valor 0,89, a equação corresponde a cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão).

Outros valores de n ($0,45 < n < 0,89$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de Caso II.

Nos sistemas de liberação controlada a extensão e a velocidade de liberação do fármaco resulta da combinação da difusão com o transporte de Caso II das moléculas de fármaco através das cadeias poliméricas (RITGER, PEPPAS, 1987). Nestes casos, a difusão obedece às leis de Fick, enquanto o transporte de Caso II (ENSCORE, 1977) reflete a influência do relaxamento do polímero no movimento das moléculas na matriz.

Um outro modelo matemático de referência é o modelo de Peppas e Sahlin (Eq. 4) (1989). Numa tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenômenos responsáveis pela liberação (difusão e relaxamento), Peppas *et al.* Introduziram um segundo termo na equação de Korsmeyer-Peppas, surgindo o modelo de Peppas e Sahlin:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad (\text{Eq. 4})$$

em que K_1 e K_2 representam constantes que refletem as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana e do mecanismo de erosão/relaxamento (transporte Caso II) e o coeficiente m é o expoente de difusão Fickiana da preparação farmacêutica que apresente uma liberação modificada, qualquer que seja a sua forma.

Os modelos de ordem zero e o modelo de Higuchi são mutuamente exclusivos: quando se aplica um, o outro já não tem aplicação. O mesmo não sucede com o modelo de Korsmeyer-Peppas e o modelo de Peppas e Sahlin, sendo a aplicação destes modelos bastantes úteis para complementar as informações relativamente aos mecanismos de liberação dos fármacos obtidas com a aplicação dos outros dois modelos (LOPES, 2005).

Outros modelos de menor relevância são representados pelas equações abaixo:

Modelo de Hixson-Crowell (Eq.5):

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad (\text{Eq.5})$$

Modelo de Baker-Ionsdale (Eq.6):

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt \quad (\text{Eq.6})$$

2.3 Aplicação de polímeros na liberação controlada de fármacos

Os polímeros estão entre os excipientes mais utilizados na obtenção de formas farmacêuticas, eles podem ser empregados como excipientes em preparações convencionais de medicamentos e cosméticos ou terem suas propriedades modificadas na elaboração de matrizes de liberação sustentada de um fármaco (OLIVEIRA, 2015).

Polímeros utilizados em aplicações biomédicas, sejam eles naturais ou sintéticos, são denominados biopolímeros (MENDES, 2014). Um biopolímero não deve produzir respostas biológicas adversas, nem serem tóxicos, carcinogênicos, antigênicos, mutagênicos ou trombogênicos (HELMUS, 2008). Além disso, esses materiais devem ser biodegradáveis, uma vez que o implante em contato com o organismo vivo não será retirado ao fim de sua função, devendo ser degradado no decorrer do tempo em contato com o corpo (RANI-BORGES, 2016).

Vários biopolímeros vêm sendo estudados para sistemas de liberação controlada de fármacos, com o intuito de liberá-los efetivamente no alvo pretendido e, dessa maneira, aumentar os benefícios terapêuticos do tratamento ou evitar efeitos sistêmicos de medicamentos para ações específicas (FERNANDES, 2014).

Existem estudos com materiais a base de polihidroxibutiratos na imobilização de lípases de espécies de *Candida* sp., inúmeros trabalhos utilizando a quitosana, isolada ou combinada com outros polímeros na área odontológica para controle da flora microbiana na cavidade bucal (TAVARIA, 2013), aplicação do poli(ácido acrílico), conhecido como carbômero na gelificação de medicamentos e cosméticos comercialmente disponíveis, permitindo uma liberação mais lenta de princípios ativos, a exemplo da pomada Cataflan[®] (VILLANOVA, 2010). Estudos incipientes trazem testes empregando principalmente blendas de PCL (poli-capro lactona), poliacrilatos, PEG e outros polímeros na liberação de AINES (antiinflamatórios não esteroidais) e de antibióticos, medicamentos geralmente utilizados para tratamentos prolongados, em que

os polímeros sempre mostram eficientes taxas de liberação das moléculas a partir de suas matrizes (HAAS, 2011; BATISTA, 2015).

2.4 Polímeros utilizados no trabalho

2.4.1 CMC

Polissacarídeos e seus derivados representam um grupo de polímeros naturais largamente utilizados em formas farmacêuticas, sendo preferidos, em detrimento de polímeros sintéticos, devido à baixa toxicidade, baixo custo e disponibilidade. Aliado a isto, a biodegradabilidade, características filmogênicas e facilidade de derivatização têm constituído um elemento de elevado interesse e destaque nas investigações voltadas à sua inclusão no grupo de excipientes farmacêuticos (ALMEIDA, 2013). Exemplo desse grupo de materiais é a celulose e seus derivados, utilizados em colírios, lubrificantes nasais e cápsulas de desintegração rápida (LEAL, 2014).

Segundo Shalaby e Shah (1991), os derivados da celulose são amplamente aplicados na obtenção de produtos farmacêuticos, cosméticos, alimentícios, dentre outros. A carboximetilcelulose é um éter derivado da celulose, comercializado na forma sólida como sal de carboximetilcelulose de sódio (NaCMC). É preparada a partir de macromoléculas de celulose que passam por reações com monocloroacetato, provocando uma substituição parcial de grupos hidroxilas nas posições 2, 3 e 6 da estrutura da celulose por grupos carboximetilas. A cinética de carboximetilação é descrita por uma reação nucleofílica (SIQUEIRA, 2015).

A CMC possui a estrutura baseada no polímero do β -(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosose da celulose, Figura 4, e apresenta boa solubilidade em meio aquoso neutro, ao contrário do seu polímero de origem, totalmente hidrossolúvel (LEAL, 2014). Trata-se de um polímero de baixo custo e apresenta possibilidade de formação de hidrogel, devido à alta capacidade de intumescimento, transparência e biocompatibilidade, além de exibir ótima capacidade de formação de filmes (ALMASI, 2010).

A Figura 3 traz a estrutura química da celulose e os alvos do ataque nucleofílico pelo monocloroacetato, acrescentando grupos carboximetilas na estrutura da celulose,

formando um novo composto, com melhores propriedades de hidrossolubilidade e resistência mecânica, a CMC.

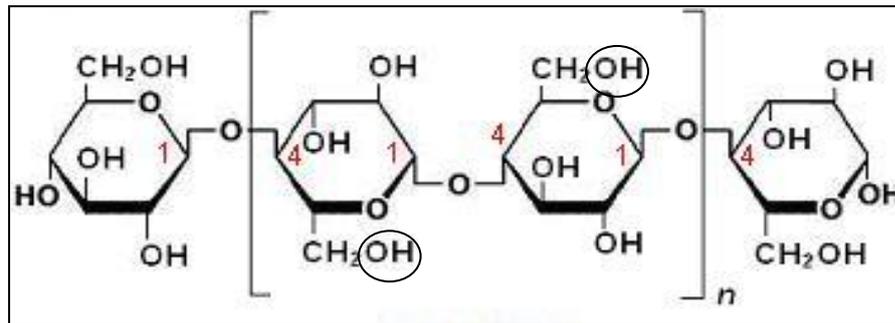


Figura 3. Estrutura química da celulose com alvos de carboximetilação para formação da CMC

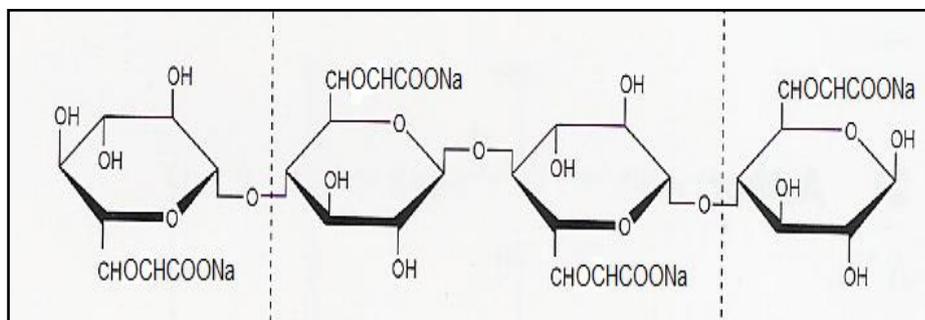


Figura 4. Fórmula estrutural da carboximetilcelulose

Hoje com o aumento da demanda por produtos amigos do meio ambiente, que sejam de fontes renováveis e biodegradáveis, a CMC tem sido mais estudada para produção de biomateriais com propriedades melhoradas, como os biocompósitos (PAHIMANOLIS, 2013; YADAV, 2013), filmes e membranas ou fibras utilizadas para estabilização de outras matrizes poliméricas (BOCHEK, 2012; KIBAR AND US, 2013).

Os derivados da celulose possuem algumas desvantagens que podem limitar suas aplicações como baixa resistência mecânica, quando comparadas a polímeros sintéticos, alta hidrofiliabilidade e podem fornecer substratos que possibilitam o desenvolvimento de patógenos, devido à grande quantidade de açúcares em sua composição (BORTOLIN, 2012). Por isso a necessidade de combiná-la a outro polímero que melhore suas propriedades físico-químicas e estabilize sua matriz, impedindo a liberação de açúcares para o meio.

Em trabalhos que apresentam a mistura de CMC com outros polímeros na formação de blendas, geralmente ocorre um aumento da estabilidade térmica e das propriedades mecânicas dos filmes. Esses trabalhos incluem blendas de amido/CMC (KIBAR AND US, 2013), quitosana/CMC, PVA/CMC (EL-SAYED, 2011) e poli-N-vinilformamida/CMC (BOCHEK, 2012). Entretanto, nenhum desses estudos trazem a combinação do PVA com a CMC para uma possível aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos do tipo reservatório. Os estudos com a blenda PVA/CMC até então existentes, limitam-se a sua caracterização ou outras aplicações como em meios de imobilização de lípases (DALLA-VECHIA, 2005).

A carboximetilcelulose mostrou-se eficaz em estudos anteriores na liberação de fármacos a nível local, Bigucci et al. (2015) mostrou que complexos de CMC e quitosana foram bem sucedidos na liberação local de clorexidina na mucosa vaginal, resultando em controle séptico no local aplicado, podendo, portanto, apresentar bons resultados quando empregado com outros fármacos a depender do sucesso na formação da blenda com o polímero PVA.

2.4.2 PVA

O álcool vinílico é um composto bastante instável que se transforma espontaneamente em acetaldeído. Por este motivo a obtenção do PVA baseia-se num método indireto de polimerização do acetato de vinila formando poli(acetato de vinila) (PVAc), este composto é então hidrolisado a poli (álcool vinílico), formando um composto semicristalino, hidrofílico e constituído pela repetição das unidades monoméricas (CH_2CHOH), Figura 5 (JIA, et al.,2007), restando unidades residuais de grupos acetatos a depender do grau de hidrólise do PVA formado.

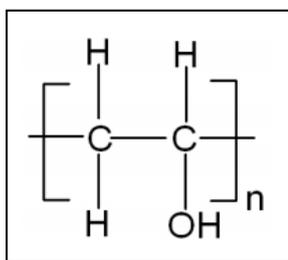


Figura 5. Fórmula estrutural do PVA.

A relação entre o percentual de hidroxilas no copolímero final, após a reação de hidrólise representa o grau de hidrólise (GH) do PVA. Este parâmetro é importante, pois

influencia na caracterização das propriedades deste polímero. O aumento do GH traz consigo a diminuição da solubilidade em água, associada à estabilização energética promovida pelas ligações de hidrogênio intra e intercadeias poliméricas e no aumento da adesão em superfícies hidrofílicas, da viscosidade e da resistência à tração (COSTA JR, 2008). Por essa razão, existem trabalhos que trazem o PVA como um polímero altamente hidrossolúvel e outros como uma estrutura mais cristalina e resistente à água.

O PVA tem sido bastante aplicado na área biomédica devido, principalmente, à sua excelente compatibilidade com tecidos vivos, além de ser atóxico, biocompatível e biodegradável e possuir a capacidade de formar filmes e hidrogéis (GOHIL, 2006; JIA, 2007). O filme de PVA possui características de transparência, maciez e excelente resistência mecânica (COSTA JR, 2008). Como um hidrogel, o PVA contém uma significativa quantidade de água, o que lhe confere a possibilidade de simular o tecido natural, sendo, portanto bem aceito pelo organismo humano (LONDOÑO, 2012).

O PVA é aplicado na fabricação de lentes de contato, componentes artificiais de organismos e em liberação controlada de fármacos (GUERRINI, 2006). Este polímero possui excelente resistência química, resistência à tração, compressão e abrasão (MORAES, 2008).

As propriedades estruturais e a compatibilidade do PVA com outros polímeros têm sido investigadas por muitos autores, como por exemplo, o estudo da hidrofílicidade e transporte de fluxo de membranas de Nylon-4/PVA para diálise, sendo o PVA esterificado com ácido fórmico, uso de blendas de PVA/CMC para o tratamento de águas residuais, recobrimento de sementes, cicatrização de feridas, liberação controlada de fármacos, agentes de liberação de pesticidas dentre outros trabalhos (EL-SALMAWI, 2001).

Testes de liberação controlada de fármacos foram feitas com blendas de PVA e poli(ácido acrílico) com aciclovir por Zepon et al. (2013), mostrando um mecanismo de cinética de liberação anômalo em pH 4,0 e de ordem zero com pH 2,0, relatando a influência direta do pH do meio em que o filme é aplicado para a determinação do mecanismo de transporte do fármaco a partir da blenda.

O principal grupo de polímeros que tem sido combinado ao PVA, são os polissacarídeos, como o amido e os derivados da celulose, como a carboximetilcelulose,

para formação de blendas ou para estabilização da matriz a fim de evitar a separação de fases de outras blendas (PRIYA, 2014).

2.4.3 Blendas poliméricas

A mistura de pelo menos dois polímeros sem que haja reação química entre eles é denominada blenda polimérica e traduz uma forma de melhorar as propriedades físico-químicas dos polímeros envolvidos (MIRANDA, 2011).

Atualmente, 50% dos plásticos disponíveis comercialmente são na verdade blendas poliméricas. Os filmes formados por blendas de polímeros resultam em propriedades físicas e mecânicas melhores do que as dos filmes feitos com seus polímeros puros iniciais, principalmente no que tange à flexibilidade do filme, propriedades sensoriais e de barreira (permeabilidade ao vapor de água, ao O₂ e CO₂), resistência à radiação ultravioleta, a substâncias voláteis e hidrossolubilidade (ALMASI, 2010; ALMEIDA, 2013).

Vários trabalhos têm reportado as aplicações das blendas em materiais fotográficos (LIU, 2002), revestimentos para alimentos (AMARANTE, 2001), engenharia de tecidos (COSTA JR., 2008), liberação controlada de fármacos (KARAVAS, 2006) entre outras.

A produção de blendas a partir de matérias-primas de fontes renováveis, além de baratear o custo de utilização de materiais caros quando utilizados de forma isolada, como é o caso do PVA, um polímero de alto custo quando comparado à CMC, por exemplo, agrega valor ao produto final reduzindo os custos de produção (MORAES, 2008, PRIYA, 2014).

Essas misturas poliméricas podem ser obtidas das seguintes maneiras:

- a) Mistura mecânica: é realizada por fusão dos polímeros.
- b) “Casting”: consiste na dissolução dos polímeros em um solvente comum e evaporação do solvente formando um filme.
- c) Mistura de polímeros em pó fino.

- d) Mistura por polimerização: dissolução de um polímero em um monômero que se polimeriza, formando uma rede interpenetrante.

Alguns polímeros sintéticos são hidrofóbicos e imiscíveis com amidos hidrofílicos, por esse motivo não se pode escolher polímeros aleatórios para formar uma blenda, porque isso provavelmente resultaria em uma mistura termodinamicamente instável, com separação de fases e fracas propriedades mecânicas. Tendo em vista esse aspecto, as pesquisas buscam utilizar polímeros biodegradáveis relativamente hidrofílicos com polímeros sintéticos para a fabricação de blends homogêneas, o que ocorre na escolha da mistura de CMC com PVA (ALMASI, 2010).

A resistência mecânica da CMC pode ser melhorada com o suporte mecânico nas redes poliméricas constituídas pelo PVA. A blenda desses polímeros traz uma combinação das boas características mecânicas e hidrofílicas do PVA com a bioatividade da CMC ampliando a aplicação nas áreas médicas e tecnológicas (BORTOLLIN, 2012).

Além disso, a CMC possui um alto caráter hidrofílico, o que diminui sua estabilidade quando submetido a determinadas condições ambientais. A adição do PVA pode funcionar, inclusive, como um agente plastificante, melhora a atratividade econômica desse material. O PVA funcionando como um agente plastificante reduz as forças intermoleculares e aumenta a mobilidade das cadeias poliméricas, diminuindo ainda a temperatura de transição vítrea por alterar o grau de cristalinidade da CMC, um material amorfo, e aumentando sua permeabilidade a vapores de água sem, contudo, se dissolver na umidade (ALMASI, 2010). Dessa forma, é esperado que a blenda formada tenha propriedades mais semelhantes ao PVA, visto formar um composto mais cristalino do que a CMC amorfa.

2.5 Agente reticulante Ácido Cítrico

Além da formação de blends, outro mecanismo para melhorar as propriedades dos polímeros é a adição de agentes plastificantes e reticulantes (BANKER, 1966).

As características de solubilidade em água dos polímeros, sobretudo os naturais, limitam seus usos, como é o caso da CMC e do PVA puros ou blends (SOUTO, 2011). Na farmacoterapêutica a solubilidade em água pode limitar a disponibilidade do

fármaco para o sítio de ação, o que impede a eficácia medicamentosa de um sistema que utilize um material assim (GOODMAN, 2012).

A reticulação então vem como ferramenta para contornar esse problema. Agentes reticulantes são moléculas de peso molecular menor que as moléculas da cadeia principal a qual serão inseridas e que possuem pelo menos dois grupos funcionais ativos, responsáveis pela formação de ligações cruzadas com as moléculas do polímero, formando uma rede tridimensional estável. A formação dessa rede modifica as propriedades do material reticulado, dependendo da densidade das ligações cruzadas e da relação de mols do agente reticulante e dos monômeros do polímero (COSTA JR., 2008).

Reticulantes como glutaraldeído, etilenoglicol diglicidil éter, tripolifosfato, ácido sulfúrico e epícloridrina, são usados para aumentar a estabilidade química e a resistência mecânica de polímeros naturais e sintéticos (LARANJEIRA, 2009).

O glutaraldeído (GA) é um dos agentes reticulantes mais utilizados na indústria na formação de redes de polipeptídios e proteínas, devido à facilidade de formação de bases de Schiff com os grupos amino das proteínas e os grupos aldeídos do GA. Também é utilizado como reticulante do PVA e alguns polissacarídeos, como a quitosana, tornando-os mais resistentes do ponto de vista físico, químico e microbiológico (OLIVEIRA, 2006).

No entanto, assim como outros agentes reticulantes, o glutaraldeído é tóxico não podendo ser aplicado em materiais que entrarão em contato com organismos vivos, por acarretar uma série de prejuízos para a saúde devido a seu potencial carcinogênico, citotóxico, inflamatório e outras características relacionadas à reatividade de seus grupos funcionais com as células vivas (MACEDO, 2010; PSALTIKIDIS, 2014).

Muitos géis preparados por técnicas de reticulação tradicionais podem liberar resíduo do agente de reticulação para o corpo, portanto, faz-se necessária a atoxicidade do reticulante empregado. De fácil obtenção e atóxico, o ácido cítrico (AC) pode ser incorporado aos filmes de PVA e CMC melhorando suas propriedades de solubilidade aquosa e resistência mecânica sem representar nenhum risco à saúde humana (MÁRMOL, 2013).

O ácido cítrico (AC), Figura 6, apresenta grupos funcionais carboxilas e hidroxilas e existe amplamente nas frutas cítricas, onde é o principal ácido. É um ácido orgânico que pode ser utilizado no processamento de materiais abrindo novas possibilidades para a utilização de materiais originalmente frágeis e sensíveis à água. Uma grande vantagem que o ácido cítrico traz é a diminuição da viscosidade, reduzindo a tensão interfacial entre os polímeros contribuindo para a melhora da compatibilidade entre os materiais (Vargas, 2011).

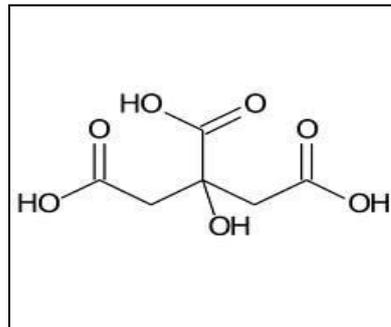


Figura 6. Fórmula estrutural do ácido cítrico.

O ácido cítrico age modificando a matriz polimérica, formando interações e ligações químicas com os grupos funcionais, criando uma nova rede estrutural a partir da criação de ligações cruzadas (ALMASI, 2010).

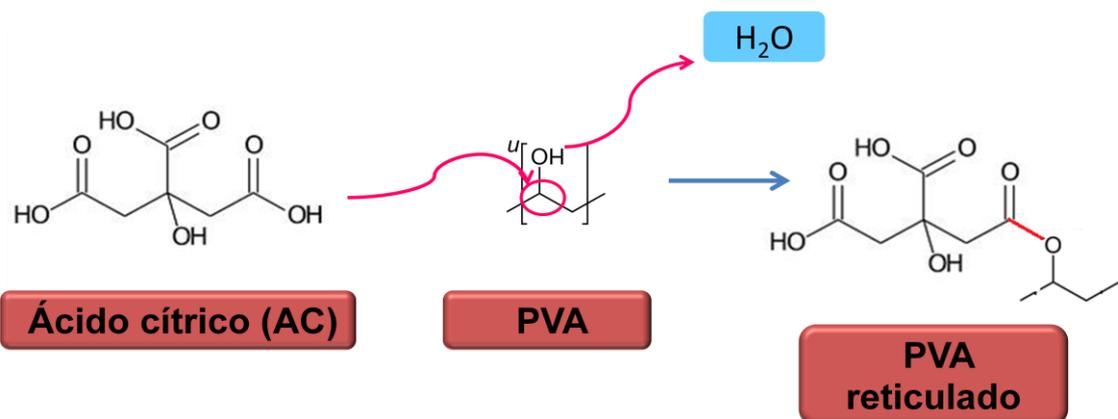


Figura 7. Reação de reticulação no PVA

Na Figura 7 pode-se observar como ocorre a reação de reticulação entre AC e PVA. A reticulação acontece de forma semelhante entre AC e CMC. Ocorre uma reação entre o oxigênio do grupo hidroxila ácido com o carbono do grupo álcool do PVA, liberando uma molécula de água e formando uma nova ligação química, o éster. Essa

esterificação é evidenciada em análises como espectroscopia na região do infravermelho e ocorre entre 130-175°C (REDDY, 2012; NIU, 2015).

Outros trabalhos vêm utilizando o ácido cítrico em filmes de amido para estudo de suas propriedades de barreira, efeito no pH e na hidrólise desses materiais a partir da reticulação química com o AC, mostrando que esse agente reticulante aumenta a resistência do filme frente à hidrólise (OLSSON, 2013). Quando adicionado a termoplásticos como poli(lático ácido) em blendas com flúor, o ácido cítrico atuou como um plastificante, promovendo hidrólise das ligações glicosídicas quando acrescentado em excesso (ABDILLAH, 2013).

Não há estudos reportando a aplicação do ácido cítrico em blendas de PVA/CMC como reticulante.

2.6 Fármacos aplicados em blendas de PVA/CMC

Nesse estudo foi analisada a cinética de liberação dos fármacos paracetamol, Figura 8, e fluconazol, Figura 9, de acordo com os modelos mais adequados a cada polímero e suas respectivas propriedades de liberação.

No caso do paracetamol tem-se um fármaco que é empregado na farmacoterapêutica como antitérmico e antiinflamatório, onde são requeridas administração de múltiplas doses em um período de, pelo menos, 3 dias, podendo provocar sérias lesões hepáticas devido a seu potencial hepatotóxico, sendo por isso, inclusive proibido em alguns países. Isso não ocorre se o fármaco for direcionado a um local específico de ação, ou se uma forma farmacêutica tecnicamente elaborada, como um filme dissolvível, for utilizado, protegendo a molécula do efeito de primeira passagem e, conseqüentemente, evitando esse efeito grave e indesejado (GOODMAN, 2012).

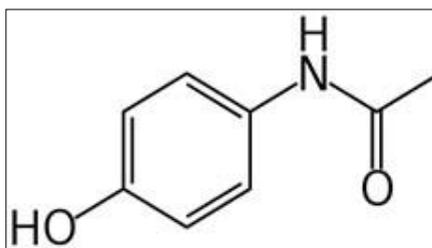


Figura 8. Fórmula estrutural do paracetamol

O fluconazol é um antifúngico da família dos imidazóis, utilizado para o tratamento de infecções como candidíase. Essa infecção é geralmente autolimitada, podendo ser tratada localmente sem prejuízos sistêmicos para o paciente, no entanto, apenas formas farmacêuticas do tipo pomadas e cremes estão disponíveis para um tratamento farmacológico nesse aspecto. O preparo de filmes poliméricos com potencial aplicação em sistemas de liberação de fluconazol traria muitas vantagens ao tratamento das infecções fúngicas, uma vez que evitaria a perda de fármaco pelo metabolismo no organismo, quando administrado pela via oral, além de estar diretamente disponível em sua forma ativa já no sítio de ação (REIS, 2014).

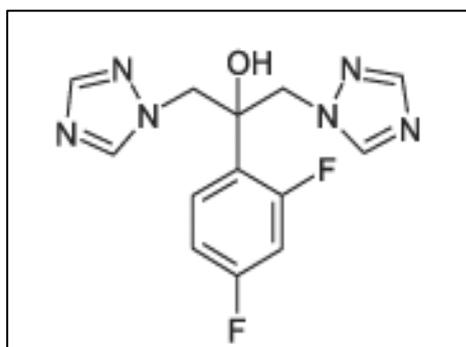


Figura 9. Estrutura química do fluconazol

Não existem estudos a cerca da liberação desses fármacos a partir de matrizes poliméricas de PVA/CMC. A escolha desses fármacos se deu pelo fato de que o desenvolvimento de uma forma farmacêutica que torne disponível esses medicamentos a partir de uma liberação local e sustentada para atingir níveis sistêmicos, vai auxiliar na diminuição da hepatotoxicidade do paracetamol e no direcionamento do fluconazol para seu local de ação, permitindo a eficácia terapêutica aliada a uma melhor qualidade de tratamento para o paciente.

Capítulo 3

Metodología experimental

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes

- ✓ Poli (álcool vínlico): 22.000 g/mol, 87-89% hidrolisado (Sigma-Aldrich);
- ✓ Carboximetilcelulose: 262,19 g/mol, 99,50% mínimo de base seca
- ✓ Ácido cítrico monohidratado granular (J.T. Baker);
- ✓ Hidróxido de sódio (Fmaia);
- ✓ Sílica gel azul (Dinâmica);
- ✓ Etanol P.A. (Dinâmica);
- ✓ Acetona (Synth);
- ✓ Cloreto de sódio (Biotec);
- ✓ Cloreto de potássio (Fmaia);
- ✓ Fosfato de potássio monobásico (Vetec);
- ✓ Fosfato de sódio dibásico (Vetec);
- ✓ Paracetamol – doado pelo laboratório de farmacotécnica da UFPB
- ✓ Fluconazol – doado pelo laboratório de farmacotécnica da UFPB
- ✓ Meio de cultura Agar nutriente (DIFCO LABORATORIES/France/USA);
- ✓ Meio de cultura Agar Sabouraud Dextrose – ASD (DIFCO LABORATORIES/FRANCE/ USA);
- ✓ Água deionizada obtida a partir de um sistema Millipore-Q

Os fármacos (paracetamol e fluconazol) utilizados foram gentilmente cedidos pelo Professor MSc. Pablo Queiroz Lopes, Laboratório de Farmacotécnica / Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF) / Centro de Ciências da Saúde (CCS) / Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

A solução tampão fosfato foi preparada utilizando-se cloreto de sódio, fosfato de sódio, cloreto de potássio e fosfato de potássio, pesando-se quantidades conhecidas para alcançar o pH de 7,4.

Os equipamentos utilizados para os testes e ensaios de caracterização estão descritos em cada etapa da metodologia.

3.2 Preparação dos filmes

Os filmes poliméricos foram preparados pelo método de evaporação do solvente (*casting*) em placas de poli(tetrafluoroetileno) (*Teflon*®) (UYAR;TONELLI; HACALOĞLU, 2006). Quantidades conhecidas de polímero foram dissolvidos em água deionizada sob agitação magnética para preparação dos filmes de polímeros isolados e das blendas poliméricas nas proporções PVA/CMC: 100/0, 50/50 e 0/100 (m/v) na concentração de 1% m/v. Depois de homogeneizadas, as soluções foram vertidas em placas de poli(tetrafluoroetileno) para evaporação espontânea do solvente à temperatura ambiente. Também foram preparados, através do mesmo procedimento, filmes a uma concentração de 0,25% m/v para a análise de FTIR.

Para os filmes poliméricos reticulados, seguiu-se o mesmo método, porém, quantidades conhecidas do polímero foram dissolvidas em água juntamente a uma quantidade relativa de 20% e 30% de ácido cítrico em relação à massa acrescentada do polímero. Após a formação dos filmes, estes foram submetidos a aquecimento em mufla (EDG, série F1800) a 170° C durante 3 h para que ocorresse a reação de reticulação, relatada na literatura como ocorrendo entre 140 e 175° C (AGUIAR, 2014). Também foram assim preparadas as amostras de filmes reticulados a 0,25% de PVA e CMC para a análise de FTIR.

3.3 Métodos de caracterização

3.3.1 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

Os filmes 0,25% (m/v) foram analisados por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), em um aparelho Digilab Excalibur, do Laboratório de Química Orgânica e Medicinal da UFPB, série FTS 3000 com faixa espectral de 400 a 4000 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

3.3.2 Intumescimento e solubilidade

As amostras dos filmes reticulados formados por PVA/CMC (4 cm^2) com proporções mássicas 100/0, 50/50, 0/100, obtidas pelo método de evaporação do solvente, foram secas, pesadas e submetidos a ensaios de intumescimento e de solubilidade em água.

A capacidade de absorção de água dos filmes foi obtida através de medidas de grau de intumescimento (I) em função do tempo. Cada filme (2x2 cm) foi imerso em 30 mL de água deionizada. As amostras foram cuidadosamente removidas do meio em determinados períodos de tempo e, após leve secagem da superfície com um papel absorvente para retirar o excesso de água, foram pesados para avaliar o intumescimento como uma função do tempo de imersão. O tempo mínimo foi de 20 min e o máximo tempo de imersão foi de 55 h.

Para determinar o grau de solubilidade (S), cada filme foi imerso em 30 mL de água deionizada por 24 h. Após esse período, os filmes foram levados à estufa para secagem à temperatura de 80 °C durante 30 min, procedimento esse repetido até obtenção de peso constante das amostras.

O grau de intumescimento e a solubilidade dos filmes foram determinados de acordo com a Eq. 7, a partir da quantidade de fluido absorvida pelo polímero em relação à massa inicial (peso intumescido (W_t) – peso seco (W_0), dividida pelo peso seco) (ZHANG, 2007).

$$S (\%), I(\%) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (\text{Eq. 7})$$

As análises de intumescimento e solubilidade foram realizadas em triplicata.

3.3.3 Permeabilidade aos vapores de água

A permeabilidade aos vapores de água (P_{VA}) foi determinada através do método gravimétrico baseado na norma ASTM E 96-00.

Os filmes foram cortados e secos em estufa durante 3 dias a 80°C. Em seguida, foram selados na borda superior de um recipiente contendo sílica gel seca (2% umidade relativa), formando uma célula isolada do ambiente de acondicionamento pelo filme com área de permeação de 32,15 cm² que teve sua massa inicial medida. Essa célula foi acondicionada em um recipiente fechado contendo solução supersaturada de cloreto de sódio a temperatura ambiente e umidade relativa de 75±5 %. As células foram pesadas em intervalos regulares de tempo durante 72 h. As pesagens periódicas determinam a taxa de transmissão do vapor através do filme, sendo, geralmente, necessárias e suficientes oito pesagens (ASTM E96-00, 1993). As medidas foram realizadas em

duplicata e o ganho de massa em função do tempo determinou a quantidade de água permeada.

A P_{VA} pode ser calculada a partir da Eq. 8:

$$WVTR = \Delta w / (\Delta t \cdot A) \quad (g \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}) \quad (\text{Eq. 8})$$

onde, $\Delta w / \Delta t$ é a taxa de transferência, quantidade de perda de umidade por unidade de tempo ($g \cdot s^{-1}$) e A é a área exposta para transferência de umidade (m^2) (CHENG et al., 2002).

Antes do teste de permeação, a espessura dos filmes foi medida e os valores de permeabilidade ao vapor de água foram calculados pela Eq. 9 a seguir:

$$P_{va} = WVTR \times l / \Delta p \quad (g \cdot m^{-2} \cdot s^{-1} Pa^{-1}) \quad (\text{Eq. 9})$$

onde, l é a espessura do filme, Δp é o gradiente de pressão de vapor de água entre os dois lados do filme (Pa) e P_{va} = permeabilidade do filme (DEBEAUFORT *et al.*, 1993).

A espessura dos filmes poliméricos (ϵ) foi medida usando um micrômetro (ZAAS Precision), com sensor de medida de 0,25 x 0,01 mm de diâmetro, sendo calculado o valor médio a partir de 5 medidas em pontos diferentes.

3.3.4 Análise Termogravimétrica (TGA)

As análises termogravimétricas (TGA) foram realizadas em um equipamento Shimadzu Thermoanalyser TA-60, do Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície da UFPB. Os ensaios foram realizados sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ e taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$. A massa de amostras utilizada foi de aproximadamente 5,0 mg. As curvas foram analisadas através do *Software* Origin 8 para verificar o perfil de decomposição térmica.

3.3.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia dos filmes obtidos foi avaliada através de microscópio eletrônico de varredura (MEV) marca ZEISS modelo LEO 14-30, do Laboratório de Solidificação Rápida da UFPB. Foram analisadas a superfície superior dos filmes. As imagens foram

obtidas utilizando tensão de aceleração de 15 kV e aumento de 3000 vezes. Antes da análise as amostras foram cobertas com fina camada de ouro por aspersão usando baixa taxa de deposição.

3.4 Aplicações dos filmes poliméricos

3.4.1 Avaliação da atividade antimicrobiana

Nos ensaios de atividade biológica, os filmes poliméricos foram utilizados na forma de discos com diâmetro aproximado de 10 mm. O ensaio foi realizado com cinco cepas: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *C. tropicalis*. As cepas foram cedidas do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo ao Laboratório de Micologia e de Microbiologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba. As mesmas foram mantidas em meio de cultura apropriado, ágar Nutriente e ágar Sabouraud-Dextrose-ASD e conservadas a 4 °C (bactérias) e a 35 °C (leveduras). O controle do crescimento foi feito em meio adequado para cada grupo de microorganismo, sendo utilizados os meios ágar-nutriente e ágar-ASD.

Em placas de Petri (15 x 90 mm), descartáveis e estéreis, foi depositado 1 mL do inóculo de cada micro-organismo, previamente preparado. Foi adicionado 20 mL de ASD, fundido e resfriado a 45-50 °C. Foi realizada a homogeneização lenta. Após solidificação do meio, foram depositados os discos de cada filme polimérico com 10 mm de diâmetro. Ao mesmo tempo foi realizado controle para cada micro-organismo nas mesmas condições dos ensaios biológicos.

Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado foi expresso pela média aritmética dos halos de inibição obtidos nos dois ensaios. A atividade biológica do produto foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes parâmetros: **diâmetro < 10 mm = inativo; 10-12 mm=parcialmente ativo; 12-18mm=ativo; >18 mm=muito ativo** (WONG-LEUNG, 1988; RIOS, 1988; NAQVI,1991; COLE, 1994; ALVES, 2000).

3.4.2 Ensaios de liberação controlada de fármacos

3.4.2.1 Preparação do tampão fosfato

O tampão fosfato PBS pH 7,4 foi utilizado como solvente para obtenção das curvas de calibração dos fármacos e nos ensaios de liberação de fármacos. Para preparação do tampão foram pesados 8,00 g de NaCl, 0,20 g de KCl, 1,44 g de Na₂HPO₄, 0,24 g de KH₂PO₄ em 1L de água deionizada. O pH da solução foi medido em 7,4 utilizando pHmetro.

3.4.2.2 Construção das curvas analíticas do paracetamol e do fluconazol

A curva de calibração do paracetamol foi preparada a partir de uma solução-uma solução estoque (20 µg/mL), nas concentrações de 1, 2, 4, 8, 10, 12, 16 e 20 µg/mL. A curva de calibração do fluconazol foi obtida a partir de uma solução-estoque (100 µg/mL) utilizando as concentrações de 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL. Para a construção de todas as curvas foram feitas diluições volumétricas das soluções-estoque utilizando como diluente tampão fosfato pH 7,4.

As soluções foram submetidas à varredura na região do UV entre 200-400 nm em cubeta de quartzo (1 cm de caminho ótico). Os valores de absorvância foram determinados espectrofotometricamente em um espectrofotômetro modelo 1800 Shimadzu nos comprimentos de onda (λ) 243 nm (paracetamol) e 261 nm (fluconazol), correspondente às absorções máximas para os fármacos nesta região espectral. As medidas foram realizadas em triplicata. As médias das áreas relacionadas às três determinações para cada diluição dos fármacos foram plotadas no eixo das ordenadas e as concentrações no eixo das abscissas para a construção da curva analítica.

3.4.2.3 Ensaios de liberação controlada de fármacos in vitro

A liberação controlada de fármacos foi realizada utilizando apenas as amostras de filmes reticulados de PVA/CMC na proporção de 100/0, 0/100 e 50/50 com 20 e 30% de ácido cítrico. Foram utilizadas 3 células de Franz (Figura 10) para as análises em triplicata. As células consistiam de um compartimento receptor de 15 mL, uma área de difusão disponível de 1,76 cm², acopladas a um sistema de agitação magnética e em banho termostatizado com circulação externa em 37° C, mimetizando o ambiente orgânico do corpo humano.

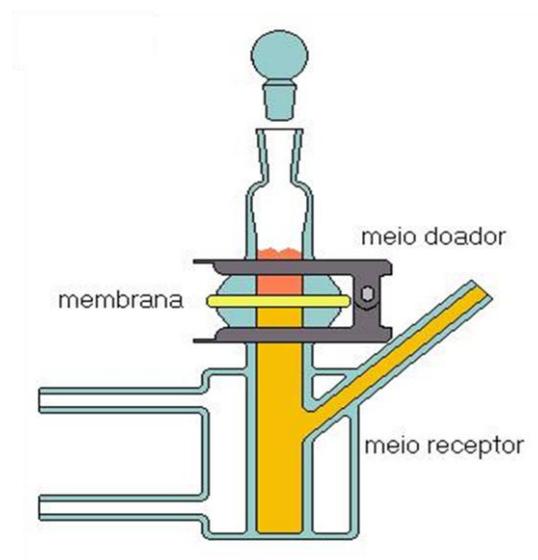


Figura 10. Modelo da célula de Franz

As três células de Franz foram interligadas com circulação de água, auxiliada por uma bomba submersa para aquário com vazão de 150 mL min^{-1} , e banho termostático mantendo a temperatura a $37 \pm 2^\circ\text{C}$.

De acordo com a Figura 10, a célula de Franz é dividida em compartimento doador, compartimento receptor e possui um local entre esses dois meios para alocação da membrana para teste. No compartimento doador foi colocada a solução contendo o fármaco testado, no meio receptor foi colocada solução tampão fosfato e entre esses dois ambientes foi alocado o filme polimérico (COSTA JR., 2008)..

Os filmes poliméricos foram mantidos previamente mergulhados em solução receptora (tampão fosfato) por 1 h antes de serem alocados nas células de Franz. Após esse período os filmes eram, então, dispostos nas células, evitando a formação de bolhas, de modo que uma superfície ficara em contato direto com a solução doadora contendo o fármaco em análise, e a outra superfície em contato com a solução receptora, mantida sob agitação constante por uma pequena barra magnética, durante todo o experimento (COSTA JR., 2008).

Os fármacos utilizados foram paracetamol e fluconazol, na forma de matéria prima purificada. Para os testes com paracetamol foi utilizada solução a 10 mg/mL de fármaco, e para os testes com fluconazol, solução com 5 mg/mL de fármaco. À medida

que a solução de fármaco passa pelo filme, alíquotas de 3 mL da fase receptora foram coletadas nos tempos 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 h e analisadas no espectrômetro na região do Ultravioleta da marca Shimadzu, do Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície da UFPB. Para manter o volume constante, a cada coleta foi reposto ao sistema 3 mL de solução tampão. As absorvâncias obtidas foram empregadas em cálculos farmacotécnicos para quantificação da concentração de fármaco liberada em cada intervalo de tempo. Esses resultados foram expressos em gráficos da concentração versus tempo para cada uma das composições e cada fármaco.

Para a determinação da quantidade de fármaco permeada ou acumulada no compartimento receptor foi utilizada a curva padrão de fluconazol em tampão fosfato pH 7,4, obtida em comprimento de onda 261 nm e para o paracetamol em tampão fosfato pH 7,4 obtida em comprimento de onda em 243 nm. Esse cálculo foi feito considerando o volume total da célula de Franz, a quantidade de fármaco retirada nas coletas de amostras anteriores e a área de difusão para a liberação na célula a partir da Eq. 10 (PATEL, 2013; ZHU, 2008):

$$Q_t = V_r \times C_t + \sum_{i=0}^{t-1} V_s \times C_i / A \quad (\text{Eq. 10})$$

onde, C_t é a concentração de fármaco na solução do compartimento receptor em cada tempo de amostragem, C_i é a concentração de cada amostra, V_r e o V_s são os volumes do compartimento receptor e da alíquota retirada, respectivamente e A é área de difusão ($1,76 \text{ cm}^2$).

O fluxo (J) ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) foi determinado pela inclinação da curva obtida Q ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$) versus tempo (h) (PANIGRAHI *et al.*, 2005) O coeficiente de permeabilidade (K_p) foi calculado conforme Eq. 11 (OZGUNEY *et al.*, 2006):

$$K_p = J/C_d \quad (\text{Eq. 11})$$

onde, J é o fluxo ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$) e C_d é a concentração no compartimento doador da célula de Franz.

3.4.2.4 Estudo da cinética de liberação dos fármacos

A partir dos dados de liberação obtidos, foi realizada a análise dos mecanismos envolvidos no processo de liberação dos fármacos, através da aplicação de vários modelos matemáticos como: Ordem zero (Eq. 1), Primeira-Ordem (Eq. 2), Higuchi (Eq. 3), Hixson–Crowell (Eq.5), Korsmeyer-Peppas (Eq. 4) e Baker–Lonsdale (Eq. 6), com auxílio do Software Sigma Plot 12.

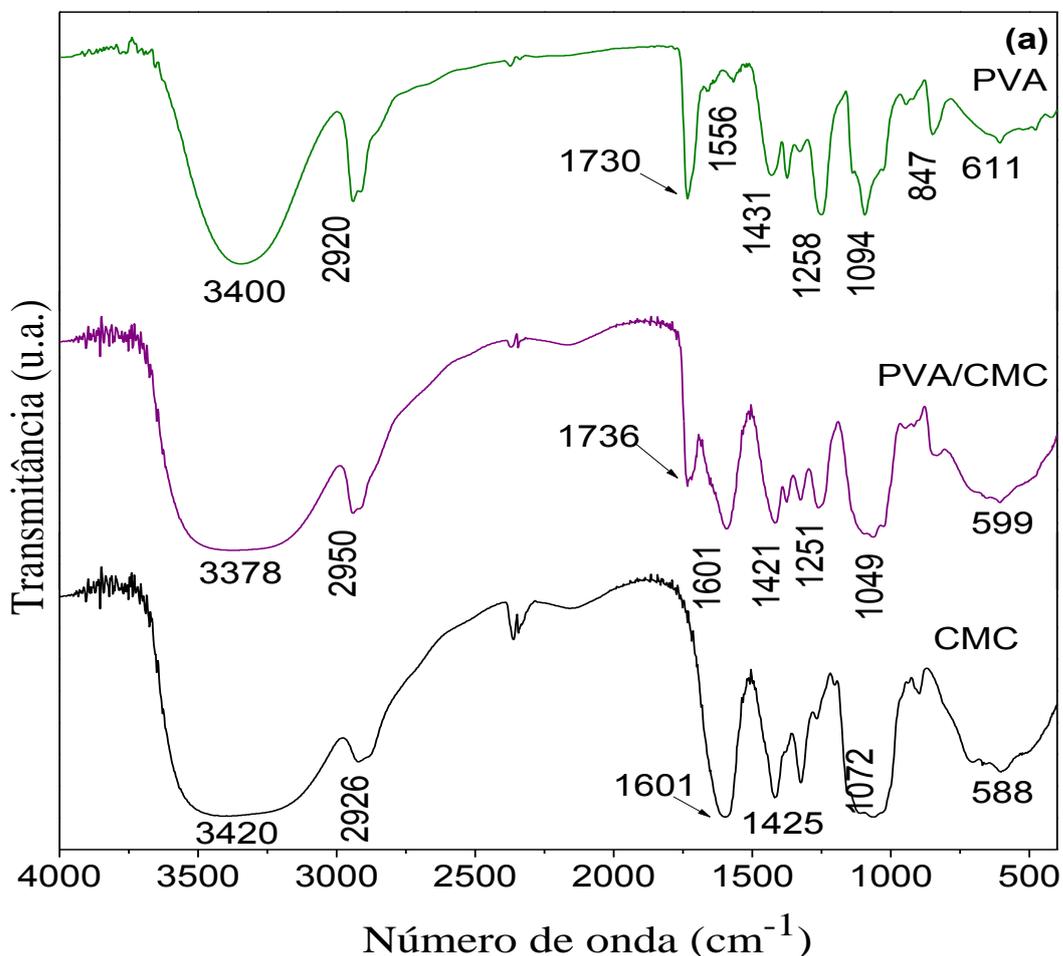
Capítulo 4
Resultados e discussões

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES POLIMERICOS PVA/CMC

4.1.1 Espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho foi utilizada para avaliar a interação entre os polímeros PVA e CMC na formação das blendas e a reação de reticulação dos filmes com a adição do ácido cítrico. Os espectros de infravermelho obtidos para os filmes de CMC, PVA e PVA/CMC não reticulados, reticulados com 20% AC e reticulados com 30% AC estão representados nas figuras 11a, b e c respectivamente.



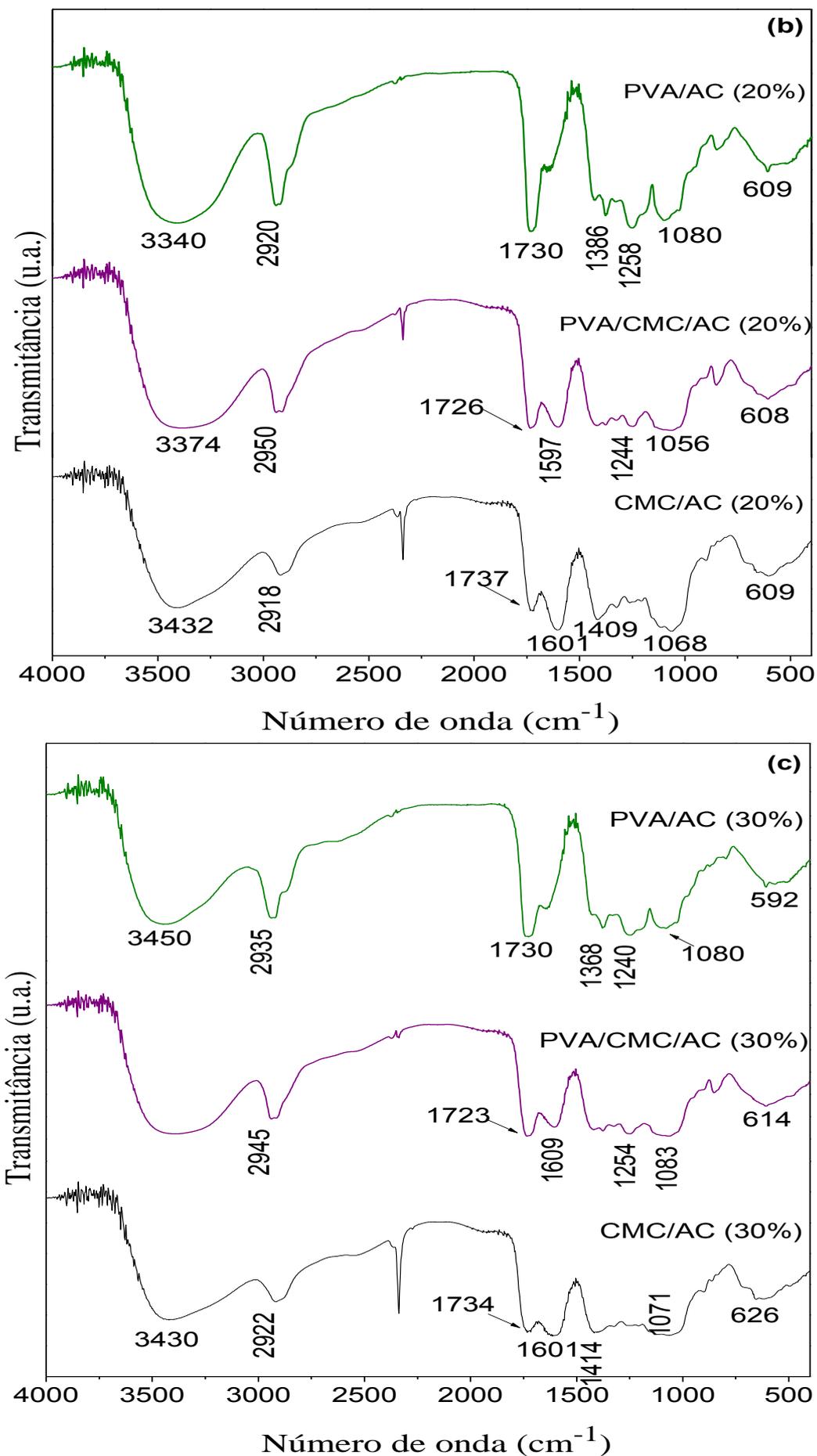


Figura 11. Espectros de infravermelho obtidos para os filmes formados por PVA e CMC (a) não reticulados, (b) reticulados com 20 e (c) com 30% de ácido cítrico.

O espectro de infravermelho do filme de PVA, mostrado na Figura 11 (a), apresentou uma banda larga na região de 3400 cm^{-1} referente ao estiramento vibracional do grupo OH de água absorvida. Esta região também aparece nos espectros do CMC e da blenda, o que pode indicar água residual do processo de secagem ou inserida na própria estrutura dos polímeros. As absorções localizadas na região de 2920 cm^{-1} , vistas nos espectros das figuras 11 (a), (b) e (c), em todos os filmes, são bandas características de grupos metilas e metilenos e seus respectivos estiramentos vibracionais simétricos e assimétricos. A absorção em aproximadamente 1258 cm^{-1} , observada nos espectros do PVA, refere-se a deformações de grupos CH_2 (LIN et al., 2013). O estiramento vibracional de C-O de álcoois pode ser visualizado nas figuras dos espectros de PVA na região de $1080\text{-}1094\text{ cm}^{-1}$, referentes à sequência cristalina do PVA (RAMOS, 2009).

O espectro da CMC apresenta uma absorção na região de 3430 cm^{-1} , melhor observada nas Figuras 11 (b) e (c), que corresponde a estiramentos do tipo $-\text{OH}$, presentes em toda a sua estrutura molecular, ligados aos anéis glicosídicos. No espectro da Figura 11 (a), essa banda encontra-se um pouco deslocada para a direita, o que pode ocorrer devido à maior concentração de água na estrutura do filme não reticulado.

Na região de impressão digital do CMC das Figuras 11 (a), (b) e (c) encontram-se as bandas na região de 1072 cm^{-1} que corresponde ao estiramento e deformação C-OH da ligação glicosídica (MENZEL, 2013). Bandas em 1425 cm^{-1} estão relacionadas à vibrações de grupos O-H (ABDELRAZEK, 2010; KUMAR, 2010).

A presença dos grupos COO^- na região de 1730 cm^{-1} verificada nas Figuras 11 (b) e (c), confirma a reação de esterificação dos polímeros com o agente reticulante ácido cítrico. Nos espectros da CMC, essa banda aparece e se desloca de acordo com a concentração do ácido cítrico adicionado, enquanto no PVA essa banda se desloca no sentido da maior concentração de grupos ésteres, porque o PVA já possui esses grupos em sua estrutura molecular (REDDY, 2012; NIU, 2015). Ocorre um aumento na intensidade dessas bandas conforme aumenta a concentração de ácido cítrico acrescentada nos filmes (MIRANDA, 2011).

As bandas observadas na região próxima a 1601 cm^{-1} são indicativas de grupos C-O e podem também ser referentes a ligações cruzadas de hidrogênio entre as cadeias poliméricas, inter e intramoleculares entre a CMC, o PVA e o AC (LUSIANA, 2013).

Os espectros das blendas mostram bandas semelhantes aos dos filmes puros, mostrando adição de suas propriedades, formando um espectro dotado das principais bandas dos polímeros formadores. O espectro da blenda reticulada mostrou um deslocamento da banda referente á adição do ácido cítrico, uma vez que essa banda na região de 1730 cm^{-1} já existia devido à presença dos grupos ésteres do PVA.

A interação do AC com os polímeros, numa provável rede reticulada, é condizente com o objetivo do processo e pode ser refletido nas demais propriedades dos filmes, como solubilidade em água, permeabilidade a vapores de água.

4.1.2 Solubilidade, intumescimento e permeabilidade aos vapores de água (P_{VA})

Medidas de solubilidade, intumescimento e permeabilidade aos vapores de água foram determinadas gravimetricamente em função do tempo nos filmes reticulados com ácido cítrico, sendo que os filmes não reticulados também foram avaliados em ensaios de P_{VA} e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1. O grau de intumescimento dos filmes permaneceu praticamente constante durante as 48 h de análise, desta forma estão apresentados na tabela apenas os valores referentes à medida realizada após 48 h de imersão.

As propriedades de intumescimento, solubilidade e permeabilidade dos filmes poliméricos são determinantes para a finalidade a qual eles serão empregados. No recobrimento de sementes, por exemplo, é desejável que o filme seja capaz de reter quantidade significativa de água para garantir a hidratação das sementes. Na utilização como carreadores de fármacos nos sistemas transdérmicos, a alta hidrossolubilidade limita a aplicação por interferir na biodisponibilidade do fármaco (OLIVEIRA et al., 2009).

Os estudos de solubilidade e intumescimento dos filmes sem reticulante não foram realizados visto que as cadeias poliméricas de seus constituintes são altamente susceptíveis ao ataque das moléculas de água sendo, portanto, totalmente hidrossolúveis (ZOU, QU E ZOU, 2007). A total hidrossolubilidade dos filmes de PVA e CMC sem agente reticulante se devem, sobretudo, à grande quantidade de grupos hidroxilas na molécula (IBRAHIM, 2013). Apenas os ensaios de permeabilidade aos vapores de água foram realizados, porque os vapores de água não solubilizam os filmes devido à dispersão e desorganização das moléculas de água no vapor. Apenas o contato contínuo

com a água líquida permite a ligação dos grupos hidroxilas dos polímeros com os a água, solubilizando-os (SILVA, 2013).

Tabela 1. Solubilidade, intumescimento e P_{VH_2O} dos filmes não reticulados, reticulados com 20 e 30 % de ácido cítrico (AC)

	SOLUBILIDADE (%)	INTUMESCIMENTO (%)	PERMEABILIDADE ($\text{g}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{Pa}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)
PVA	-	-	$3,8 \times 10^{-11} \pm 0,05 \times 10^{-11}$
PVA/CMC	-	-	$3,8 \times 10^{-11} \pm 0,04 \times 10^{-11}$
CMC	-	-	$6,6 \times 10^{-11} \pm 0,52 \times 10^{-11}$
PVA 20% AC	$4,38 \pm 1,13$	$29,73 \pm 4,20$	$8,3 \times 10^{-11} \pm 0,79 \times 10^{-11}$
PVA/CMC 20% AC	$12,29 \pm 1,83$	$42,95 \pm 1,37$	$14,2 \times 10^{-11} \pm 2,2 \times 10^{-11}$
CMC 20% AC	$16,41 \pm 2,54$	$36,17 \pm 4,98$	$8,6 \times 10^{-11} \pm 0,45 \times 10^{-11}$
PVA 30% AC	$3,91 \pm 0,27$	$24,61 \pm 4,15$	$1,42 \times 10^{-11} \pm 0,07 \times 10^{-11}$
PVA/CMC 30% AC	$8,32 \pm 0,58$	$37,28 \pm 2,72$	$17,9 \times 10^{-11} \pm 0,3 \times 10^{-11}$
CMC 30% AC	$14,43 \pm 1,15$	$30,06 \pm 4,11$	$5,01 \times 10^{-11} \pm 1,82 \times 10^{-11}$

Os filmes de PVA apresentaram os menores valores de solubilidade, sendo de 4,38% para o filme PVA 20% e 3,91 para o PVA 30%. Isso se deve a sua estrutura compacta e semi-cristalina que impede a dissolução em água. O PVA sendo um polímero semi-sintético, tem uma cadeia molecular organizada e pouco flexível, o que impede a ligação da maioria das moléculas de água a seus grupos hidrofílicos, além de estarem protegidos pela rede tridimensional formada pela presença do reticulante.

Em estudos realizados por Aguiar e colaboradores (2014), mostrou que o PVA apresenta ótimas condições de resistência à permeação de moléculas de alcoóis e de água quando reticulado com Tetraetilortossilicato, justamente devido à diminuição da permeabilidade de suas cadeias pelo reticulante (AGUIAR, 2014).

Os filmes de CMC apresentaram maiores taxas de solubilidade, sendo de 16,41% para os filmes reticulados com 20% de AC e 14,43% para os filmes CMC 30%. Os grupos hidroxilas formam ligações de hidrogênio com as hidroxilas do ácido cítrico e os grupos carboxila na CMC, aumentando consideravelmente a sensibilidade às moléculas de água na matriz polimérica, fazendo a CMC ser o polímero mais hidrossolúvel nos testes (ALMASI, 2010).

A blenda apresentou valores intermediários, devido às interações químicas e sinergia das propriedades do PVA e da CMC, mostrando uma taxa de solubilidade de 12,29% para PVA/CMC 20% e 8,32 % para PVA/CMC 30%. Como a carboximetilcelulose é um material amorfo, sua inclusão na matriz para formação da blenda favorece a quebra da resistência do PVA à hidrossolubilidade, isso acarreta em um aumento da dissolução da matriz pela água, o que foi observado também em outros trabalhos, onde a inclusão de carboximetilcelulose de sódio aumentava a hidrossolubilidade da matriz polimérica a qual era inserida (SIQUEIRA, 2015).

Os filmes reticulados com 20% de ácido cítrico apresentaram maior solubilidade em água quando comparados aos filmes com 30% AC. Este resultado sugere que o maior percentual de AC adicionado reduz a solubilidade do filme em água. Como esperado e referenciado na literatura, o ácido cítrico melhora as propriedades de barreira e mecânicas de diversos materiais com os quais promove reticulação (OLSSON, 2013).

A reticulação dos filmes impede sua completa dissolução em água, promovendo ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas formando uma rede, tornando os filmes parcialmente insolúveis ou insolúveis em meio aquoso (MACHADO, 2010). A reação de reticulação não apenas aumenta a força dos filmes, mas também torna a estrutura polimérica mais densa gerando uma resistência à água, de modo que a resistência aumenta conforme aumenta o grau de reticulação (FREIRE, 2012).

O grau de intumescimento foi menor nos filmes de PVA – 29,73% para PVA 20% e 24,61% para os filmes de PVA 30%, em consequência da sua menor capacidade de absorção de água devido a seus domínios cristalinos e baixo espaço para inclusão de moléculas extras a sua estrutura (MATTA JUNIOR, 2011).

A blenda PVA/CMC reticulada apresentou maior valor de intumescimento - 42,95 e 37,28% para as blendas reticuladas a 20 e 30% de AC, respectivamente, em relação aos polímeros isolados, porém sua solubilidade diminuiu em relação ao polímero mais hidrossolúvel (CMC). É difícil afirmar o que pode ter contribuído para esse comportamento, uma vez que os mesmos grupos funcionais estão provavelmente envolvidos em ambas as propriedades. No entanto, a interação polímero-polímero e polímero-reticulante são previsivelmente responsáveis por alterar a estrutura química e mesmo as propriedades físico-químicas do material, uma vez que modifica toda a

disposição das cadeias poliméricas protegendo ou expondo grupos funcionais que não o estavam no polímero simples ou não reticulado.

O intumescimento, bem como a solubilidade são maiores conforme existam domínios hidrofílicos na molécula do polímero (MIRANDA:CARVALHO, 2011). Também está relacionada à flexibilidade da molécula do polímero, quanto mais flexível estiverem as cadeias maior será a retenção hidrofílica (FIORI, 2014). Um baixo intumescimento da matriz polimérica permite uma liberação mais lenta do princípio ativo que venha a ser incorporado no filme, da mesma forma que uma matriz mais hidrofílica permite uma liberação mais rápida do princípio ativo (OSHIRO JUNIOR, 2014).

Quanto maior o grau de intumescimento do filme, maior é sua capacidade de absorver fluidos e conservar o ambiente úmido. A presença da carboximetilcelulose deve favorecer o aumento de intumescimento nas blendas, visto que por ser um material amorfo (CHO et al., 2010), sua presença pode interferir na cristalização do PVA.

De acordo com os resultados da tabela o maior percentual de intumescimento foi apresentado pela blenda polimérica formada pelo CMC e PVA, tanto nas composições com 20% de AC como nas com 30% de reticulante. Este comportamento pode ser atribuído ao fato de ambos os polímeros isolados apresentarem grupos hidrofílicos que permitem interações íon-íon e/ou íon-dípolo, como o grupo ácido carboxílico do reticulante, e interações do tipo ligações de hidrogênio com os grupamentos não ionizados da CMC e do PVA, assim, quando somados na blenda, alcançam um grau de intumescimento melhor do que aquele apresentado pela CMC. Na formação da blenda, o acréscimo do PVA provavelmente restringe a mobilidade das cadeias moleculares e diminui o número de grupos hidroxilas disponíveis para formação de ligações de hidrogênio com a água. Resultado semelhante do comportamento da blenda de PVA/CMC foi encontrado em outros trabalhos (IBRAHIN, 2013).

O grau de intumescimento em filmes formados por blendas é ampliado com a incorporação de um componente hidrofílico, foi o que ocorreu no caso, com o acréscimo da CMC ao PVA, conferindo à blenda uma maior capacidade de intumescer, sem contudo, se dissolver, devido à hidrossolubilidade da molécula de CMC combinada à organização polimérica conferida pela junção com o PVA (ALMEIDA, 2013).

O intumescimento de polímeros hidrofílicos como o CMC pode ser atribuído à ruptura das ligações de hidrogênio entre as cadeias do polímero (FYFE, BLAZEK, 1997). Quando a água penetra, insere-se nas ligações de hidrogênio existentes entre as cadeias poliméricas adjacentes. À medida que aumentam as interações água – polímero, as forças de interação entre as cadeias poliméricas diminuem. A água que penetra no sistema preenche os espaços entre as cadeias poliméricas e difunde-se para as regiões mais densas do polímero, “forçando” as restantes cadeias do polímero a se separar. Conseqüentemente, as cadeias ganham liberdade rotacional e começam a ocupar mais espaço (LOPES, 2005). Isso explica o grau de intumescimento apresentado pela CMC e seu resultado na formação da blenda.

As ligações cruzadas entre os monômeros poliméricos e o agente reticulante ácido cítrico confere ao filme a capacidade de absorver grande quantidade de água sem se dissolverem (VILLANOVA, 2010), devido a isso os filmes reticulados não se dissolveram como os filmes puros.

Os resultados do PVA e da CMC quanto ao grau de intumescimento não destoaram muito, apresentando-se próximos e ambos menores que o resultado mostrado pela blenda. A estrutura cristalina do PVA pode conferir certa resistência à difusividade das moléculas do permeante, diminuindo a quantidade de água absorvida, justificando o índice de intumescimento mais lento que a carboximetilcelulose (SARANTÓPOULOS, 2002).

Compostos de CMC, geralmente mostram uma absorção máxima após 48 h de imersão, seja de água ou soluções salinas (KONO, 2013), esse resultado também foi observado nesse estudo.

A partir da absorção de água por materiais poliméricos que se pode 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 diretamente por sua composição (TOMIC et al., 2007).

A transmissão de vapor de água através de um filme hidrofílico depende da capacidade de difusividade e solubilidade das moléculas de água na matriz desse filme (GONTARD, 1994). O aumento na interface polimérica gerado pela inclusão das moléculas de AC entre as do polímero pode estar promovendo maior difusividade

dessas moléculas, sobretudo na blenda, acelerando a transmissão de vapor e também aumentando a solubilidade, sendo que para o aumento dessa última propriedade também pode estar contribuindo o fato de o AC ser uma molécula hidrofílica, favorecendo a adsorção (GHANBARZADEH, 2011). Além disso, a maior concentração de AC, pode fazer com que ele mesmo cause aberturas na estrutura polimérica, favorecendo adicionalmente a permeação de moléculas de vapor de água no filme com 30% de reticulante.

A medida de permeabilidade de um filme diz respeito ao quanto este é resistente às trocas de vapores de água, trata-se de uma propriedade de barreira (LOREVICE, 2014). A permeabilidade dos filmes puros mostrou que a CMC é o polímero mais permeável aos vapores de água. A CMC é um derivado da celulose com uma alta afinidade às moléculas de água, devido a seus grupos hidroxilas expostos fora do anel glicosídico (SIQUEIRA, 2015).

Em polímeros hidrofóbicos como polietileno ou polipropileno, a permeabilidade aos vapores de água assume uma proporção constante independente do gradiente de pressão de vapor de água aplicado sobre os filmes. No entanto, materiais naturais ou materiais com grupos polares hidrofílicos fazem com que a permeabilidade se afaste desse ponto ideal, e assumam diferentes proporções (SU, 2010). O PVA possui alguns grupos polares que permitem a passagem das moléculas de vapor de água, no entanto, por se tratar de um polímero com uma estrutura de alto grau de cristalinidade, os valores assumidos nessa propriedade são baixos porque os cristais são impenetráveis ao solvente, impedindo a difusão (JECK, 2012).

Em filmes poliméricos a segunda etapa da permeabilidade está relacionada ao transporte do permeante através das regiões não-cristalinas dos polímeros ou por meio de espaços vazios formados pela movimentação da cadeia polimérica. Dessa forma, compostos cristalinos apresentam-se menos eficaz no processo da desorção do permeante no lado oposto do filme. Isso justifica o fato de o PVA ter apresentado baixa permeabilidade aos vapores de água, comparado aos demais filmes analisados.

A blenda apresentou comportamento semelhante ao do PVA, de forma que a adição do PVA à CMC diminuiu a capacidade desta de permear as moléculas do vapor de água devido ao aumento das interações intercadeias poliméricas que diminui o

espaço livre para o trânsito de moléculas, como ocorria na cadeia polimérica da CMC livre.

A permeabilidade aos vapores de água da blenda apresenta uma tendência de equilíbrio entre os resultados mostrados pelos polímeros isolados, isso é esperado para o comportamento de blendas, apresentarem comportamento intermediário entre os polímeros que a compõem (FERREIRA, 2011). Soma-se a isso o fato de o PVA ser um material cristalino e pouco higroscópico, contribuindo diretamente para a diminuição da permeabilidade aos vapores de água na blenda (ARANHA, 2001).

A velocidade de difusão em polímeros depende do número de moléculas do permeante e do tamanho dos espaços vazios. Também estão relacionados ao volume livre (grau de espaço intersticial entre moléculas do polímero), à densidade e ao grau de compactação das cadeias (ALMEIDA, 2013). De forma que quanto mais compacta a matriz, menor o grau de permeação de moléculas através dela, acarretando em valores baixos de permeabilidade, conforme observado nos filmes de PVA, um filme com a matriz compacta em uma rede cristalina organizada.

A medida da permeabilidade é de extrema importância para a aplicação do filme, porque o material permitindo as trocas de vapor de água se torna propício para a aplicação na pele, permitindo a respiração cutânea e não impedindo eventuais processos de cicatrização ou retenção de umidade desnecessária que possa interferir na concentração liberada de um fármaco (PATEL, 2012). Em contrapartida, o material polimérico não deve ser altamente permeável à água devido a sua estabilidade como matriz de liberação do fármaco, ou seja, um material muito permeável estaria mais propenso à degradação pelo calor e suor da pele (VILLANOVA, 2010).

O PVA apresentou os melhores resultados em todas as propriedades de barreira à água, sendo o PVA 30% o material testado mais resistente em termos de solubilidade, intumescimento e permeabilidade aos vapores de água. A blenda PVA/CMC mostrou um comportamento intermediário entre os dois polímeros de origem quanto a essas propriedades como esperado, bem como o resultado apresentado pela blenda reticulada com 30% de ácido cítrico ter maior resistência à hidrossolubilidade em relação à blenda com 20% de ácido cítrico.

Os polímeros suscitam particular interesse para a indústria farmacêutica porque não se dissolvem quando expostos à temperatura e ao pH fisiológicos, e a taxa de liberação do fármaco a partir da matriz polimérica é regulada pela densidade das ligações intermoleculares e pelo grau de intumescimento (ZEPON, 2013). À medida que um filme permite a difusividade de moléculas através de sua estrutura, é provável que ele facilite a permeação de outras moléculas de baixo peso molecular (ALMEIDA, 2013).

4.1.3 Análise Termogravimétrica

Com o intuito de investigar a influência da mistura de PVA e CMC e da incorporação do ácido cítrico na resistência térmica dos filmes, foram realizadas análises de termogravimetria (TGA) para averiguar a estabilidade térmica dos filmes poliméricos, sendo obtidas as curvas de perda de massa devido à volatilização dos produtos de degradação em função da temperatura.

A Tabela 2 apresenta as temperaturas iniciais e finais de degradação térmica dos filmes de CMC, PVA e PVA/CMC puro e reticulados, bem como suas respectivas perdas de massa e resíduos ao final do processo.

Tabela 2. Temperaturas de degradação térmica e perda de massa dos filmes

Sistemas	Estágio 1		Estágio 2		Estágio 3		Estágio 4		Resíduo(%) a 600°C
	T _m ^a	M ^b							
CMC	98	8,8	292	63,1	---	---	---	---	28,1
PVA	91	6,5	324	72,3	449	15,7	---	---	5,5
PVA/CMC	92	6,1	302	54,1	430	13,2	---	---	26,6
CMC/AC (20%)	112	8,2	253	54,7	304	34,0	---	---	3,1
PVA (20%)	91	3,6	332	61,7	444	23,7	---	---	11
PVA/CMC (20%)	93	6,6	224	46,0	312	12,3	430	17,1	18
CMC/AC (30%)	108	11,7	234	47,2	305	36,0	---	---	5,1
PVA (30%)	91	3,7	350	61,3	443	22,5	---	---	12,5
PVA/CMC (30%)	94	8,1	226	42,0	314	14,7	421	16,3	18,9

^a Temperatura de máxima velocidade de degradação (°C)

^b Perda de massa (%)

As curvas termogravimétricas (TG) e as derivadas (DTG) reportadas nas Figuras 12 (a) e (b), 13 (a) e (b) e 14 (a) e (b) mostram os principais eventos de degradação térmica, obtidos para os filmes de PVA/CMC sem agente reticulante e reticulados com AC.

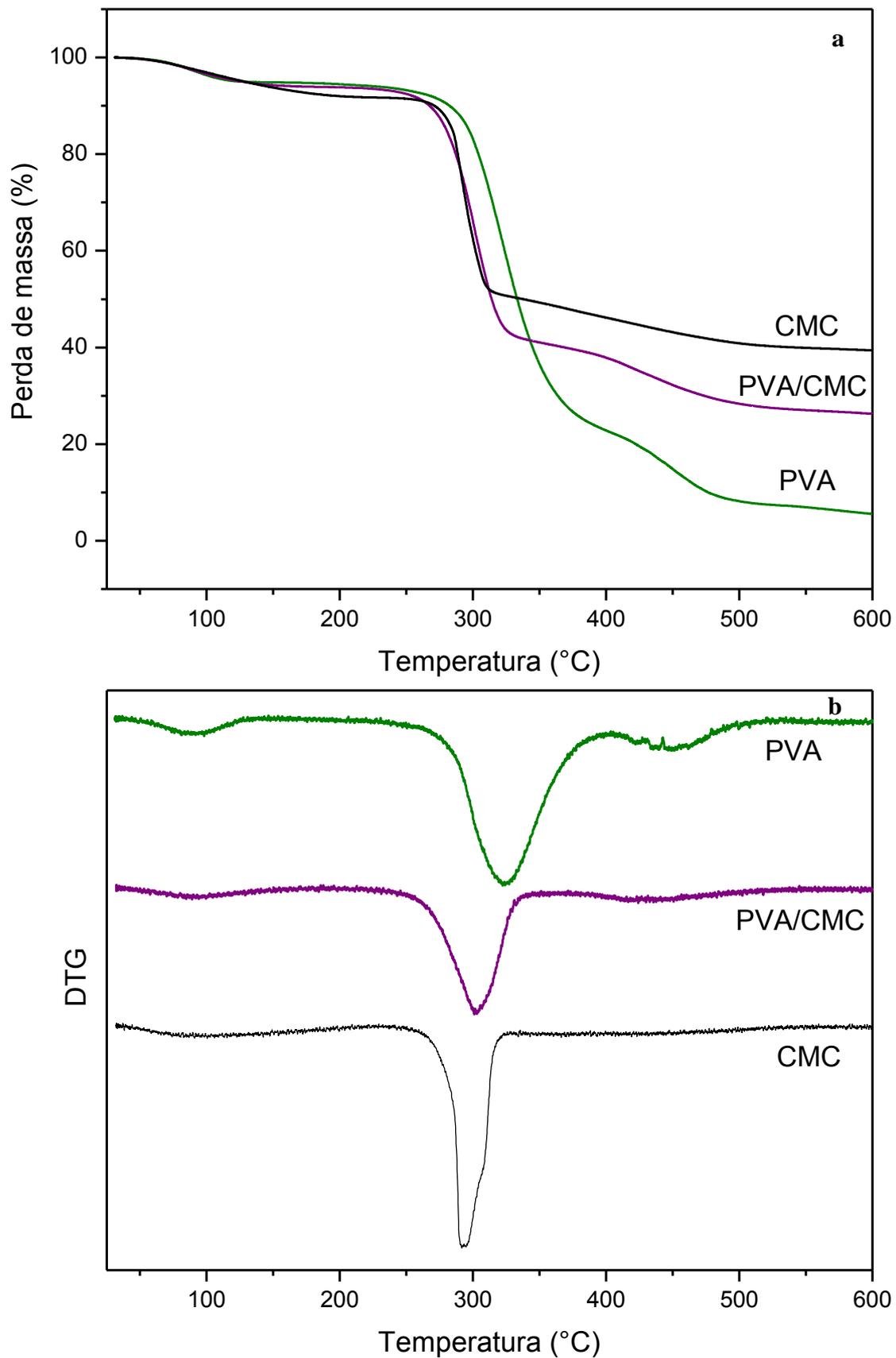


Figura 12. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de PVA e CMC não reticulados analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

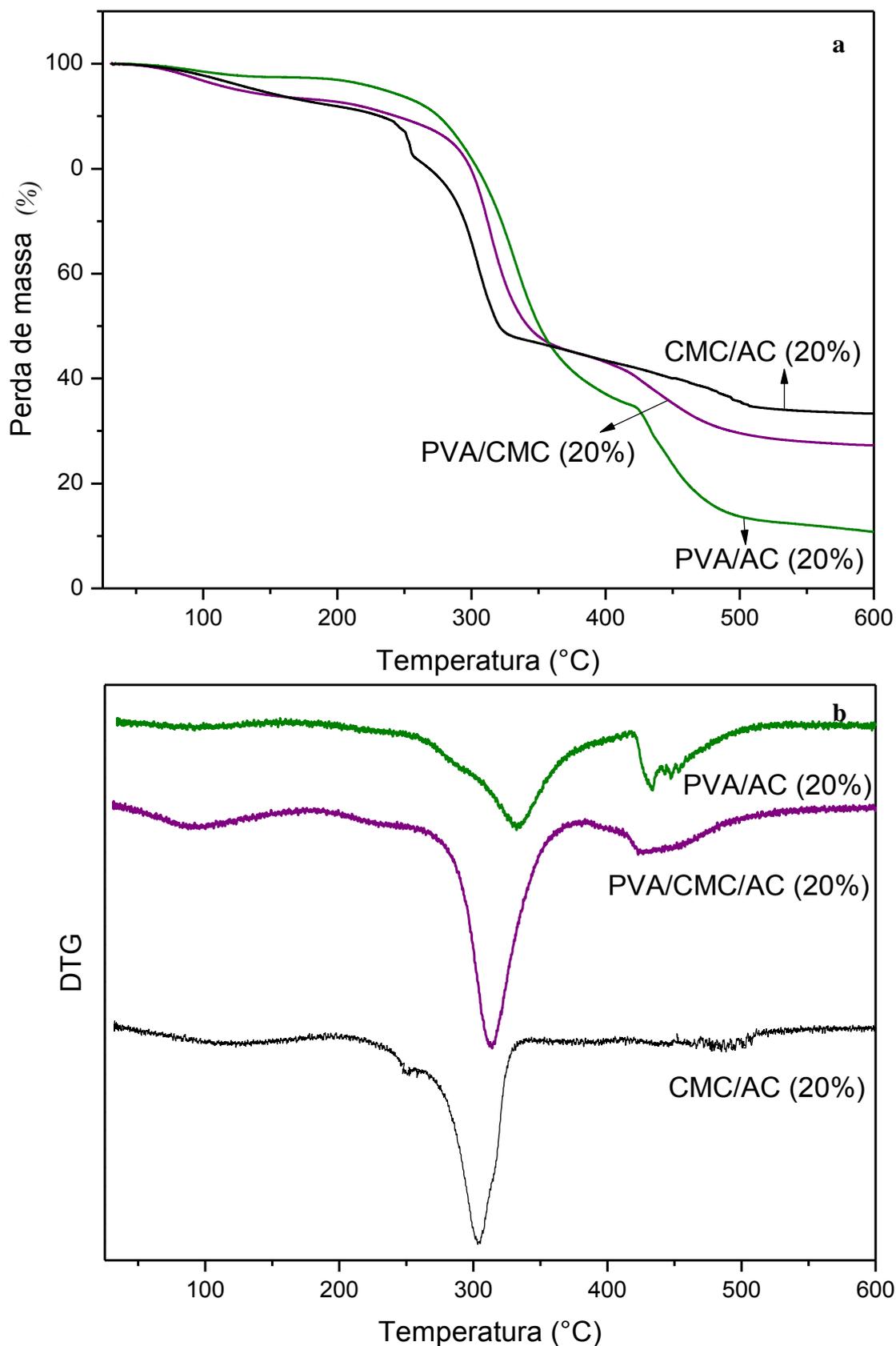


Figura 13. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de PVA e CMC reticulados com 20% de ácido cítrico analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

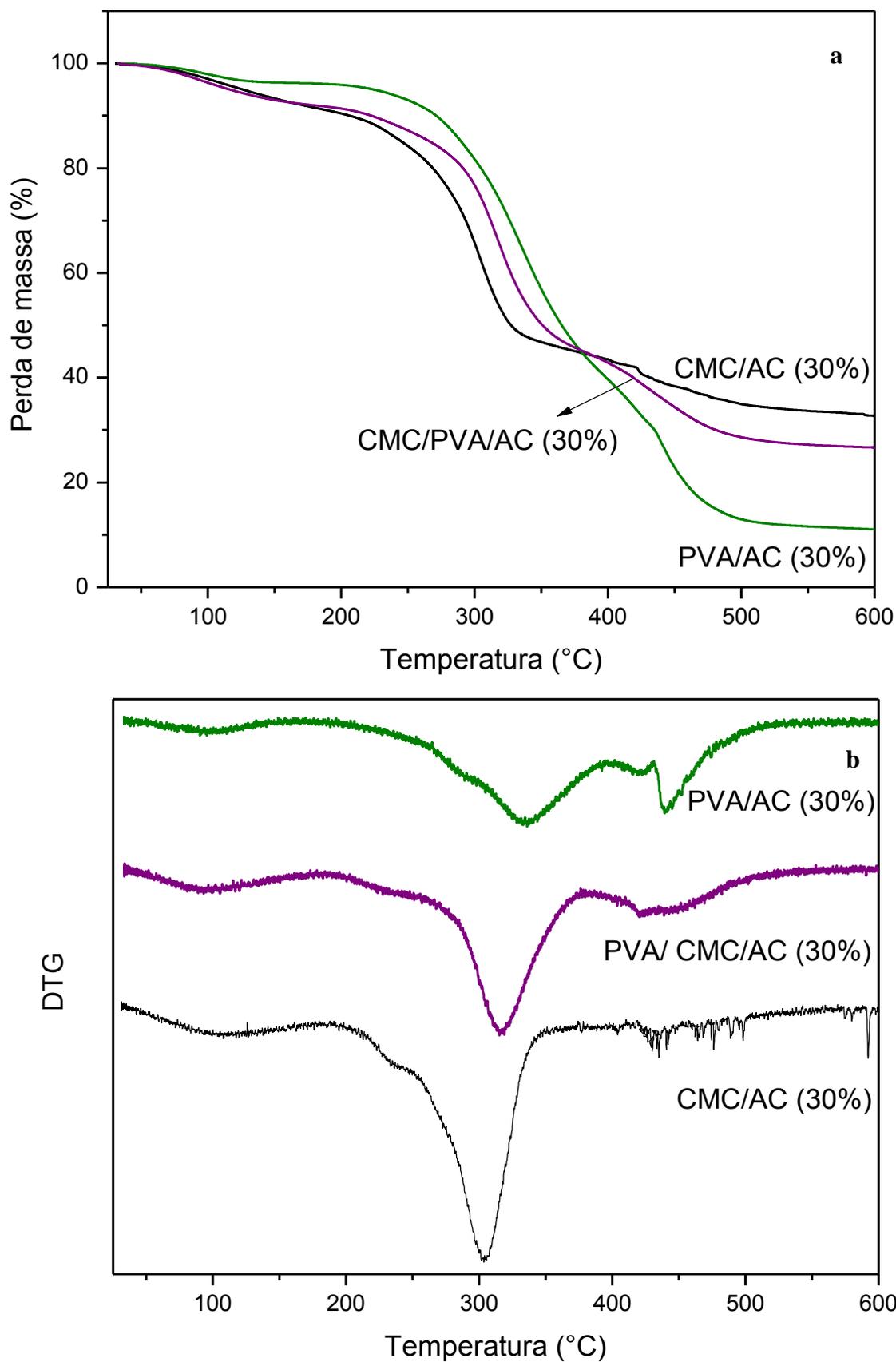


Figura 14. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de PVA e CMC reticulados com 30% de ácido cítrico analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

É provável que tenha ocorrido uma interação entre os polímeros na formação da blenda, visto que as bandas da blenda não são resultantes de sobreposição das bandas dos polímeros isolados, mas houve formação de novos picos, não resultantes de somatório dos apresentados pelo PVA e pela CMC.

Os filmes de PVA e a blenda não reticulados apresentaram três estágios de degradação térmica, a CMC não reticulada apresentou dois estágios e apenas as blends reticuladas apresentaram um estágio adicional de perda de massa a mais de 400° C, totalizando quatro estágios de degradação térmica. Para todas as composições, o primeiro estágio de decomposição térmica foi atribuído à perda de água inserida nas estruturas moleculares, às moléculas de água adsorvidas na matriz e às porções de baixo peso molecular, como também foi visto em trabalho realizado por Lewandovska (2009), na caracterização de filmes poliméricos de carboidratos.

De acordo com as curvas termogravimétricas, Figura 12a, 13a e 14a, as perdas de massa mais significativas foram observadas em temperaturas acima de 220°C. A CMC apresentou a 253°C uma temperatura de máxima degradação térmica (T_M) relacionada à perda de 54,7% de sua massa inicial atribuída à decomposição estrutural da cadeia polissacarídica, ocasionando desidratação e despolimerização da celulose, liberando H₂O e CO₂ da matriz polimérica, como já relatado em trabalhos anteriores que analisaram a degradação térmica da celulose e seus derivados (FATHI, 2011; RASCHIP, 2013). A perda acentuada em 300°C da CMC corresponde à perda de CO₂ devido à descarboxilação provocando a cisão dos anéis glicosídicos, começando em 253°C até cerca de 320°C como já observado por Lin e colaboradores em trabalho realizado em 2013, onde foram analisadas as propriedades físico-químicas da NaCMC (LIN, 2013).

A temperatura de degradação da blenda começou em aproximadamente 92 °C, sendo a temperatura de degradação máxima a que ocorreu em 302 °C para a blenda não reticulada, referente à degradação da matriz polimérica tanto da CMC quanto do PVA, e cerca de 220° C para os filmes com AC. As blends reticuladas apresentaram um estágio adicional de perda de massa em torno de 420-430°C, que pode corresponder a materiais não celulósicos formadores de compostos carbonizados e compostos de alto peso molecular formados pela interação das cadeias poliméricas na formação da blenda (ROMAN, 2004).

Os filmes de PVA apresentaram 2 estágios de perda de massa, além do inicial atribuído à secagem da matriz mas que também pode ser decorrente da eliminação de grupos hidroxilas, dos grupamentos alcoóis e de água da cadeia polimérica, além de degradação de possíveis grupos acetato residuais (LUSIANA, 2013). A principal perda de massa ocorre no 2º estágio, onde 72,3% da massa é degradada devido à pirólise da matriz do PVA pela quebra das ligações C-O (THOMAS, 2011; YANG, 2012; WANG, 2014). O terceiro evento em TM 449°C (15,7 % de perda de massa) é devido à degradação de produtos formados durante o segundo estágio e condução da matriz à carbonização (CHEN, 2008; LEWANDOWSKA, 2009; YANG, 2012).

O acréscimo do ácido cítrico acrescentou um terceiro estágio de degradação térmica aos filmes de CMC e um quarto estágio de degradação à blenda, além de ter diminuído as suas respectivas temperaturas iniciais de degradação térmica. O estágio adicional é decorrente do aumento do tamanho molecular provocado pela inclusão das moléculas de ácido cítrico, gerando maior quantidade de compostos a serem degradados. No entanto, a diminuição das temperaturas de degradação mostra que o acréscimo do ácido cítrico diminuiu a estabilidade térmica desses filmes.

Nos filmes de PVA, o AC interferiu aumentando a temperatura em que a matriz começa a se degradar, o que gera um aumento da estabilidade térmica do PVA com o acréscimo do AC. Outros estudos mostraram que filmes reticulados com AC apresentaram maior estabilidade térmica (RASCHIP, 2013), isso porque o aumento da concentração do ácido cítrico elevou as temperaturas de máxima degradação térmica e conseqüentemente a estabilidade de blendas de PVA com Xilana reticuladas com o ácido (WANG, 2014).

O PVA pode ser considerado o material com maior estabilidade térmica, seguido pela blenda de PVA/CMC e, por último, o que apresentou menor estabilidade térmica, a CMC.

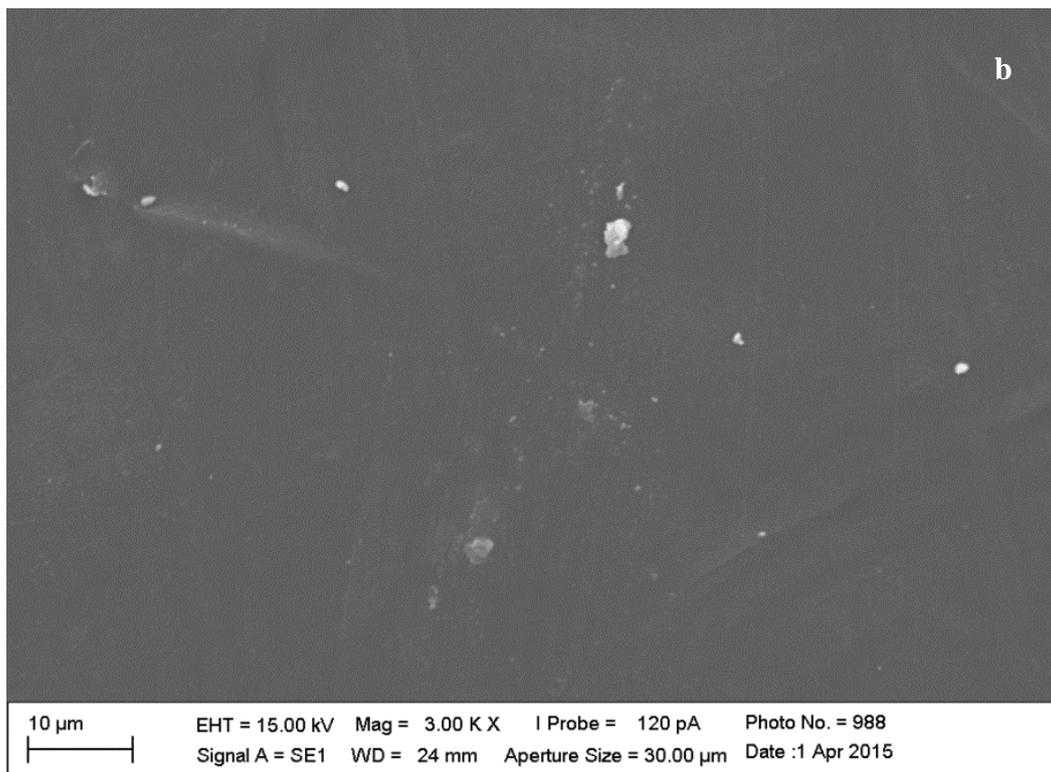
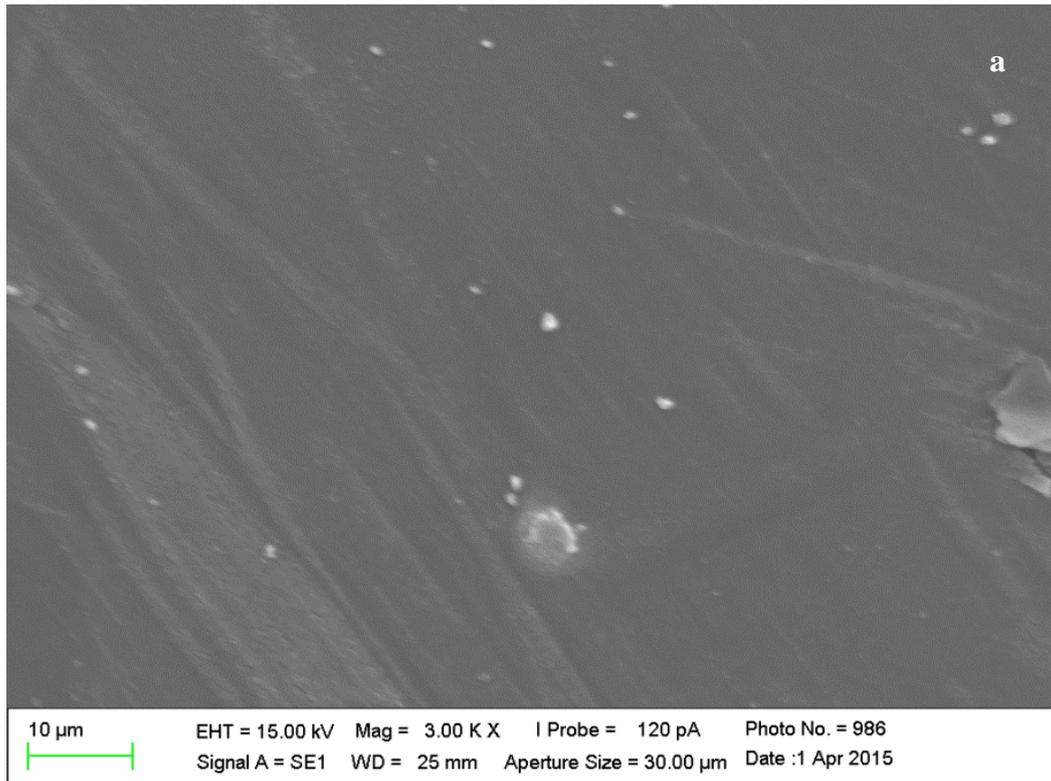
4.1.4 Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma ferramenta que permite a obtenção de informações morfológicas das amostras como a homogeneidade ou a presença de rupturas e falhas. A presença de falhas pode afetar as propriedades mecânicas do material e a presença de rugosidades que distorçam o aspecto visual do filme polimérico, pode afetar diretamente na adesão de um tratamento farmacológico pelo paciente.

As análises realizadas nas superfícies dos filmes mostraram que os mesmos apresentaram uma matriz coesa, porém irregular devido à deposição de partículas na superfície do filme. Essa deposição pode ser decorrente de materiais não solubilizados durante o processo de confecção do filme ou de partículas sólidas que estejam dispersas no ambiente onde ocorreu ao processo de formação dos filmes, não vindo, portanto, a prejudicar o desempenho dos filmes. A homogeneidade da matriz de um filme é um indicador da integridade de sua estrutura bem como de suas propriedades mecânicas (MALI, 2002). Os filmes puros e blendas não apresentam alterações, heterogeneidade ou segregações detectáveis na superfície.

Estudos de morfologia de filmes formados à base de derivados de celulose, a celulose bacteriana e hemicelulose, foram realizados por Tanada-Paimu (TANADA-PAIMU, 2002). Os autores observaram uma organização descontínua da matriz ou uma matriz filmogênica irregular ou com poros e partículas insolúveis na superfície (ALMEIDA, 2013). A homogeneidade do filme é importante uma vez que sua atratividade estética (sistema quase invisível) aumenta a adesão dos pacientes ao tratamento. Para ser utilizado como sistema polimérico formador de filme, este deve ser transparente e visualmente homogêneo.

As Figuras 15, 16 e 17 mostram as imagens de todas as superfícies dos filmes analisados por MEV.



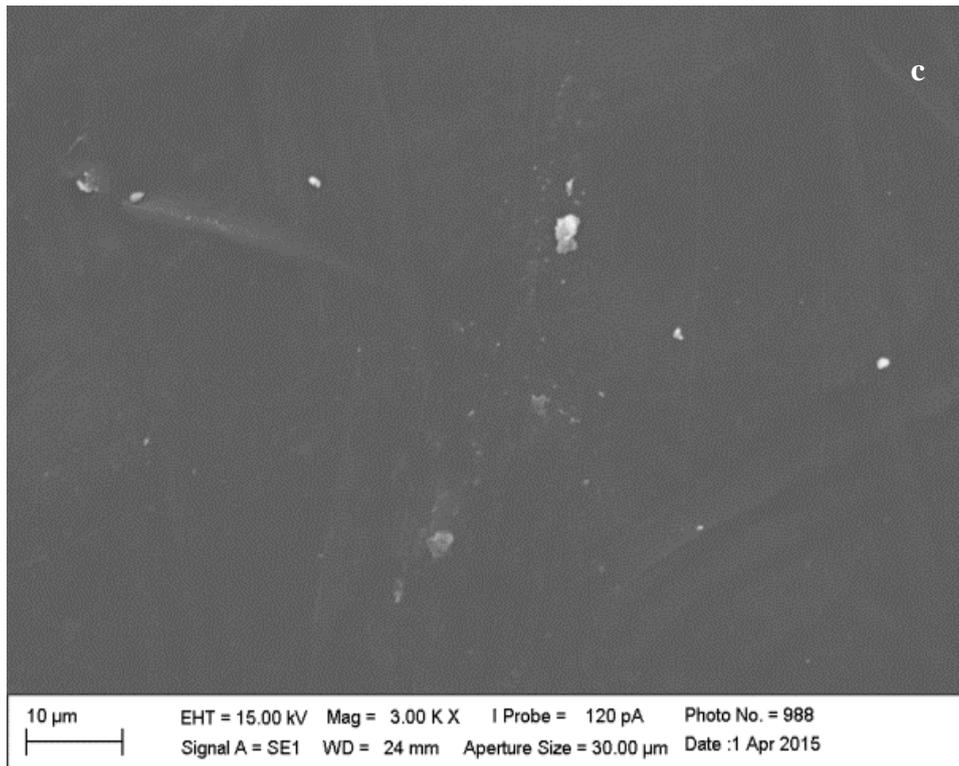
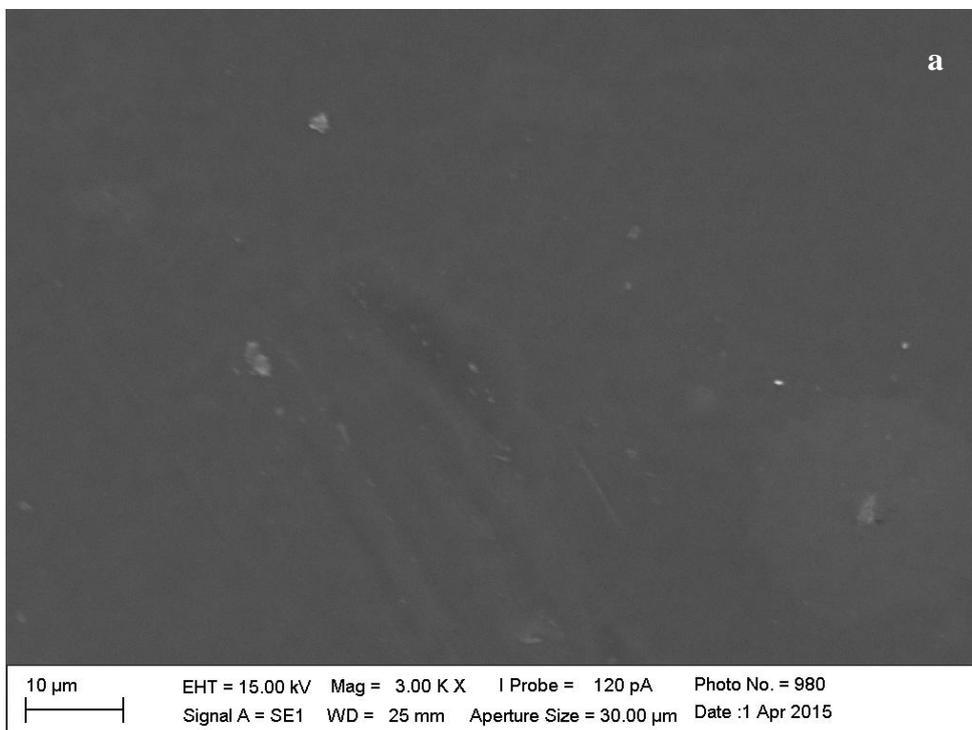


Figura 15. MEV da superfície de (a) PVA puro, (b) PVA 20% e (c) PVA 30%. Aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 kV.



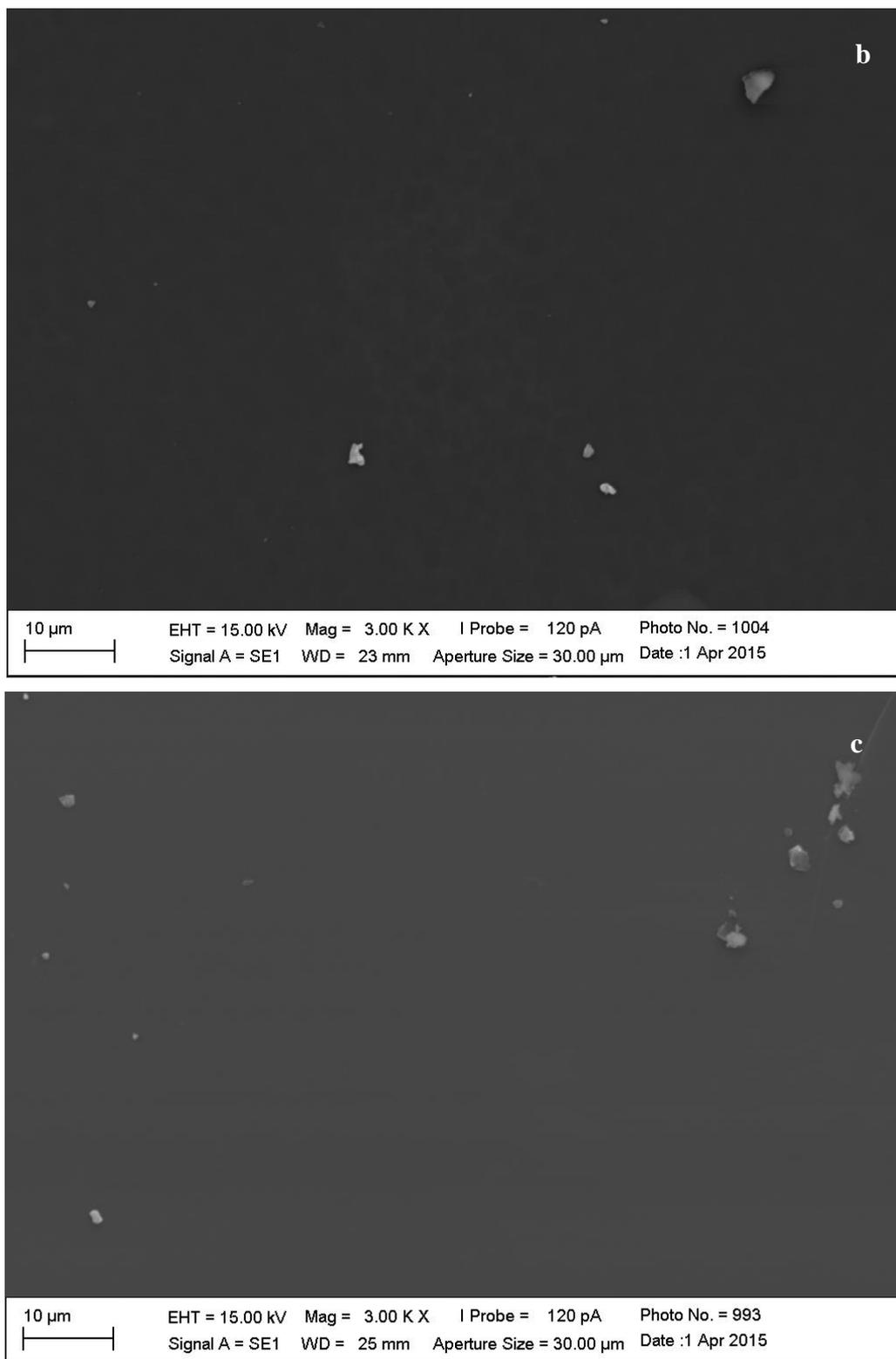
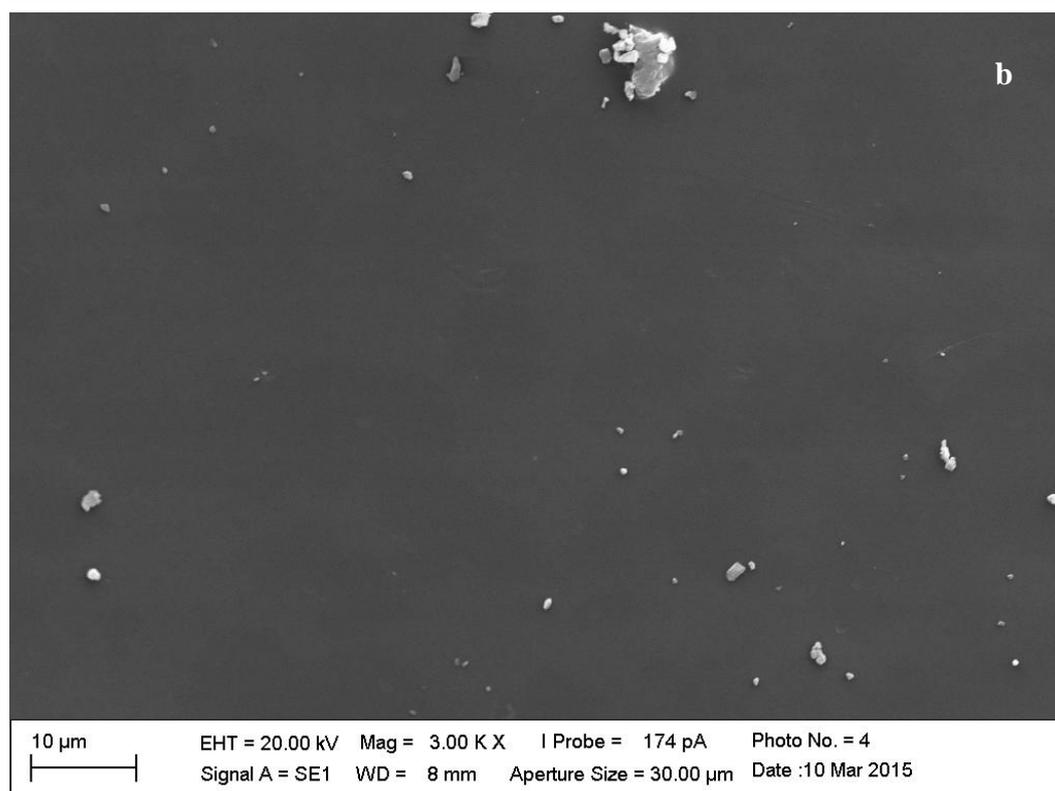
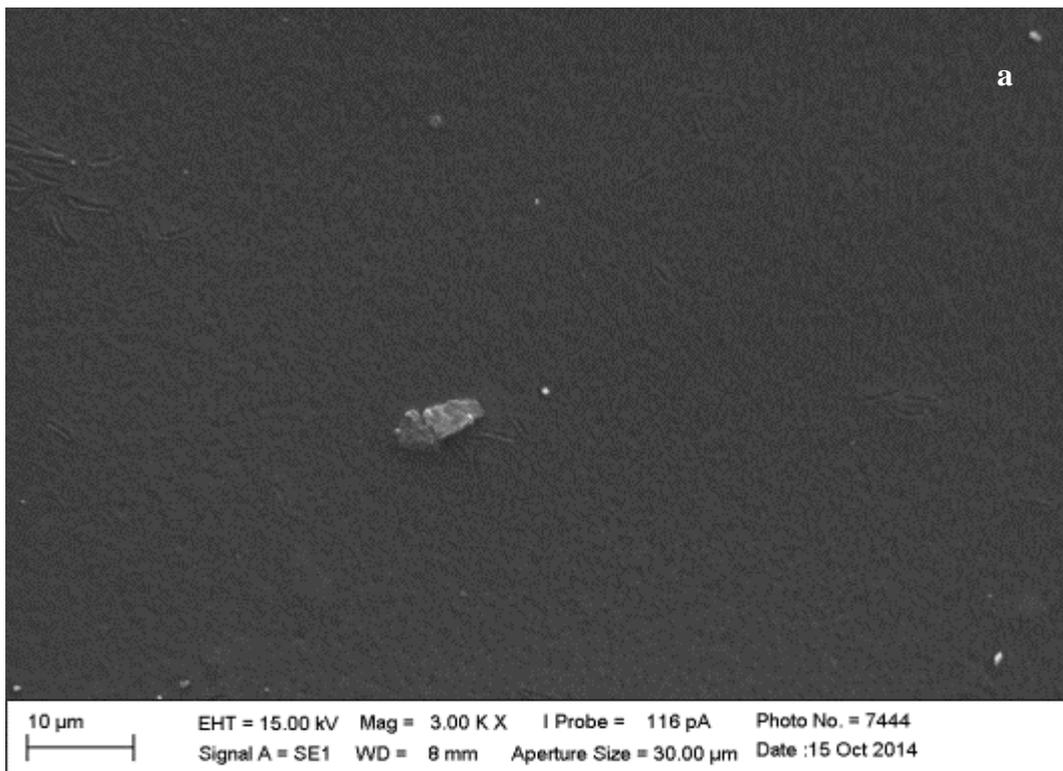


Figura 16. MEV da superfície de (a) PVA/CMC puro, (b) PVA/CMC 20% e (c) PVA/CMC 30%. Aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 kV.



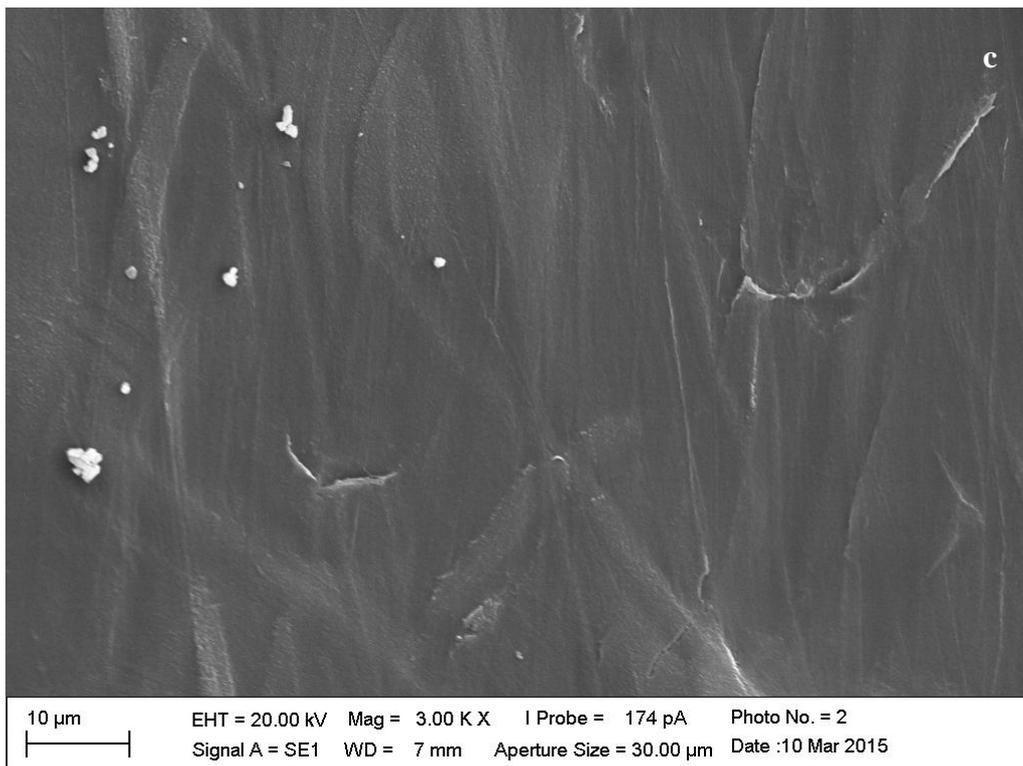


Figura 17. MEV da superfície de (a) CMC puro, (b) CMC 20% e (c) CMC 30%. Aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 kV.

As impurezas visualizadas nas imagens não fazem parte da estrutura polimérica, algumas formações em listras podem ser observadas, porém são decorrentes de impressões existentes nas placas de secagem dos filmes. A blenda foi formada sem separação de fases, uma vez observada matriz morfologicamente homogênea e coesa.

4.2 Aplicação dos filmes poliméricos

4.2.1 Atividade antimicrobiana

A análise antimicrobiana foi realizada com o objetivo de prever a funcionalidade dos filmes frente à aplicação em sistemas orgânicos detentores de microbiotas que devem ser preservadas e também para caracterizar a possibilidade de sinergismo de efeito quando o filme funcionar como sistema para permeação de fármacos com atividade antimicrobiana, como é o caso do fluconazol.

Os resultados dos ensaios de atividade biológica dos filmes poliméricos sobre o crescimento de bactérias e leveduras estão registrados na Tabela 3. Nenhum produto inibiu o crescimento das cepas de bactérias e das leveduras, pois todas apresentaram-se

resistentes aos discos dos filmes poliméricos, Figura 18. E conforme os parâmetros dos protocolos de Wong-Leung, 1988; Rios et al.; 1988; Naqvi et al.,1991; Cole, 1994; Alves et al.; 2000 tais resultados mostram que os produtos são totalmente inativos sobre as cepas testadas.

Tabela 3. Avaliação da atividade biológica de 15 filmes poliméricos contra bactérias e leveduras através de Técnica de difusão em meio sólido

Substâncias (µg/mL) / Micro-organismos	<i>S. aureus</i> ATCC- 6538	<i>S. epidermides</i> ATCC-12228.	<i>P. aeruginosa</i> 25853-	<i>C. albicans</i> ATCC- 76485	<i>C. tropicalis</i> ATCC- 13803
CMC	+	+	+	+	+
CMC-20 %	+	+	+	+	+
CMC-30 %	+	+	+	+	+
PVA	+	+	+	+	+
PVA/AC-20%	+	+	+	+	+
PVA/AC-30 %	+	+	+	+	+
CMC/PVA	+	+	+	+	+
CMC/PVA/AC-20 %	+	+	+	+	+
CMC/PVA/AC-30 %	+	+	+	+	+
Controle: micro- organismo	+	+	+	+	+

+: Crescimento do micro-organismo



Figura 18. Resultado da avaliação da atividade biológica de discos dos filmes poliméricos CMC/PVA (20%) (1), CMC/PVA (2), CMC/PVA (30%) (3), CMC (4), CMC (20%) (5), e CMC (30%) (6) contra *C. albicans* ATCC 76485, método de difusão em meio sólido-disco.

Resultados semelhantes foram encontrados por Brandelero (2015), ao testar filmes de PVA adicionados de óleos essenciais em culturas biológicas, notou que as membranas compostas apenas pelo PVA, não apresentou nenhum efeito sobre o desenvolvimento das culturas em teste semelhante a esse, apenas os filmes adicionados dos óleos essenciais apresentavam algum halo de inibição sobre o crescimento dos microorganismos no meio de cultura (BRANDELERO, 2015).

Além da própria matéria constituinte dos filmes, o ácido cítrico pode também ter contribuído para a não inibição do crescimento bacteriano, uma vez que altera o pH do meio de cultura e os microorganismos estão aptos a resistirem a esse fator limitante.

4.2.2 Liberação dos fármacos

A solução receptora para os experimentos *in vitro* deve ser escolhida de acordo com a solubilidade do fármaco em teste. Como o paracetamol e o fluconazol são materiais solúveis em água, a solução receptora mais indicada é a solução tampão pH 7,4. A manutenção das condições *sink* é necessária para garantir a obtenção de resultados efetivos, isto é sob um meio de dissolução com concentração do fármaco equivalente a até 10% da concentração de saturação (SHAH, MAIBACH, 2003; ANUMOLU, 2014).

4.2.2.1 Paracetamol

Os mecanismos envolvidos na permeação das moléculas de um fármaco através da matriz polimérica hidrofílica envolvem a penetração das moléculas do solvente na estrutura da matriz, seguida por intumescimento e difusão do fármaco saturado no polímero, também pode haver mecanismos que incluam a degradação do polímero ou uma combinação desses mecanismos para que haja a liberação do fármaco da matriz (LOPES, 2015).

Os experimentos de permeação *in vitro* baseiam-se em determinar as pequenas quantidades de fármaco capazes de atravessar uma membrana ou que possam ficar retidas nas mesmas. Como a quantidade de fármaco é previsivelmente pequena, é essencial a escolha de um método analítico sensível para a detecção de forma efetiva desses valores. O método espectrométrico no ultravioleta é o mais utilizado na literatura para essa finalidade, mostrando-se mais sensível que outros métodos (GOMARA, 2004).

A análise da liberação dos fármacos paracetamol e fluconazol foi feita em células de difusão de Franz, usualmente empregada em estudos de permeação *in vitro* de produtos para aplicação tópica (SMITH, HAIGH, 1989). Os perfis de liberação e permeação do paracetamol a partir dos filmes de PVA/CMC reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico estão apresentados na Figura 19 a e b.

Os parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação (Figura 19a) como, a velocidade de permeação ou fluxo (J), determinado a partir da inclinação da

curva do gráfico da quantidade cumulativa permeada ($Q, \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) x tempo (h), estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do paracetamol.

Sistemas	$Q_{24} (\mu\text{g cm}^{-2})$	$J (\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1})$	$K_p (x 10^{-2} \text{cm h}^{-1})$
CMC/AC (20%)	7270,56 ± 15,76	507,27 ± 13,67	5,07 ± 0,06
CMC/PVA/AC (20%)	11858,15 ± 24,13	524,64 ± 15,01	5,24 ± 0,04
PVA/AC (20%)	19726,12 ± 56,73	892,60 ± 16,54	8,92 ± 0,07
CMC/AC (30%)	6693,18 ± 18,13	489,32 ± 14,23	4,89 ± 0,05
CMC/PVA/AC (30%)	11071,88 ± 24,76	512,06 ± 10,98	5,12 ± 0,13
PVA/AC (30%)	17050,56 ± 52,13	890,70 ± 21,12	8,90 ± 0,12

Resultados expressos como: Média ± Desvio padrão (DP), (n=3).

Q_{24} : quantidade cumulativa de fármaco no t=24h ($\mu\text{g cm}^{-2}$).

J: fluxo ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$), obtido do coeficiente angular, da porção linear (2-8 h), da Figura 22a.

K_p : coeficiente de permeabilidade (cm h^{-1}) obtido pela Equação 13.

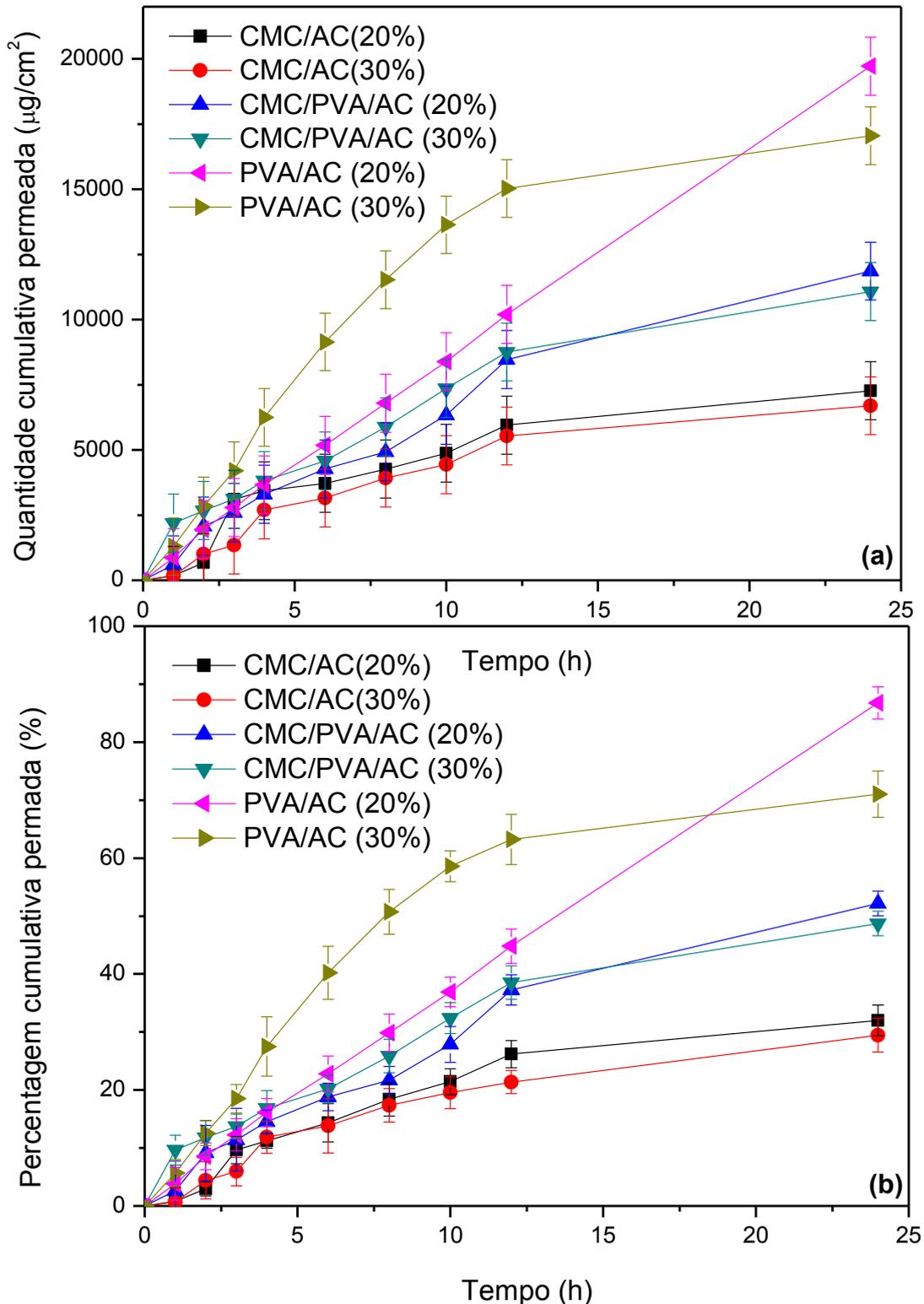


Figura 19. Perfis de liberação/permeação do paracetamol a partir dos filmes de CMC/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de paracetamol liberado (Q , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b). As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).

A partir dos dados de liberação obtidos, foi realizada a análise dos mecanismos envolvidos no processo de liberação do paracetamol a partir dos filmes, através da aplicação de modelos matemáticos como Ordem zero (Equação 1), Primeira-Ordem (Equação 2), Higuchi (Equação 3), Hixson-Crowell (Equação 5), Korsmeyer-Peppas (Equação 4) e Baker-Lonsdale (Equação 6). Estes diferentes modelos de cinética foram aplicados aos dados dos perfis de liberação/permeação dos filmes e os resultados encontram-se representados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.

Sistemas	Ordem zero		Primeira ordem		Higuchi	
	k_0 (h^{-1})	R^2	k_1 (h^{-1})	R^2	k_H ($h^{-0,5}$)	R^2
CMC/AC 20%	$2,12 \pm 0,90$	0,8660	$0,02 \pm 0,004$	0,9422	$6,37 \pm 0,38$	0,9554
CMC/PVA/AC 20%	$2,87 \pm 1,08$	0,9538	$0,03 \pm 0,001$	0,9902	$9,20 \pm 0,57$	0,9542
PVA/AC 20%	$3,78 \pm 0,30$	0,9998	$0,05 \pm 0,004$	0,9723	$12,99 \pm 1,29$	0,9062
CMC/AC 30%	$1,72 \pm 0,77$	0,8776	$0,01 \pm 0,001$	0,9398	$5,77 \pm 0,31$	0,9625
CMC/PVA/AC 30%	$3,93 \pm 2,29$	0,9067	$0,03 \pm 0,002$	0,9513	$9,72 \pm 0,31$	0,9834
PVA/AC 30%	$5,17 \pm 2,07$	0,7893	$0,07 \pm 0,005$	0,9784	$9,72 \pm 0,31$	0,9834

Tabela 6. Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.

Sistemas	Korsmeyer-Peppas			Hixson-Crowell		Baker-Lonsdale	
	k_K (h^{-1})	R^2	n	k_S (h^{-1})	R^2	k_t (h^{-1})	R^2
CMC/AC 20%	$4,50 \pm 0,87$	0,9724	0,64	$0,065 \pm 0,006$	0,9289	$0,07 \pm 0,001$	0,9503
CMC/PVA/AC 20%	$5,16 \pm 0,61$	0,9914	0,73	$0,01 \pm 0,005$	0,9841	$0,01 \pm 0,003$	0,9409
PVA/AC 20%	$4,13 \pm 0,07$	0,9997	1,00	$0,01 \pm 0,008$	0,9862	$0,03 \pm 0,001$	0,8764
CMC/AC 30%	$4,14 \pm 0,69$	0,9782	0,63	$0,05 \pm 0,005$	0,9275	$0,06 \pm 0,007$	0,9580
CMC/PVA/AC 30%	$8,04 \pm 0,61$	0,9892	0,57	$0,01 \pm 0,009$	0,9306	$0,01 \pm 0,002$	0,9764
PVA/AC 30%	$13,62 \pm 2,84$	0,9982	0,50	$0,02 \pm 0,001$	0,9590	$0,05 \pm 0,008$	0,9461

Em geral, a liberação dos fármacos incorporados em sistemas constituídos por polímeros hidrofílicos baseia-se na transição do estado vítreo (“glassy”) para o estado maleável (“rubbery”), resultante da penetração da água na matriz (COLOMBO et al., 1996; JUANG, STOREY, 2003). Um polímero, consoante a temperatura a que está

submetido, apresenta-se no estado vítreo ou no estado maleável. Assim, quando um sistema matricial contém um polímero de intumescimento e entra em contato com a água ocorre mudança do estado vítreo para um estado maleável, o que está associado com o processo de intumescimento/relaxamento que permite a passagem das moléculas do fármaco (LOPES, 2005).

As blendas apresentaram valores de liberação intermediários, maiores que os apresentados pelos filmes de CMC e menores que os valores de PVA, Sendo 52,17% para PVA/CMC 20% e 48,71% para PVA/CMC 30%. O perfil de liberação apresentado pelas blendas mostra uma liberação de caráter contínuo devido à concentração hipersaturada do fármaco no compartimento doador, de forma que a velocidade de cedência do fármaco permanece praticamente constante durante todo o tempo de prova e pode-se considerar que há uma quantidade infinita de fármaco sendo liberada. Esse modelo segue a cinética de Korsmeyer-Peppas, onde, possivelmente, o fármaco entra em contato com a membrana num primeiro momento, saturando essa membrana de forma que, nas horas seguintes, o fluxo do compartimento doador para o receptor depende também do fármaco na formulação polimérica somado ao fluxo proveniente do compartimento doador devido à osmolaridade (SATO, 2007).

Os filmes de CMC 20% e CMC 30% apresentaram uma liberação de apenas 32% e 29,45% do fármaco, respectivamente, em 24 h, sugerindo um perfil de liberação que se prolongaria adiante desse tempo. Em estudo com ciclodextrinas feito por Miranda e colaboradores em 2011, que assim como a carboximetilcelulose, são constituídas por ligações glicosídicas e seguem um modelo semelhante de liberação do fármaco através de sua estrutura, a permeação do fármaco era constantemente prejudicada porque a molécula do fármaco se encaixa nas cavidades da cadeia polimérica formada pela rede de ligações glicosídicas formando um composto de grande estrutura que teria sua permeação totalmente limitada pelo volume que produzia esse composto. Assim, era necessário lançar mão de estratégias que possibilitassem a passagem desses modelos de grande volume (MIRANDA, 2011).

O filme de CMC não foi capaz de sustentar a liberação do fármaco de uma maneira ideal, de forma que ambos os filmes CMC 20 e 30%, apresentaram um comportamento de liberação seguindo a cinética de Korsmeyer-Peppas, onde a concentração do fármaco se elevou no compartimento doador, por estar atravessando o

filme, mas em determinados pontos, houveram pequenas quedas na quantidade permeada. Isso pode ter ocorrido porque nos tempos em que foram identificadas esses declives, o fármaco pode não ter passado através do filme, assim, ao ser retirada a alíquota para medição no UV, havia apenas a diluição da última reposição de volume com solução tampão.

Além do mecanismo de formação de um composto de grande volume devido às ligações glicosídicas, o fármaco também pode ter interagido com o filme, provocando reações químicas diversas, visto a instabilidade da cadeia de CMC já observada nos testes de caracterização do filme, além disso, o fármaco pode ter saturado o filme de CMC, de forma que nesse período que houve a interrupção da liberação, ficou totalmente retido na película polimérica.

Um produto instável pode proporcionar uma ação medicamentosa inadequada, não podendo, portanto, ser utilizado em sistemas de liberação de fármacos de forma isolada, ou sem melhora de suas propriedades. Fatores inerentes ao processo de produção ou a uma forma farmacêutica específica, afeta de forma direta e expressiva, a disponibilidade dos medicamentos, dessa forma o filme de CMC não se mostrou adequado à sustentação da liberação controlada (SATO, 2007).

Os filmes de PVA apresentaram os maiores valores de liberação de fármaco durante o período estudado de 24 h, sendo que 86,75% da quantidade inicial de fármaco foi liberada através do filme PVA 20% e 71,02 % através do PVA 30%.

Os filmes de PVA conseguiram manter um nível controlado de liberação do paracetamol. No primeiro momento, o fármaco foi liberado de forma contínua através do filme, até que atingido um limite, essa concentração se manteve constante, a um fluxo de $a = 0,3830 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, mantendo-se constante a partir da 12^a hora até todo o restante do experimento. Nesse modelo de cinética, a liberação depende da concentração do fármaco, uma vez que este não fica retido na formulação, é constantemente liberado através do filme até que não haja mais fármaco disponível no compartimento doador.

4.2.2.2 Fluconazol

O estudo da cinética de liberação controlada de fluconazol também foi realizado. Os perfis de liberação/permeação do fluconazol a partir dos filmes PVA/CMC reticulados são apresentados nas Figuras 20a e b. A permeação do fluconazol mostrou-se ascendente até o período de 12 h, mantendo-se relativamente constante em 24 h.

Tabela 7. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do fluconazol.

Sistemas	Q_{24} ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	J ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$)	K_p ($\times 10^{-2} \text{cm h}^{-1}$)
CMC/AC (20%)	3919,31 \pm 7,89	128,81 \pm 10,50	2,57 \pm 1,65
CMC/PVA/AC (20%)	7596,76 \pm 9,32	320,31 \pm 12,45	6,40 \pm 1,05
PVA/AC (20%)	10795,45 \pm 7,52	930,45 \pm 18,22	18,60 \pm 2,23
CMC/AC (30%)	3769,97 \pm 9,79	102,45 \pm 11,13	2,04 \pm 1,78
CMC/PVA/AC (30%)	6024,31 \pm 6,89	238,47 \pm 11,10	4,76 \pm 1,98
PVA/AC (30%)	10220,45 \pm 7,98	828,66 \pm 20,76	16,57 \pm 2,61

Resultados expressos como: Média \pm Desvio padrão (DP), (n=3).

Q_{24} : quantidade cumulativa de fármaco no t=24h ($\mu\text{g cm}^{-2}$).

J: fluxo ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) obtido a partir do coeficiente angular da parte linear (4-10 h) da Figura 23 a.

K_p : coeficiente de permeabilidade (cm h^{-1}) obtido da Equação 13.

Os modelos descritos anteriormente também foram aplicados ao perfil de liberação do fluconazol e os resultados estão retratados nas Tabelas 8, 9 e 10. O modelo que melhor se aplicou a liberação do fluconazol para todos os filmes também foi o de Korsmeyer-Peppas com R^2 (0,9792-0,9991).

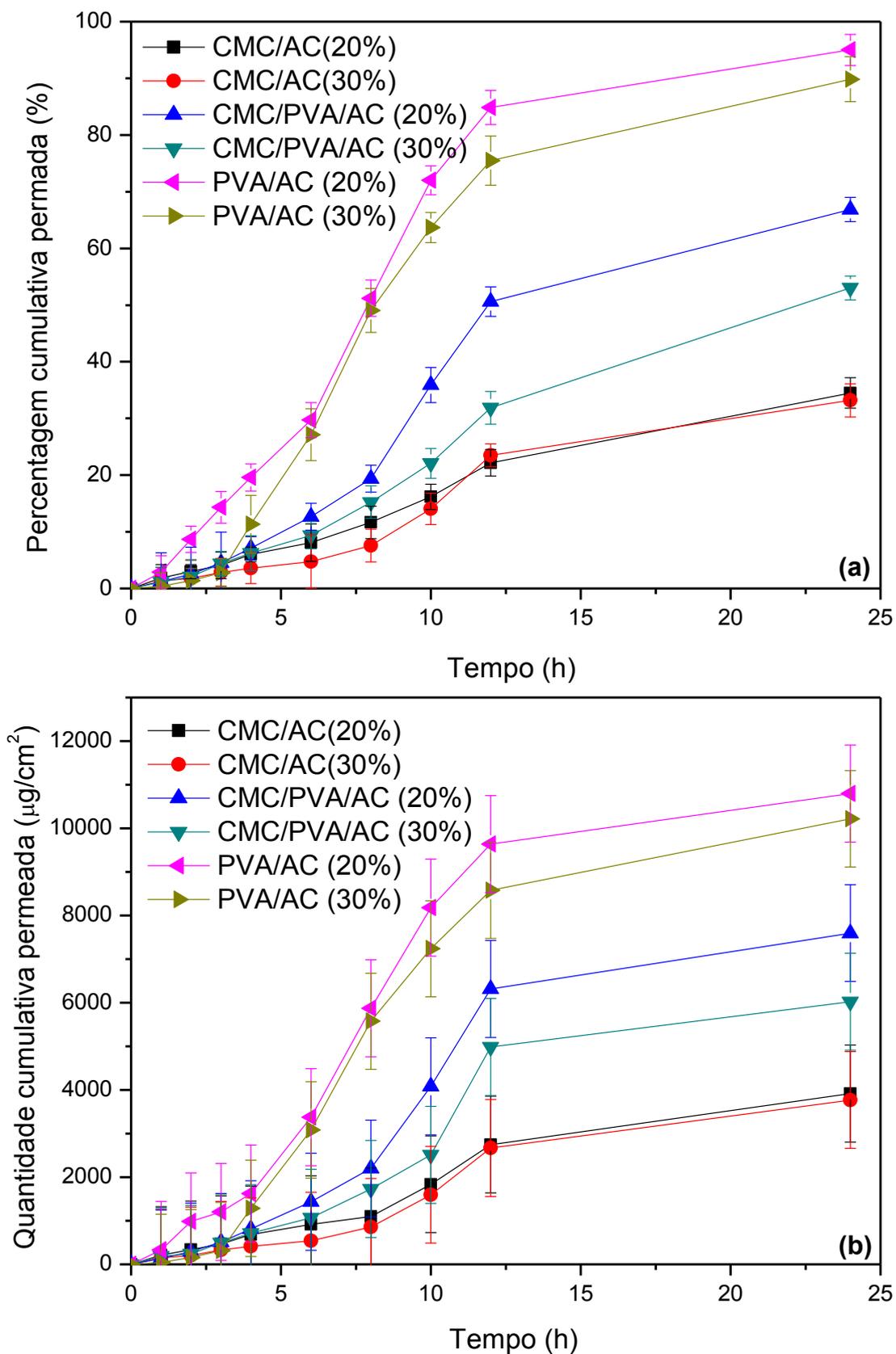


Figura 20. Gráfico da quantidade cumulativa de fluconazol liberado (Q , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b). As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).

Tabela 8. Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.

Sistemas	Ordem zero		Primeira ordem		Higuchi	
	k_0 (h^{-1})	R^2	k_1 (h^{-1})	R^2	k_H ($h^{-0,5}$)	R^2
CMC/AC 20%	$1,38 \pm 0,46$	0,9794	$0,01 \pm 0,006$	0,9916	$5,35 \pm 0,56$	0,8992
CMC/PVA/AC 20%	$2,08 \pm 1,11$	0,9253	$0,04 \pm 0,004$	0,9510	$10,41 \pm 1,45$	0,8522
PVA/AC 20%	$4,28 \pm 2,14$	0,8624	$0,09 \pm 0,001$	0,9386	$18,29 \pm 2,07$	0,8849
CMC/AC 30%	$1,05 \pm 0,45$	0,9351	$0,01 \pm 0,001$	0,9583	$4,81 \pm 0,72$	0,8366
CMC/PVA/AC 30%	$1,69 \pm 0,75$	0,9802	$0,02 \pm 0,002$	0,9732	$7,57 \pm 1,03$	0,8579
PVA/AC 30%	$3,19 \pm 2,44$	0,8572	$0,07 \pm 0,001$	0,9432	$16,25 \pm 2,03$	0,8712

Tabela 9. Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.

Sistemas	Korsmeyer-Peppas			Hixson-Crowell		Baker-Lonsdale	
	k_K (h^{-1})	R^2	n	k_S (h^{-1})	R^2	k_t (h^{-1})	R^2
CMC/AC 20%	$1,78 \pm 0,30$	0,9416	1,08	$0,05 \pm 0,002$	0,9919	$0,05 \pm 0,001$	0,8894
CMC/PVA/AC 20%	$3,01 \pm 1,19$	0,9600	1,00	$0,01 \pm 0,001$	0,9582	$0,02 \pm 0,007$	0,8304
PVA/AC 20%	$8,55 \pm 3,22$	0,9922	0,81	$0,02 \pm 0,003$	0,9545	$0,07 \pm 0,002$	0,8472
CMC/AC 30%	$1,10 \pm 0,44$	0,9657	1,06	$0,05 \pm 0,004$	0,9608	$0,04 \pm 0,001$	0,8270
CMC/PVA/AC 30%	$1,73 \pm 0,38$	0,9888	1,08	$0,08 \pm 0,005$	0,9753	$0,01 \pm 0,003$	0,8416
PVA/AC 30%	$7,19 \pm 2,98$	0,9800	0,83	$0,02 \pm 0,002$	0,9525	$0,05 \pm 0,001$	0,8395

Os filmes de CMC 20 e 30% apresentaram um perfil de liberação de apenas 34,49 % e 33,17% nas vinte e quatro horas de experimento, sustentando essa liberação explicada pelo modelo de Korsmeyer-Peppas.

O PVA 20% permitiu a quase total liberação da quantidade inicial do fármaco durante as 24 h, mostrando um resultado de 95% enquanto que o PVA 30% permitiu a passagem de 89,84% do fármaco através de sua matriz.

As blendas, novamente, apresentaram um perfil intermediário entre os valores apresentados pela CMC e o PVA, sendo que a blenda PVA/CMC 20% permitiu a liberação de 66,85% do fármaco e PVA/CMC 30% de 53,01%.

Para todos os filmes foi observado um padrão de liberação contínua durante as doze primeiras horas, seguido por uma estabilização nas horas seguintes. O modelo que melhor se aplicou à liberação do fluconazol para todos os filmes foi o de Korsmeyer – Peppas, com R^2 variando de 0,9416 a 0,9922.

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (Amidon *et al.*, 1995), o fluconazol pertence ao grupo dos fármacos altamente solúveis porém pouco permeáveis. Esse sistema de classificação auxilia na previsão da absorção do fármaco *in vivo* e identifica se a biodisponibilidade de um produto farmacêutico é influenciada por alterações no processo produtivo, dos constituintes da formulação ou da concentração do fármaco no veículo farmacotécnico (DRESSMAN *et al.*, 1998; KASSIN *et al.*, 2003).

Dessa forma, o fluconazol, provavelmente estará pouco disponível para permeação através das membranas poliméricas, devido a sua alta solubilidade no veículo tamponado do compartimento doador. Isso pode auxiliar na explicação das baixas taxas permeadas através dos filmes de CMC mesmo ao final do experimento de 24 h, permitindo que esse modelo de liberação fosse provavelmente melhor empregado em um produto que requisesse maior tempo de liberação/exposição do fármaco ao organismo. No entanto, o PVA apresentou valores semelhantes de permeação para o fluconazol quando comparado a suas taxas de liberação de paracetamol, o que mostra que outros mecanismos devam estar envolvidos nesse processo e que não estão sendo influenciados pela alta solubilidade do fluconazol no compartimento doador.

O filme de PVA pode estar permitindo a passagem das moléculas de fármaco agregadas à água, tanto que o filme com menor concentração de agente reticulante, o qual possui maior espaço entre suas cadeias devido a menor rede tridimensional do ácido cítrico com o PVA, quando comparado ao filme com 30% de ácido cítrico, apresentou valores maiores da quantidade de fármaco permeada em vinte e quatro horas, podendo sugerir que, de fato, as moléculas maiores do fármaco dissolvido na água tiveram uma maior facilidade de transpassarem a matriz em relação à matriz com maior grau de reticulação.

As blendas por apresentarem um comportamento intermediário se adequaram a qualquer um desses mecanismos envolvidos nos materiais primários.

Capítulo 5

Conclusões e perspectivas

5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

5.1 Conclusões

As análises de infravermelho mostraram que os polímeros estavam interagindo na blenda, formando uma mistura homogênea a partir de interações físico-químicas formando a blenda polimérica. A adição do ácido cítrico a todos os filmes mostrou no infravermelho um deslocamento ou aparecimento de bandas na região de impressão digital dos grupos ésteres, caracterizando a reação de esterificação particular da ocorrência de reticulação nos polímeros.

Os filmes não reticulados apresentaram-se totalmente hidrossolúveis, não sendo possível realizar os ensaios de solubilidade e intumescimento com os mesmos. Apenas o teste de permeabilidade foi realizado com as amostras não reticuladas e mesmo assim apresentou valores anômalos, sem coerência com nenhuma explicação. O material que apresentou melhores características frente às propriedades de barreira foi o PVA, sendo o mais resistente à hidrossolubilidade, mostrou melhores graus de absorção de água e valores de permeação. A CMC, como de se esperar para uma estrutura glicosídica, apresentou-se instável frente às propriedades de barreira, no entanto, sua inclusão na estrutura do PVA, na formação da blenda, formou um novo material com características intermediárias, também de excelente resultado.

Na análise termogravimétrica, os filmes mostraram semelhantes perdas de água nos primeiros estágios de degradação térmica. O PVA mostrou-se como tendo maior estabilidade térmica e a CMC a menor, a blenda apresentou comportamento intermediário e bem próximo ao PVA. O acréscimo do ácido cítrico às composições aumentou a estabilidade dos filmes, acrescentando estágios de degradação não existentes nos filmes não reticulados, ou aumento a quantidade de resíduo gerado em determinados estágios de perda de massa.

A microscopia eletrônica de varredura apresentou filmes de matriz coesa e homogênea, com pequenas partículas soltas na superfície mas que não faziam parte da estrutura do filmes, provavelmente derivadas do processo de dissolução ou adquiridas durante a evaporação do solvente no ambiente aberto.

Os filmes não demonstraram nenhum poder de inibição de crescimento antimicrobiano, não havendo portanto aplicação nessa área para os filmes estudados.

Os ensaios de liberação *in vitro* mostraram uma cinética de liberação dos fármacos seguindo o modelo de Korsmeyer-Peppas para todos os filmes. De modo que o paracetamol foi liberado quase totalmente pelo PVA nas vinte e quatro horas de experimento, a CMC apresentou pequenas taxas de liberação durante as vinte e quatro horas, demonstrando um provável modelo de liberação sustentada por um tempo maior que o testado. A blenda apresentou-se como um melhor material para a aplicação em questão, uma vez que sustentou a liberação dos fármacos de forma ascendente nas doze primeiras horas em quantidade significativa para prováveis efeitos farmacológicos, alcançando um platô após as doze horas até o final do experimento.

5.2 Perspectivas

As perspectivas para estudo dos filmes PVA/CMC reticulados com ácido cítrico são:

- Analisar as propriedades mecânicas dos filmes;
- Explorar a miscibilidade dos polímeros através de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC);
- Realizar os ensaios de liberação *in vivo* dos fármacos;
- Realizar testes de dermo e citotoxicidade em pele.

6. Referências

ADRIANE DE ANDRADE SILVA; TALES SOUZA SILVA; ANA CAROLINA PEREIRA DE VASCONCELOS²; REGINA MARIA QUINTÃO LANA, BIOSCI. J. Influencia da aplicação de diferentes fontes de map revestido com polimeros de liberação gradual na cultura do milho. Uberlândia, v. 28, Supplement 1, p. 240-250, Mar. 2012.

ADRIEL BORTOLIN; FAUZE A. AOUADA; ELSON LONGO; LUIZ H. C. MATTOSO. Investigação do Processo de Absorção de Água de Hidrogéis de Polissacarídeo: Efeito da Carga Iônica, Presença de Sais, Concentrações de Monômero e Polissacarídeo. *Polímeros*, vol. 22, n. 4, p. 311-317, 2012.

ALINE F. DE OLIVEIRA; VALDIR SOLDI; CILEIDE MARIA MEDEIROS COELHO, AQUIDAUANA MIQUELOTO E JEFFERSON L. M. COIMBRA. Preparação, caracterização e propriedades de filmes poliméricos com potencial aplicação no recobrimento de sementes. *Quim. Nova*, Vol. 32, No. 7, 1845-1849, 2009

ALMEIDA, DENISE M.; Woiciechowski, ADENISE L.; PINHEIRO, GILVAN WOSIACKI LUIZ A. Propriedades Físicas, Químicas e de Barreira em Filme Formados por Blenda de Celulose Bacteriana e Fécula de Batata. *Polímeros*, vol. 23, n. 4, p. 538-546, 2013.

AMBJÖRNSSON, H.A., SCHENZEL, K., GERMGARD, U. Carboxymethylcellulose produced at different mercerization conditions and characterized by NIR FT-Raman spectroscopy in combination with multivariate analytical methods. *Bioresources* 8 (2), 1918–1932 (2013).

AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION - “*Handbook Pharmaceutical Excipients*”, Washington (2006).

ANA PAULA SANTOS DE MELO FIORI, VICTOR PARIZIO GABIRABA, ANA PAULA PERDIGÃO PRAXEDES, MARCELO RAMON DA SILVA NUNES, TATIANE L. BALLIANO, ROSANNY CHRISTHINNY DA SILVA, JOSEALDO TONHOLO, ADRIANA SANTOS RIBEIRO. Preparação e Caracterização de Nanocompósitos Poliméricos Baseados em Quitosana e Argilo Minerais. *Polímeros*, vol. 24, n. 5, p. 628-635, 2014.

ARANHA, I.B. *Polímeros: Ciência e tecnologia*, **2001**,11, .4, 174-181.

ARBÓS, P.; WIRTH M.; ARANGO, M. A.; GABOR, F. & IRACHE, J. M. - J. Control. Release, 83, p.321 (2002).

BHANU PRIYAA, VINOD KUMAR GUPTA*, DEEPAK PATHANIAB, AMAR SINGH SINGHA. Synthesis, characterization and antibacterial activity of biodegradable starch/PVA composite films reinforced with cellulosic fibre. *Carbohydrate Polymers* 109 (2014) 171–179.

BOCHEK, A.M., SHEVCHUK, I.L., GAVRILOVA, I.I., NESTEROVA, N.A., PANARIN, E.F., YUDIN, V.E., LEBEDEVA, M.F., POPOVA, E.N., KALYUZHNYAYA, L.M., VOLCHEK, B.Z., VLASOVA, E.N. Compatibility of carboxymethyl cellulose ionized to various degrees with poly-N-vinylformamide in composite films. *Russ. J. Appl. Chem.* 85 (9), 1413–1421, 2012.

BRACHT, S. - *Innovations Pharmaceut. Tech.*, 5, p.91 (2000).

CAIO T. FERREIRA, JULIANA B. DA FONSECA, CLODOALDO SARON. Reciclagem de Rejeitos de Poli(tereftalato de etileno) (PET) e de Poliamida (PA) por meio de Extrusão Reativa para a Preparação de Blendas. *Polímeros*, vol. 21, nº 2, p. 118-122, 2011.

CAIO T. FERREIRA, JULIANA B. DA FONSECA, CLODOALDO SARON. Reciclagem de Rejeitos de Poli(tereftalato de etileno) (PET) e de Poliamida (PA) por meio de Extrusão Reativa para a Preparação de Blendas. *Polímeros*, vol. 21, nº 2, p. 118-122, 2011

CRISTIAN RAMÍREZ A,B,†, ICIAR GALLEGOS B, MÓNICA IHL B,C, VALERIO BIFANI C. Study of contact angle, wettability and water vapor permeability in carboxymethylcellulose (CMC) based film with murta leaves (*Ugni molinae Turcz*) extract. *Journal of Food Engineering* 109 (2012) 424–429

EL-SAYED, S., MAHMOUDA, K.H., FATAH, A.A., HASSEN, A. DSC, TGA and dielectric properties of carboxymethyl cellulose/polyvinyl alcohol blends. *Physica B* 406(21), 4068–4076, 2011.

EZEQUIEL DE SOUZA COSTA JR.; HERMAN SANDER MANSUR. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE BLENDS DE QUITOSANA/POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) RETICULADAS QUIMICAMENTE COM GLUTARALDEÍDO PARA APLICAÇÃO EM ENGENHARIA DE TECIDO. *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 6, 1460-1466, 2008

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. *Princípios físico químicos em farmácia*. São Paulo: Edusp, 2003. 732p.

GOMARA, F.L.; CORRER, C.J.; SATO, M.E.O.; PONTAROLO, R. Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para cuantificación de ácido kójico. *Ars Pharm.*, Barcelona, v. 45, n. 2, p. 145-153, 2004.

HADI ALMASIA, BABAK GHANBARZADEHA, ALI A. ENTEZAMIB. Physicochemical properties of starch–CMC–nanoclay biodegradable films. *International Journal of Biological Macromolecules* 46 (2010) 1–5.

JAWHAT, VIKAS CHANDER; KAMBOJ, SUNIL; SAINI, VIPIN; MAGGON, NANCY. Transdermal Drug Delivery Systems: Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 20(1), May – Jun 2013; nº 10, 47-56

KIBAR, E.A.A., US, F. Thermal, mechanical and water adsorption properties of corn starch–carboxymethylcellulose/methylcellulose biodegradable films. *J.Food Eng.* 114, 123–131, 2013.

KONO, H., FUJITA, S., & OEDA, I. Comparative study of homogeneous solvents for the esterification crosslinking of cellulose with 1,2,3,4-butanetetracarboxylic dianhydride and water absorbency of the reaction products. *Journal of Applied Polymer Science*, 127, 478–486, 2013.

LAMIN, R. – “*Quitosana e N-Carboximetil quitosana: Desenvolvimento de biofilmes para aplicações farmacêuticas*”, Dissertação de Mestrado, Universidade do Vale do Itajaí, Brasil (2006).

M.P. KLEIN, M.R. NUNES, R.C. RODRIGUES, E.V. BENVENUTTI, T.M.H. COSTA, P.F. HERTZ, J.L. NINOW. *Biomacromolecules* 13 (2012) 2456–2464.

Maha M. Ibrahima, Andreas Koschellab, Ghada Kadryc, Thomas Heinzeb. Evaluation of cellulose and carboxymethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) membranes. *Carbohydrate Polymers* 95 (2013) 414– 420.

MAYUMI, E. O. S.; FERNANDA, G., ROBERTO P.; ITAMAR, F.; ANDREAZZA, M. Z. Permeação cutânea *in vitro* do ácido kójico. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 43, n. 2, abr./jun., 2007.

MIRANDA, V.R.; CARVALHO, A.J.F. Blendas Compatíveis de Amido Termoplástico e Polietileno de Baixa Densidade Compatibilizadas com Ácido Cítrico. *Polímeros*, 21 (5), p. 353-360, 2011.

N. GONTARD, C. DUCHEZ, B. CUQ, S. GUILBERT, *Food Sci. Technol.* 29 (1994) 39–50.

OSHIRO JUNIOR, J. A.; SHIOTA, L. M.; CHIAVACCI, L. A. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas. *Revista Matéria*, v.19, n.01, pp. 24-32, 2014.

PAHIMANOLIS, N., SALMINEN, A., PENTTILÄ, P.A., KORHONEN, J.T., JOHANSSON, L.S.,RUOKOLAINEN, J., SERIMAA, R., SEPPÄLA, J. Nanofibrillatedcellulose/carboxymethyl cellulose composite with improved wet strength.*Cellulose* 20 (3), 1459–1468, 2013.

PAULIZE H. RAMOS; MÁRIO C. GUERREIRO; ELIANE C. DE RESENDE E MARAÍSA GONÇALVES. Produção e caracterização de carvão ativado produzido a partir do defeito preto, Verde, ardido (pva) do café. *Quim. Nova*, Vol. 32, No. 5, 1139-1143, 2009

PRAUSNITZ, M. R.; MITRAGROTI, S. & LANGER, R. - *Nat. Rev.*, 3, p.115 (2004).

PUSPITASARI, T.; RAJA K.M. L.; PANGERTENI, D. S.; PUTRA, E. G. R. Structural Organization of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Obtained by Freezing/Thawing and-Irradiation Processes: A Small-Angle Neutron Scattering (SANS) Study. *Procedia Chemistry* 4 (2012) 186 – 193

SARANTÓPOULOS, C. G. L.; OLIVEIRA, L. M.; PADULA, M.; COLTRO, L.; ALVES, R. M. V. & GARCIA, E. E. C. – “Embalagens Plásticas Flexíveis: principais polímeros e avaliação de propriedades”, CETEA/ ITAL, Campinas (2002).

SEVERINO, PATRÍCIA; SANTANA, MARIA HELENA A.; MALMONGE, SÔNIA M. AND SOUTO, ELIANA B. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. *Polímeros* [online]. 2011, vol.21, n.5, pp. 361-368. Epub Nov 23, 2011.

SHAH, V.P.; ELKINS, J.; SKELLY, J P. Relationship between *in vivo* skin blanching and *in vitro* release rate for betamethasone valerate creams. *J. Pharm Sci.*, Washington, v. 81, n. 1, p. 104-106, 1992 (b).

SHAH, V.P.; MAIBACH, H.I. *Topical drug bioavailability, bioequivalence, and penetration*. New York: Plenum Press, 1993. 453p.

SHAKUN, M., MAIER, H., HEINZE, T., KILZ, P., RADKE, W. Molar mass characterization of sodium carboxymethyl cellulose by SEC-MALLS. *Carbohydr. Polym.* 95 (1), 550–559, 2013.

SHANG, J., SHAO, Z., CHEN, X. Electrical behavior of a natural polyelectrolyte hydrogel: chitosan/carboxymethylcellulose hydrogel. *Biomacromolecules*, 9(4), 1208–1213, 2008.

VILLANOVA, J. C. O. & SÁ, V. R. - “Excipientes: guia prático para padronização”, Pharmabooks, São Paulo (2009).

VILLANOVA, RODRIGO L. ORÉFICE; ARMANDO S. CUNHA. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros Janaina C. O. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

VINÍCIUS R. MIRANDA; ANTONIO J. F. CARVALHO. Blendas Compatíveis de Amido Termoplástico e Polietileno de Baixa Densidade Compatibilizadas com Ácido Cítrico. *Polímeros*, vol. 21, nº 5, p. 353-360, 2011.

XIAOYAN LIN, YING LI, ZHE CHEN, CHI ZHANG, XUEGANG LUO, XINCHEN DU, YUANHAO HUANG. Synthesis, characterization and electrospinning of new

thermoplastic carboxymethyl cellulose (TCMC). *Chemical Engineering Journal* 215–216 (2013) 709–720

XIAOYAN LIN, YING LI, ZHE CHEN, CHI ZHANG, XUEGANG LUO, XINCHEN DU, YUANHAO HUANG. Synthesis, characterization and electrospinning of new thermoplastic carboxymethyl cellulose (TCMC). *Chemical Engineering Journal* 215–216 (2013) 709–720

YADAV, M., RHEE, K.Y., JUNG, I.H., PARK, S.J. Eco-friendly synthesis, characterization and properties of a sodium carboxymethyl cellulose/grapheneoxide nanocomposite film. *Cellulose* 20 (2), 687–698, 2013.

YAN NIU, XIAOFANG ZHANG, XU HE, JIANGQI ZHAO, WEI ZHANG CANHUI LU. Effective dispersion and crosslinking in PVA/cellulose fiber biocomposites via solid-state mechanochemistry. *International Journal of Biological Macromolecules* 72 (2015) 855–861

ZHAO, G. H., LIU, Y., FANG, C. L., ZHANG, M., ZHOU, C. Q., & CHEN, Z. D. Water resistance, mechanical properties and biodegradability of methylated cornstarch/poly(vinyl alcohol) blend film. *Polymer Degradation and stability*, 91, 703–711, 2006.

ZOU, G. X., QU, J. P., & ZOU, X. L. Optimization of water absorption of starch/ PVA composites. *Polymer Composites*, 28, 674–679, 2007.