



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE  
POLIACRILAMIDA-CO-METILCELULOSE COMO SISTEMAS  
CARREADORES DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL**

**Taís Vanessa Gabbay Alves**

BELÉM – PA  
2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE  
POLIACRILAMIDA-CO-METILCELULOSE COMO SISTEMAS  
CARREADORES DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL**

**Autor: Taís Vanessa Gabbay Alves**

**Orientadora: Profa. Dra. Roseane Maria Ribeiro Costa**

**Co-Orientador: Prof. Dr. José Otávio Carrera Silva Júnior**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos e Medicamentos, do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará como requisito para o título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

BELÉM – PA  
2011

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde da UFPA

---

Alves, Taís Vanessa Gabbay.

Obtenção e caracterização de hidrogéis de poliacrilamida-co-metilcelulose como sistemas carreadores de cloridrato de propranolol/ Taís Vanessa Gabbay Alves ; orientador: Roseane Maria Ribeiro Costa. — 2011

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Belém, 2011.

1. Hidrogel de PAAm-co-MC. 2. Propranolol. 3. Adsorção. 4. Cinética de Liberação *in vitro*. I. Título.

CDD: 615.7040287

---

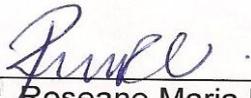
**Taís Vanessa Gabbay Alves**

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE POLIACRILAMIDA-CO-METILCELULOSE COMO SISTEMAS CARREADORES DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL.**

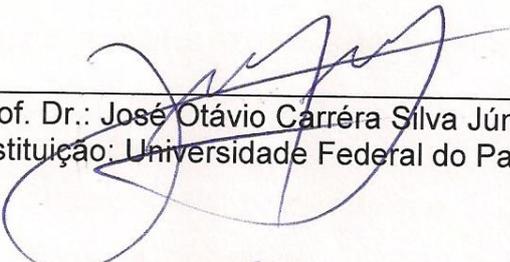
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Pará para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Trabalho defendido e aprovado em: 06/07/2011.

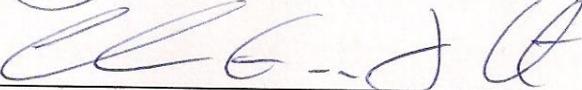
**Banca Examinadora**



Prof. Dr<sup>a</sup>. Roseane Maria Ribeiro Costa  
Instituição: Universidade Federal do Pará



Prof. Dr.: José Otávio Carrera Silva Júnior  
Instituição: Universidade Federal do Pará



Prof. Dr. Carlos Emmerson Ferreira da Costa  
Instituição: Universidade Federal do Pará

*Aos meus pais, Luiz e Rosângela pelo apoio*

BELÉM-PA  
2011

Aos meus pais, Luiz e Rosangela pelo apoio e amor incondicional que me deram durante todos os momentos de minha vida.  
À minha família que é meu suporte e inspiração, principalmente à minha avó Maria e ao meu irmão Jefferson, pelo carinho constante.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me guiar e me proteger todos os dias, me proporcionando a vitória que concluir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais que sempre estiveram comigo, e por várias vezes me deram palavras de incentivo para prosseguir na minha jornada.

À minha família, principalmente a minha avó Maria, meu irmão Jefferson, meu tio Isaac e minha tia Simone, pelo carinho e apoio em todos os momentos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Roseane Maria Ribeiro Costa, pela orientação concedida, apoio e confiança em mim depositados, pelos ensinamentos, respeito, compreensão e paciência nestes mais de dois anos de convivência.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Otávio Carréra Silva Júnior, pela co-orientação, apoio, confiança, momentos de descontração e pelas oportunidades proporcionadas no decorrer desses anos.

Ao professor Dr. Carlos Emmerson Ferreira da Costa por sua relevante contribuição científica, pela amizade e pela disponibilização do Laboratório de Óleoquímica da UFPA.

Ao Msc. Eraldo José Tavares Madureira pela parceria do projeto com a Embrapa, por proporcionar a viagem e a interação de todos em São Carlos.

Aos Dr. Fauze Ahmad Aouada e Dra. Márcia Aouada pela contribuição científica e hospitalidade em São Carlos.

Ao professor Dr. Luiz Henrique Mattoso, por disponibilizar o Laboratório Nacional de Nanotecnologia da Embrapa de São Carlos.

Ao professor Dr. José Antônio Picanço Júnior pela relevante contribuição científica, amizade e por ceder o Laboratório de Microscopia Eletrônica do Instituto Evandro Chagas.

Aos professores Dr. José Luiz Vieira e Msc. Eduardo Dias Almeida pelo auxílio e companheirismo durante as etapas finais deste trabalho, além da disponibilidade da utilização do Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFPA.

À Farmácia Therapêutica por gentilmente conceder o propranolol grau farmacêutico.

Ao professor Dr. Wagner Barbosa por disponibilizar o Laboratório de Fitoquímica da UFPA.

Aos amigos Charles Negrão e Luíz pela paciência e cooperação.

Aos amigos de graduação, principalmente a Camila Morais, Amanda Gabryelle e Keila Fabrícia pelo incentivo e torcida.

Aos amigos de pós-graduação, principalmente a Andressa, Thaís, Taysa, Luís Fábio, Eduardo, Michel, Bruno, Jeane, Sarah, Joseane, Cléia e Heitor pelos momentos de descontração, carinho e amizade.

À contribuição e amizade dos queridos alunos de iniciação Elanne Bandeira e Reagan Mampuya.

Aos técnicos Adriana Tomázio e José Luiz pela cooperação e auxílio.

À todos os que me acolheram na República no período em que fiquei em São Carlos.

Aos amigos da TL pela descontração nos momentos difíceis.

Às secretárias do PPGCF Cliciane e Dona Brasília pela paciência, atenção e pelo café de todas as tardes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

À FAPESPA pelo projeto aprovado.

À Universidade Federal do Pará e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de aprendizado e crescimento profissional.

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização e conclusão deste trabalho, meu muito obrigado.

O Senhor é meu pastor e nada me faltará.  
Deitar-me faz em verdes pastos, guia-me mansamente a águas tranquilas.  
Refrigera a minha alma; guia-me pelas veredas da justiça, por amor do seu  
nome.  
Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum,  
porque tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me consolam.  
Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos, unges a  
minha cabeça com óleo, o meu cálice transborda.  
Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da  
minha vida; e habitarei na casa do Senhor por longos dias.  
Amém.

**Salmo 23**

## RESUMO

### OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE POLIACRILAMIDA-CO-METILCELULOSE COMO SISTEMAS CARREADORES DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

Matrizes poliméricas como os hidrogéis são sistemas de liberação controlada que estão sendo largamente utilizados na indústria farmacêutica. Neste trabalho os hidrogéis de PAAm-co-MC foram obtidos e caracterizados afim de carrear o propranolol, fármaco anti-hipertensivo. Os hidrogéis compostos pelos monômeros AAm e MC foram sintetizados por polimerização via radical livre, sendo investigada quatro concentrações de AAm (3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% m/v). A caracterização dos hidrogéis foi realizada com os estudos de grau de intumescimento, potencial zeta, IR-FT, MEV e análises térmicas (TG, DTA, DTG e DSC). O hidrogel 3,6% apresentou maior grau de intumescimento em todos os meios de análise. O potencial zeta revelou que todos os hidrogéis permanecem próximo do ponto isoelétrico. O espectro de absorção do infravermelho permitiu identificar bandas características, tanto do hidrogel como do propranolol. As curvas de TG dos hidrogéis evidenciaram a degradação dos mesmos em dois estágios, sendo observado na curva DTG a maior perda de massa em torno de 400°C e as curvas DTA e DSC confirmaram os três eventos endotérmicos. Já o propranolol apresentou um único estágio de degradação e seu pico de fusão foi em 163,4°C. As microfotografias relevaram a disposição da rede tridimensional dos hidrogéis. A relação da adsorção propranolol/hidrogel foi de 573 mg/g, seguindo o modelo da isoterma de Langmuir. No estudo da cinética de liberação *in vitro* a liberação do propranolol a partir da matriz do hidrogel foi de aproximadamente 80% do fármaco em 424 horas, apresentando um modelo bimodal. A realização deste trabalho demonstrou que o hidrogel de PAAm-co-MC é um grande promissor para aplicação em sistemas carreadores de fármacos.

Palavras-chave: **Hidrogel, PAAm-co-MC, Propranolol, Adsorção, Cinética de Liberação *in vitro***

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLYACRYLAMIDE-CO-METHYLCELLULOSE HYDROGELS AS A PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE DELIVERY SYSTEMS

Polymer matrices such as "hydrogels" are controlled release systems that are being widely used in the pharmaceutical industry. In this study, the hydrogels PAAmco-MC were obtained and characterized in order to carry the propranolol, an antihypertensive drug. These hydrogels are composed of two monomers (AAm and MC) and were synthesized by free radical polymerization, being investigated four concentrations of AAm (3.6%, 7.2%, 14.7% and 21.7% w / v). The characterization of the hydrogels was performed through studies of the degree of swelling, zeta potential, FT-IR, SEM, and thermal analysis (TG, DTA, DTG and DSC). The 3.6% hydrogel showed a greater degree of swelling in all analysis media. The zeta potential revealed that all hydrogels remain near the isoelectric point. The infrared absorption spectrum allowed the identification of characteristic bands of both the hydrogel and propranolol. The TG curves of the hydrogels evidenced their degradation in two stages, being observed in the DTG curve a higher mass loss at about 400°C and the DTA and DSC curves have confirmed the three endothermic events. On the other hand, propranolol has a single stage of degradation and its melting peak was at 163.4°C. Photomicrographs have revealed the arrangement of the three-dimensional network of hydrogels. In the study of *in vitro* release kinetics of the release of propranolol from the hydrogel matrix was approximately 80% of drug within 424 hours, showing a bimodal model. This work showed that the PAAmco-MC hydrogel is a great promising for application in drug carrier systems.

Keywords: Hydrogel, PAAm-co-MC, Adsorption, Controlled release, Propranolol.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| Figura 1: Representação esquemática da classificação polimérica de acordo com o tipo de ligação.....  | 17 |
| Figura 2: Estruturas representativas de hidrogéis químicos e físicos.....   | 19 |
| Figura 3: Esquema das diversas vias de administração de hidrogéis em sistemas de liberação controlada de fármacos.....  | 20 |
| Figura 4: Esquema de intumescimento de hidrogéis.....   | 20 |
| Figura 5: Estrutura química da PAAm.....  | 22 |
| Figura 6: Esquema do comportamento de um hidrogel sensível ao pH.....   | 22 |
| Figura 7: Possível mecanismo de para a formação de hidrogéis de poli(acrilamida e metilcelulose usando TEMED e PS, como catalizador e iniciador da reação de polimerização e reticulação..... | 23 |
| Figura 8: Estrutura química do monômero onde R=H para celulose e R=CH <sub>3</sub> . ....   | 24 |
| Figura 9: Esquema de liberação do fármaco do hidrogel de PAAm-co-MC.....  | 24 |
| Figura 10: Concentração do fármaco no sítio terapêutico após a sua liberação em A) controlada e B) convencional.....  | 25 |
| Figura 11: Esquema da liberação controlada de fármacos a partir de hidrogéis sensíveis ao pH ou temperatura.....  | 27 |
| Figura 12: Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil em 2007.....   | 28 |
| Figura 13: Estrutura química do cloridrato de propranolol.....  | 29 |
| Figura 14 Hidrogel a) sintetizado; b) intumescido; c) seco e d) intumescido em NaCl por uma semana.....   | 32 |
| Figura 15: Diluições da solução de propranolol padrão para a linearidade e curva de calibração.....   | 46 |
| Figura 16: Concentrações baixa, média e alta de propranolol para a precisão inter-corrída e exatidão.....   | 47 |
| Figura 17: Esquema utilizado para a liberação do fármaco.....   | 50 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 18: Hidrogel de PAAm-co-MC em A) seco e B) intumescido em água.....  | 51 |
| Figura 19: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em água.....                                    | 51 |
| Figura 20: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 1,2 com força iônica 0,1.....             | 54 |
| Figura 21: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 4,0 com força iônica 0,1.....             | 55 |
| Figura 22: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 7,4 com força iônica 0,1.....             | 55 |
| Figura 23: Hidrólise da poliacrilamida.....   | 56 |
| Figura 24: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 10,0 com força iônica 0,1.....            | 56 |
| Figura 25: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em relação ao meio.....                         | 57 |
| Figura 26: Espectros de absorção no infravermelho dos monômeros AAm e MC.....   | 58 |
| Figura 27: Espectros de absorção no infravermelho dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7%.....                            | 58 |
| Figura 28: Espectro de absorção no infravermelho do propranolol.....  | 59 |
| Figura 29: Potencial zeta dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% (m/v) em diferentes meios: pH 1,2; 4,0; 7,4 e 10,0..... | 60 |
| Figura 30: Curvas TG, DTG e DSC do monômero AAm.....  | 61 |
| Figura 31: Curvas TG, DTG e DSC do monômero MC.....   | 61 |
| Figura 32: Curvas TG, DTG e DSC do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6%....  | 62 |
| Figura 33: Curvas TG, DTG e DSC do hidrogel de PAAm-co-MC 7,2%....  | 63 |
| Figura 34: Curvas TG, DTG e DSC do hidrogel de PAAm-co-MC 14,7%...  | 63 |
| Figura 35: Curvas TG, DTG e DSC do hidrogel de PAAm-co-MC 21,7%...  | 64 |
| Figura 36: Curvas TG, DTA a DTG do propranolol.....   | 65 |
| Figura 37: Curvas DSC da AAm e da MC.....   | 66 |
| Figura 38: Curvas DSC dos hidrogéis de PAAm-co-MC nas proporções 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% (m/v).....                                   | 67 |
| Figura 39: Curva DSC do propranolol.....  | 67 |

|   |    |
|---|----|
| Figura 40: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% (m/v), através de MEV com ampliação de a) 200X e b) 500X.....  | 68 |
| Figura 41: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% (m/v), através de MEV com ampliação de a) 200X e b) 500X.....  | 68 |
| Figura 42: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 14,7% (m/v), através de MEV com ampliação de a) 200X e b) 500X.....   | 69 |
| Figura 43: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 21,7% (m/v), através de MEV com ampliação de a) 200X e b) 500X.....   | 69 |
| Figura 44: Seletividade do método, com varredura de 200 a 400 nm para solução padrão de propranolol.....  | 70 |
| Figura 45: Curva de calibração do método, sendo realizada com solução de propranolol padrão nas concentrações de 16, 24, 32, 40 e 48µg/mL....   | 71 |
| Figura 46: Análise de resíduos.....   | 71 |
| Figura 47: Cinética de adsorção de propranolol 40mg/mL em hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% (m/v).....  | 75 |
| Figura 48: Eficiência de adsorção acumulada média do propranolol no hidrogel (mg/g), com desvio padrão.....   | 76 |
| Figura 49: Curva de isoterma de Freundlich para estudo de adsorção de propranolol em hidrogel 7,2% (m/v), In eficiência de adsorção pelo ln da concentração no estado de equilíbrio.....                                      | 76 |
| Figura 50: Curva de isoterma de Langmuir para estudo de adsorção de propranolol em hidrogel 7,2% (m/v), quociente da concentração em equilíbrio/eficiência de adsorção em relação a concentração no estado de equilíbrio..... | 77 |
| Figura 51: Cinética de liberação acumulada <i>in vitro</i> de propranolol a partir do hidrogel 7,2% (m/v), média e ± desvio padrão.....   | 78 |
| Figura 52: Modelo matemático da cinética de liberação <i>in vitro</i> até o tempo 0,5 horas.....  | 80 |
| Figura 53: Modelo matemático da cinética de liberação <i>in vitro</i> do tempo 0,75-424 horas.....  | 81 |
| Figura 54: Linearização do modelo matemático da cinética de liberação <i>in vitro</i> do tempo 0,75-424 horas.....  | 81 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|            |   |
|------------|---|
| AAm        | Acrilamida  |
| ANVISA     | Agência Nacional de Vigilância Sanitária  |
| AVE        | Acidente vascular periférico  |
| DCV        | Doença cardiovascular   |
| DMA        | Análise mecânica dinâmica   |
| DSC        | Calorimetria exploratória diferencial   |
| DTA        | Análise térmica diferencial   |
| EGDMA      | Etilenoglicoldimetacrilato  |
| FDA        | Food and drug administration  |
| HAS        | Hipertensão arterial sistêmica  |
| IR-FT      | Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier |
| IUPAC      | International union of pure and applied chemistry                                 |
| MAA        | Ácido metacrílico   |
| MBAAm      | Metilenobisacrilamida   |
| MC         | Metilcelulose   |
| MEV        | Microscopia eletrônica de varredura   |
| PA         | Pressão arterial  |
| PAAm       | Poliacrilamida  |
| PAAm-co-MC | Poliacrilamida-co-metilcelulose   |
| PDEAAm     | Poli(n,n-dietilacrilamida)  |
| PEO        | Poli(óxido de etileno)  |
| PNIPAAm    | Poli-N-isopoliacrilamida  |
| PS         | Persulfato de sódio   |
| SLC        | Sistemas de liberação controlada  |
| TEMED      | N,N,N',N'-tetrametilenodiamida  |
| Tf         | Temperatura de fusão  |
| Tg         | Temperatura de transição vítrea   |
| TG         | Termogravimetria  |
| Tm         | Temperatura de transição de fases   |
| TMA        | Análise termomecânica   |

## LISTA DE TABELAS

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabela 1: | Perda de massa dos hidrogéis de PAAm-co-MC.....    | 64 |
| Tabela 2: | Precisão intra-corrída.....                        | 72 |
| Tabela 3: | Precisão inter-corrída analista A, dias 1 e 2..... | 72 |
| Tabela 4: | Precisão inter-corrída analista B, dias 1 e 2..... | 72 |
| Tabela 5: | Exatidão do método.....                            | 73 |
| Tabela 6: | Robustez do método, solvente 1.....                | 73 |
| Tabela 7: | Robustez do método, solvente 2.....                | 74 |

## LISTA DE EQUAÇÕES

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Equação 1:  | Análise do grau de intumescimento.....               | 31 |
| Equação 2:  | Quantidade de água absorvida.....                    | 31 |
| Equação 3:  | Modelo matemático de isoterma de Freundlich.....     | 35 |
| Equação 4:  | Modelo matemático de isoterma de Freundlich.....     | 35 |
| Equação 5:  | Modelo matemático de isoterma de Lagmuir.....        | 35 |
| Equação 6:  | Modelo matemático de isoterma de Lagmuir.....        | 36 |
| Equação 7:  | Modelo de cinética de liberação, segundo Peppas..... | 36 |
| Equação 8:  | Desvio padrão relativo.....                          | 47 |
| Equação 9:  | Exatidão.....  | 48 |
| Equação 10: | Eficiência de adsorção.....                          | 49 |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>SUMÁRIO</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>1.1 Materiais poliméricos</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>1.2 Hidrogéis</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>1.2.1 HIDROGÉIS DE POLIACRILAMIDA</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>1.2.2 HIDROGÉIS DE METILCELULOSE</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>1.3 Sistemas de liberação controlada</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>1.4 Hipertensão</b> .....   | <b>28</b> |
| <b>1.6 Caracterização de sistemas</b> .....  | <b>30</b> |
| 1.6.1 GRAU DE INTUMESCIMENTO .....   | 30        |
| 1.6.2 POTENCIAL ZETA .....   | 32        |
| 1.6.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO DO INFRAVERMELHO COM<br>TRANSFORMADA DE FOURIER .....                     | 32        |
| 1.6.4 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA .....   | 33        |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....   | <b>38</b> |
| <b>2.1 Objetivo Geral</b> .....  | <b>38</b> |
| <b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....   | <b>38</b> |
| <b>5.1 Materiais</b> .....   | <b>42</b> |
| <b>5.2 Métodos</b> .....   | <b>42</b> |
| 5.2.1 SÍNTESE DOS HIDROGÉIS DE PAAM-CO-MC .....  | 42        |
| 5.2.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA .....  | 43        |
| 5.2.2.1 Grau de intumescimento .....   | 43        |
| 5.2.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com<br>transformada de Fourier (IR-FT) ..... | 43        |
| 5.2.2.3 Potencial zeta .....   | 43        |
| 5.2.2.4 Análises térmicas .....  | 44        |
| 5.2.2.5 Microscopia eletrônica de varredura ...  |           |
| 5.2.3 VALIDAÇÃO .....  | 45        |
| 5.2.3.1 Seletividade .....   | 45        |

|   |            |
|---|------------|
| 5.2.3.2 Linearidade e intervalo .....   | 46         |
| 5.2.3.3 Precisão intra-corrída .....  | 47         |
| 5.2.3.4 Precisão inter-corrída .....  | 47         |
| 5.2.3.5 Exatidão .....  | 47         |
| 5.2.3.6 Robustez .....  | 48         |
| 5.2.4 CINÉTICA DE ADSORÇÃO DO FÁRMACO AO HIDROGEL .....   | 48         |
| 5.2.5 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO IN VITRO.....   | 49         |
| <b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>   | <b>52</b>  |
| <b>6.1 Grau de intumescimento.....</b>  | <b>52</b>  |
| <b>6.2 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (IR-FT).....</b> | <b>57</b>  |
| <b>6.3 Potencial zeta.....</b>  | <b>59</b>  |
| <b>6.4 Análises térmicas .....</b>  | <b>60</b>  |
| <b>6.4.2 Curvas TG .....</b>  | <b>60</b>  |
| <b>6.4.2 Curvas DSC.....</b>  | <b>65</b>  |
| <b>6.5 Microscopia eletrônica de varredura .....</b>  | <b>68</b>  |
| <b>6.6 Validação do método analítico .....</b>  | <b>69</b>  |
| 6.6.1. Seletividade.....  | 70         |
| 6.6.2 Linearidade e intervalo .....   | 70         |
| 6.6.1.3 Precisão intra-corrída .....  | 71         |
| 6.6.1.4 Precisão inter-corrída .....  | 72         |
| 6.6.1.5 Exatidão .....  | 73         |
| 6.6.1.6 Robustez .....  | 73         |
| <b>6.7 Cinética de adsorção do fármaco.....</b>   | <b>74</b>  |
| <b>6.8 Cinética de liberação do fármaco.....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>7 CONCLUSÃO .....</b>  | <b>84</b>  |
| <b>8 REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>86</b>  |
| <b>9 ANEXOS.....</b>  | <b>103</b> |

# **1 REVISÃO DE LITERATURA**

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Materiais poliméricos

A palavra polímero origina-se do grego *poli* (muitos) *meros* (unidades), ou seja, um polímero é uma macromolécula composta por milhares de repetições de uma sub-unidade comum (monômero) unidos entre si por ligações covalentes, que vão desenvolver um conjunto de propriedades inalteradas com a adição de outro monômero. As ligações covalentes são determinantes para a estabilidade de um polímero, já que quanto maior é sua estabilidade, maior será a energia de ligação necessária para quebrá-la (CANAVEROLO JÚNIOR, 2002; SILVA, 2006).

Os materiais poliméricos podem ser de origem natural como, por exemplo, proteínas, polissacarídeos, gomas e resinas. E sintética, em geral, a partir de moléculas de baixo peso molecular (LUCAS, SOARES e MONTEIRO, 2001). Nas quais as ligações químicas feitas entre elas, podem ser classificadas em linear, ramificado e reticulado (Figura 1).

| Arquitetura da molécula   | Designação do polímero | Definição  |
|---|------------------------|--|
|  | Linear                 | Formado pelas ligações dos monômeros em um comprimento contínuo.                                   |
|  | Ramificado tipo A      | Arquitetura tipo pente, com ramificações longas.   |
|  | Ramificado tipo B      | Arquitetura tipo pente, com ramificações curtas.   |
|  | Ramificado tipo C      | Estrutura dendrítica, na qual as ramificações também apresentam ramificações.                      |
|  | Reticulado             | Estruturas nas quais as cadeias poliméricas estão ligadas entre si, formando uma rede ou retículo. |

Figura 1: Representação esquemática da classificação polimérica de acordo com o tipo de ligação (LUCAS, SOARES e MONTEIRO, 2001).

De acordo com o comportamento mecânico dos polímeros, podem ser classificados em plásticos, borrachas ou elastômeros e fibras (CANAVEROLO JÚNIOR, 2002):

✓ Plásticos: são materiais que contêm como componente principal um polímero orgânico sintético e se caracterizam pela capacidade de se tornarem fluídos e assim são capazes de serem moldados, por ação do calor e pressão.

✓ Borrachas ou elastômeros: são materiais macromoleculares que exibem elasticidade em longa faixa, à temperatura ambiente.

✓ Fibra: é um corpo que tem uma razão elevada entre o comprimento e as dimensões laterais e é composto principalmente de macromoléculas lineares, orientadas longitudinalmente.

O comportamento dos polímeros frente à mudança de temperatura, também é uma característica interessante, já que os termoplásticos amolecem e escoam com o aumento da pressão e do calor, e os termorrígidos quando aquecidos formam uma estrutura reticulada. Essa informação é bastante pertinente na escolha de um material polimérico que irá ser o veículo de um fármaco, por exemplo (SILVA, 2006).

Para a análise dos estados físicos dos polímeros, podem ser estudadas algumas características tais como: a variação da temperatura, que quando atingem a sua T<sub>g</sub> (temperatura de transição vítrea) suas cadeias moleculares sofrem um rearranjo, quando atingem a T<sub>f</sub> (temperatura de fusão), mudam de estado físico e ainda tem a T<sub>m</sub>, na qual acima desta o polímero tem total mobilidade (SILVA, 2006).

Polímeros são materiais versáteis que podem ser aplicados nas mais diversas áreas (OLIVEIRA e LIMA, 2006). Por exemplo, em sistema de liberação controlada devido a biocompatibilidade com o local de ação. Eles também podem exercer atividades de pequenas moléculas orgânicas e macromoléculas (DAI *et al.*, 2005). Além disso, eles estão entre os excipientes mais empregados na obtenção de formas farmacêuticas (RIOS, 2005).

Nem todos os compostos de baixo peso molecular geram polímeros, é necessário no mínimo a ligação de dois monômeros, e estes se ligaram a outros monômeros afim de que ocorra a polimerização. Quando estes formam uma estrutura tridimensional dão origem aos hidrogéis (CANEVAROLO JÚNIOR, 2002).

## 1.2 Hidrogéis

As pesquisas com hidrogéis começaram na década de 60 com os géis de poli (metacrilato de hidroxietila), juntamente com o diacrilato de etileno por Wichterle e

Lim (1960), na qual foi o primeiro material utilizado para a confecção de lentes de contato. Os hidrogéis são géis poliméricos que absorvem uma grande quantidade de água e não deformam a sua estrutura, tem baixa toxicidade e são biocompatíveis (PEPPAS, 1987; PEPPAS et al., 2000; SARAVANAN, RAJU e ALAM, 2007; AOUADA, 2009), quando em contato com solventes termodinamicamente compatíveis sofrem transição vítrea (COLOMBO, 1993). Originam uma rede tridimensional unida por ligações covalentes (reticulações) ou forças eletrostáticas (MICIC et al., 2002; OVIEDO et al., 2008).

Os hidrogéis obtidos através de reticulação química são chamados de químicos e os que são oriundos de interações físicas como forças de Van Der Waals e Pontes de Hidrogênio são conhecidos como hidrogéis físicos (Figura 2), estes ao sofrer um estímulo externo, como mudança de pH ou temperatura, podem ter suas redes dissolvidas (AOUADA, 2009).

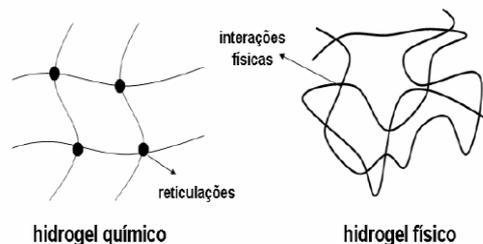


Figura 2: Estruturas representativas de hidrogéis químicos e físicos (AOUADA, 2009).

De acordo com a estrutura física os hidrogéis podem ser classificados em amorfos, semi-cristalinos, ligados por pontes de hidrogênio ou supramolecular. Em relação a carga, podem ser neutros ou iônicos (DELIGKARIS et al., 2010).

As redes poliméricas podem ser formadas por um ou mais monômeros, homopolímeros ou copolímeros, assim chamados respectivamente. Sendo que, pelo menos um dos copolímeros deve ser hidrofílico (PEPPAS et al., 2000; ZHANG et al., 2004).

Segundo MOURA (2005) os hidrogéis apresentam algumas vantagens que os tornam muito interessantes como veículos de medicamentos. Dentre estas se destacam: a baixa toxicidade; capacidade de intumescer em água e fluídos biológicos (o que os assemelha muito aos tecidos vivos); consistência elastomérica (o que minimiza o atrito entre tecidos e o hidrogel); a alta permeabilidade (o que permite o fluxo de fluídos corpóreos pelo hidrogel devido à alta porosidade); a

facilidade de obtenção em diferentes formas; a incorporação e liberação controlada de fármacos de diferentes polaridades, por isso são utilizados em diversas vias de administração em sistemas de liberação controlada (Figura 3).

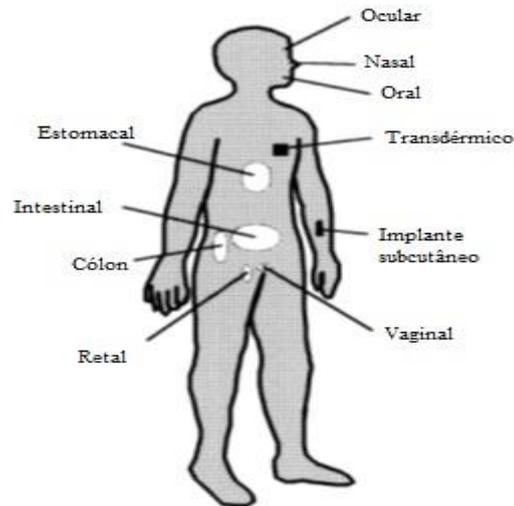


Figura 3: Esquema de diversas vias de administração de hidrogéis em sistemas de liberação controlada de fármacos (adaptado de PEPPAS et al., 2000).

Quando os hidrogéis entram em contato com um meio, aquoso ou solução tampão, as cadeias poliméricas intumescem através de uma expansão de volume aprisionando o líquido do meio entre as mesmas (Figura 4). Nesse momento ocorre um fenômeno osmótico que direciona o solvente para o interior do hidrogel até que se atinja um equilíbrio (FLOURY E REHNER, 1943).



Figura 4: Esquema de intumescimento de hidrogéis.

Os hidrogéis apresentam uma vasta aplicação em pesticidas (AOUADA et al., 2008), agroquímicos (BAJPAI e GIRI, 2003), artigos veterinários (WINZENBURG et al., 2004), biosensores (HOLTZ e ASHER, 1997). Pelo fato dos hidrogéis terem inúmeras vantagens de utilização, eles estão sendo difundidos largamente na

medicina em aplicações tecnológicas tais como implantes artificiais (WILIAMS, 1990), lentes de contato (PEPPAS e YANG, 1980; SORBARA et al., 2009), dispositivos ópticos e janelas inteligentes (AOUADA et al., 2006), imobilização de enzimas (MOUSTAFA, KALIL e FAIZALLA, 2000) e sistemas de liberação controlada de fármacos (SILVA, 2006).

### 1.2.1 HIDROGÉIS DE POLIACRILAMIDA

Os hidrogéis podem ser moldados de acordo com a característica de seu polímero constituinte. No caso de monômeros sintéticos podemos ter os (RATNER e HOFFMAN, 1976):

- ✓ Neutros: hidroxialquilmetacrilatos, derivados da acrilamida, N-vinil pirrolidona, acrílicos hidrofóbicos;
- ✓ Aniônicos: derivados do ácido acrílico, ácido crotonico;
- ✓ Catiônicos: vinil piridina, derivados amino etil metacrilatos;
- ✓ Reticulantes: Metileno-bis-acrilamida, etilenoglicoldimetitacrilato.

Entre os de origem sintética, como os derivados acrílicos, podemos destacar o poli-n-isopoliacrilamida (PINPAAm) (LIU et al., 2004; SILVA, 2006; MOURA et al., 2009), a poli(acrilamida) (PAAm) (AKTAS, EVINGUR e PEKCAN, 2007; AOUADA et al., 2008, 2009), o ácido metacrílico (MAA) (CHEN, LIU e CHEN, 2009), o etilenoglicoldimetacrilato (EGDMA) (PEPPAS et al., 2000).

Polímeros sintéticos sensíveis a mudança de temperatura estão sendo utilizados em sistemas de liberação de fármacos, como por exemplo o PINPAAm e o poli(n,n-dietilacrilamida) (PDEAAm). Além de co-polímeros feitos de poli(óxido de etileno) (PEO) e poli(óxido de propileno), comercialmente denominados Pluronic® ou Poloxamers® e Tetronics® (QIU e PARK, 2001).

Um mesmo polímero pode ser utilizado em diversas aplicações, como por exemplo, o PINPAAm já foi matriz para a liberação de fármacos (COUGHLAN e CORRIGAN, 2006), membranas seletivas (ZHANG et al., 2006), sensores e engenharia de tecidos (KOWN et al., 1991).

Um polímero muito utilizado é a PAAm (Figura 5), cujo nome IUPAC é poli(2-prop-enamida), este é de origem sintética e tem como principal propriedade a sua alta hidrofiliabilidade. Tem sido aplicado largamente em hidrogéis, já que é um material

com boa resistência mecânica, é biocompatível e absorve grande quantidade de água. Por isso é um potente candidato a ser carreador de fármacos em sistemas de liberação controlada (RATNER e HOFFMAN, 1976; AOUADA et al., 2008; AOUADA, 2009).

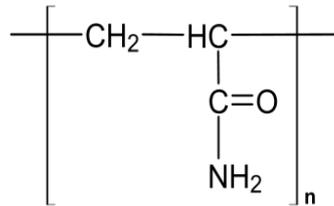


Figura 5: Estrutura química da PAAm.

Os hidrogéis depois de intumescidos dependem de alguns fatores para se degradarem e iniciarem a liberação do princípio ativo, tais como: pH (SERSHEN e WEST, 2002; ZHAO et al., 2010; WANG e HAN, 2011), temperatura (ALVAREZ-LORENZO e CONCHEIRO, 2002), pressão (VAN DER LINDEN et al., 2002) e campos elétricos (KNOW et al., 1991).

O hidrogel de PAAm é explorado através do manejo do pH, o qual é sensível (Figura 6). Os polímeros sintéticos também possuem essa característica, como o poli(ácido acrílico) e alguns derivados do metacrilato (PEPPAS et al., 2000). Os hidrogéis que possuem essa característica tem grupos ionizáveis em suas cadeias poliméricas, e a quantidade desses grupos irão determinar o grau de expansibilidade do polímero (SILVA, 2006).

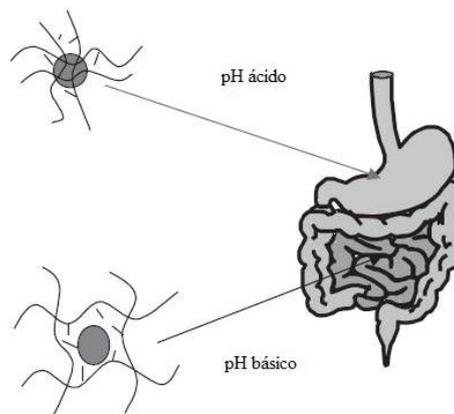


Figura 6: Esquema do comportamento de um hidrogel sensível ao pH (PEPPAS, 2006).

Os hidrogéis podem ser sintetizados por hidratação-liofilização, separação de microfases, borbulhamento de gás, copolimerização, entre outros (ZHAO et al.,

2010). O hidrogel de poliacrilamida-co-metilcelulose (PAAm-co-MC) é sintetizado através de polimerização via radical livre (Figura 7), na qual utiliza como agente reticulador o N,N'-metilenobisacrilamida (MBAAm), o iniciador n, n, n', n'-tetrametilenodiamina (TEMED) e o catalisador persulfato de sódio (PS) (AOUADA et al., 2008, 2009).

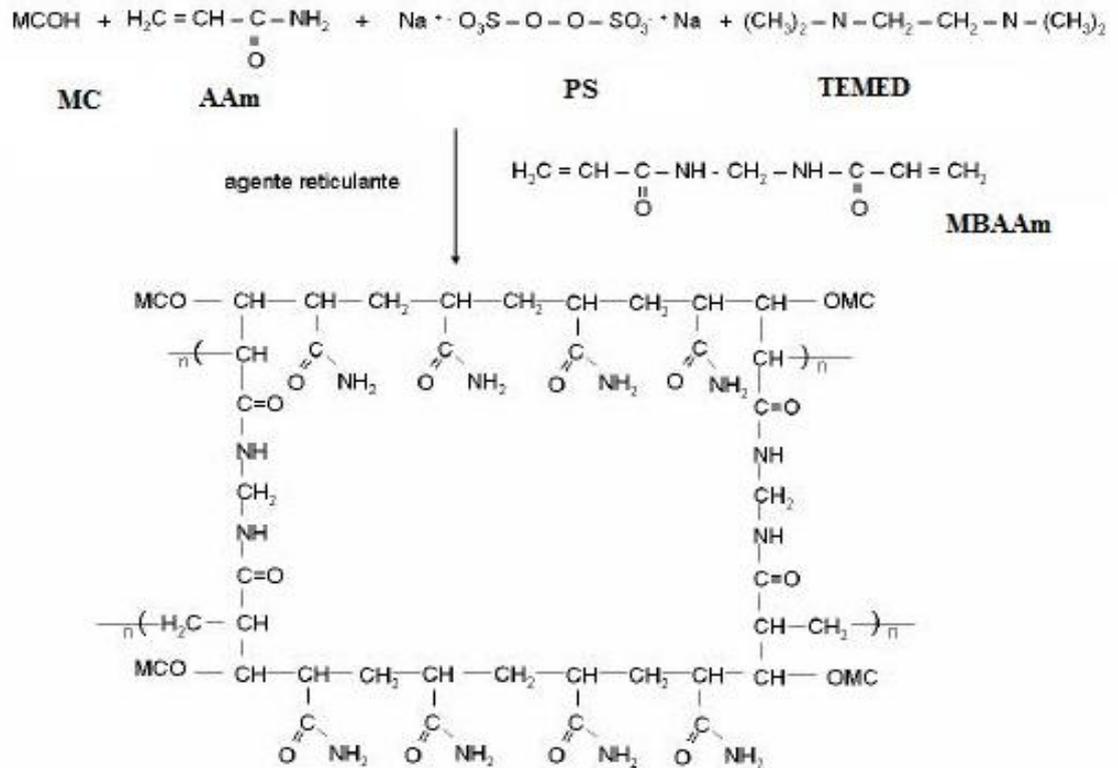


Figura 7: Possível mecanismo de para a formação de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose usando TEMED e PS, como catalizador e iniciador da reação de polimerização e reticulação. (AOUADA, 2009).

### 1.2.2 HIDROGÉIS DE METILCELULOSE

A celulose (Figura 8) é um polissacarídeo abundante e biodegradável encontrada na natureza. Mesmo tratando-se de um polímero hidrofílico, a celulose é insolúvel em água devido ao denso arranjo de suas cadeias. Tal empacotamento se deve às fortes interações inter- e intramoleculares que ocorrem por meio de ligações de hidrogênio (ONODA-YAMAMURO, 2007).

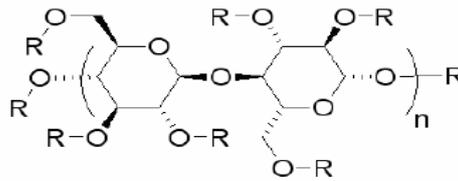


Figura 8: Estrutura química do monômero onde  $R=H$  para celulose e  $R=CH_3$  para metilcelulose.

O polissacarídeo metilcelulose (MC) trata-se de um polímero polihidroxilado, resultante de uma substituição metílica da molécula de celulose, e pode ser transformado em gel através de reticulação química utilizando di-aldeídos na presença de um ácido forte (TOMIHATA e IKADA, 1997; PARK et al. 2001; AOUADA, 2009). Polissacarídeos quimicamente modificados derivados da celulose estão sendo bastante utilizados em preparações com hidrogéis (GABRIELLI e GATENHOLM, 1998; COLOMBO, BETTINI e PEPPAS, 1999).

Há dois métodos para a adsorção do fármaco no hidrogel. O primeiro método, durante a síntese do hidrogel é a adição do fármaco juntamente com os monômeros principais, o iniciador e o reticulador da reação, no qual irá acontecer a reticulação de todos no sistema. No segundo método, o fármaco em uma solução é colocado em um recipiente com o hidrogel até atingir o equilíbrio, e posteriormente o sistema é retirado da solução e então é seco (KISHIDA e IKADA, 2002; SOUSA et al., 2005).

Na Figura 9, pode-se visualizar o possível mecanismo de liberação do fármaco a partir do hidrogel de poliacrilamida-co-metilcelulose, na qual a mudança de pH acelera a reação de hidrólise (WINZENBURG et al., 2004):

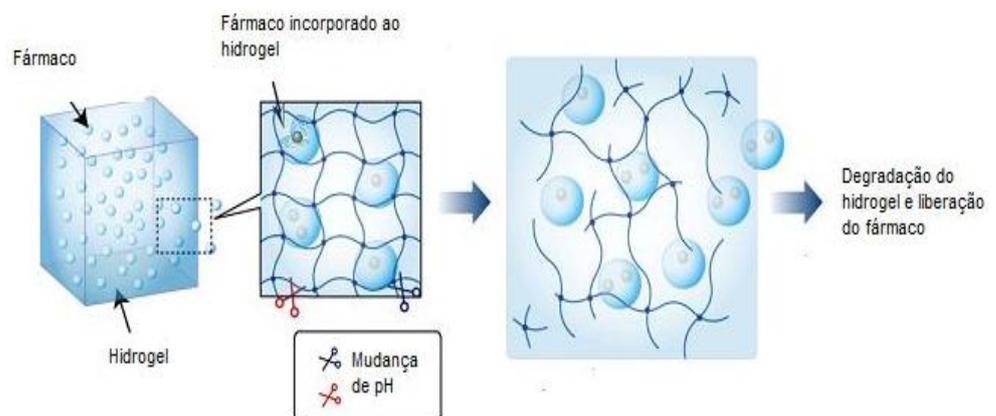


Figura 9: Esquema de liberação do fármaco do hidrogel de PAAm-co-MC (Adaptado de HIRAKURA et al., 2010).

Hidrogéis são sistemas de liberação controlada (SLC) sintetizados através de misturas entre polímeros sintéticos e naturais, tem sido uma alternativa de fundir propriedades interessantes entre os dois tipos de polímeros como, por exemplo, biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, resistência mecânica, entre outras (DAVIS e ANSETH, 2002).

### 1.3 Sistemas de liberação controlada

Os SLC são dispositivos que tem um efeito terapêutico prolongado por liberar continuamente o fármaco por um período de tempo longo, após a administração de uma única dose do fármaco (LACHMAN et al., 2001; ALLEN e CULLIS, 2004; ALLEN JR., POPOVICH e ANSEL, 2007).

A liberação controlada de um fármaco permite que a concentração do mesmo permaneça dentro da faixa terapêutica desejada por um longo período, como mostra a Figura 10 (REDDY et al. 1999). Desta forma, evitando as doses sub-terapêutica e a *over-dosing* (GAVINI et al., 2009). Permanecendo na faixa entre a concentração mínima para o efeito terapêutico e a concentração mínima para o efeito tóxico (LI e JASTI, 2006).

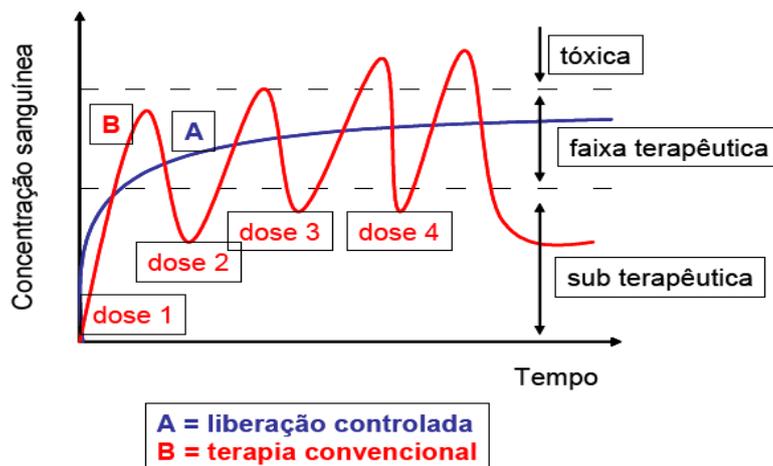


Figura 10: Concentração do fármaco no sítio terapêutico após a sua liberação em A) controlada e B) convencional (BRANNON-PEPPAS, 1997).

Existem vários tipos de dispositivos de liberação controlada, entre as quais podemos destacar as: nanopartículas, micropartículas, lipossomas, cristais líquidos e

os hidrogéis (SILVA JÚNIOR, 2000; AZEVEDO, 2002; BATISTA et al., 2007; FERNANDES e FILGUEIRAS, 2008; DELIGKARIS et al., 2010).

As principais propriedades inerentes do fármaco a ser incorporado a um SLC são: a estabilidade, a solubilidade (por exemplo, fármacos hidrofóbicos tendem a precipitar em meios aquosos), a farmacocinética (pois, em fármacos que tem um *clearance* muito rápido, é necessário o aumento do número de doses), a biodistribuição (pois, fármacos com ampla distribuição pelo corpo têm maiores chances de causar efeitos tóxicos) e o peso molecular (quanto menor, melhor a absorção) (ALLEN e CULLIS, 2004). E a liberação do fármaco também é primordial nos estudos de pré-formulação.

Segundo KISHIDA e IKADA (2002), a liberação do fármaco depende de quanto a matriz polimérica absorve água e da sua dissolução no meio, podendo ser determinado através da equação de Fick. No entanto, o método de adsorção do fármaco, a partição dos fármacos, o equilíbrio hidrófilo/lipófilo, o efeito osmótico e a elasticidade do polímero também são fatores que afetam na liberação controlada de fármacos.

Os SLC apresentam vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais tais como:

- ✓ Diminuição do número de doses;
- ✓ Melhor adesão do paciente ao tratamento;
- ✓ Redução de reações adversas;
- ✓ Fármaco permanece por mais tempo na faixa terapêutica;
- ✓ Diminuição do número de intervenções, como por exemplo, exames laboratoriais.

E entre as desvantagens destaca-se a não permissão a interrupção abrupta do tratamento, pois, o médico perde a flexibilidade no ajustamento dos regimes posológicos. Além disso, os processos e equipamentos são mais dispendiosos em relação aos utilizados em formas farmacêuticas clássicas (LACHMAN et al., 2001).

Os SLC são utilizados na área farmacêutica em várias terapêuticas tais como:

- Anticancerígenos (FONSECA et al., 2002; BRANNON-PEPPAS e BLANCHETTE, 2004; RIBEIRO-COSTA, 2008);
- Antibacteriano (GRANDE et al., 2009);
- Anti-inflamatórios (RATTES e OLIVEIRA, 2007);

- Antimalárico (PIMENTEL et al., 2007);
- No tratamento de úlceras pépticas (RAFIN, 2007);
- Inseticidas (HIRECH et al., 2003);
- Vacinas (JIANG et al., 2005).

Os mecanismos que controlam a liberação do fármaco podem ser classificados em: controlados por difusão (podem ser matrizes ou sistemas reservatórios), controlados quimicamente (neste caso o fármaco é quimicamente ligado a um polímero, no qual é liberado com a hidrólise do mesmo), esquema representado na Figura 11, sistemas ativados por solventes (controlados por osmose ou por intumescimento), sistemas liberados por erosão e sistemas de liberação modulados (PEPPAS, 2006; BAJPAI et al., 2008).

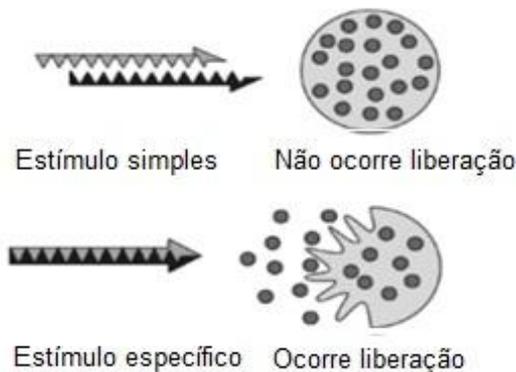


Figura 11: Esquema da liberação controlada de fármacos a partir de hidrogéis sensíveis ao pH ou temperatura (adaptado de MIYATA, URAGAMI e NAKAMAE, 2002).

O fato da maioria dos hidrogéis serem biocompatíveis e biodegradáveis são continuamente investigados para aplicação na área farmacêutica, por terem a capacidade de intumescimento em água e fluidos biológicos (ROKHADE et al., 2007).

Hidrogéis são potentes sistemas carreadores de fármacos (GRAHAM, 1990) como por exemplo BSA (MOURA et al., 2009), anti-hipertensivos (SILVA 2006), hipoglicemiantes (NAKAMURA et al., 2004), antibacterianos (VILAMA et al., 2009), oftálmicos (XINMING et al., 2008).

## 1.4 Hipertensão

A pressão arterial (PA) normal de um adulto deve ser 120/80 mmHg. A PA é considerada alta, quando está  $\geq 140/90$  mmHg; caracterizando pacientes que tem maior tendência a ter doenças cardiovasculares relacionadas a hipertensão. A hipertensão é uma das doenças cardiovasculares mais comuns entre a população mundial, sendo a principal causa de acidente vascular cerebral, podendo ainda evoluir para insuficiência cardíaca congestiva, aneurisma dissecante da aorta, infarto do miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda (JACKSON E GARRISON, 1996; OATES, 1996; GOODMAN e GILMAN, 2005).

De acordo com o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, calcula-se que cerca de 15-20% da população brasileira é hipertensa (REIS e GLASHAN, 2001). Com o advento da hipertensão há o surgimento de outras patologias, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e renal (SBC, 2010).

A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta diretamente proporcional com o aumento da PA. Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas a PA elevada, sendo 54% por acidente vascular periférico (AVE) e 46% por doença isquêmica do coração (SBC, 2010). E no Brasil uma das causas de mortalidade por DVC associada a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é mostrado na Figura 12.

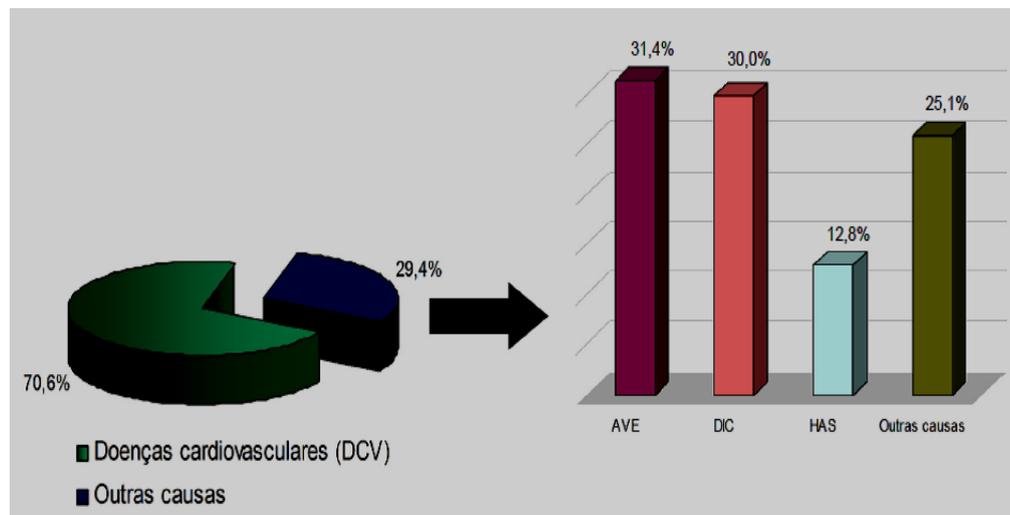


Figura 12: Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil em 2007 (SBC, 2010).

Alguns fatores de risco culminam no aumento das HAS, tais como: idade, gênero, etnia, excesso de peso, ingestão de sal, ingestão de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos, genética e outros. Portanto para o tratamento é importante manter uma terapia adequada (SBC, 2010).

Para a terapia da hipertensão há uma gama de medicamentos utilizados, como por exemplo, os diuréticos, os simpaticolíticos, os vasodilatadores, os bloqueadores do canal de  $\text{Ca}^{+2}$ , inibidores da enzima conversora de angiotensina, os antagonistas do receptor da angiotensina II e os beta-bloqueadores (GOODMAN e GILMAN, 2005).

#### 4.5 Beta-bloqueador: Cloridrato de propranolol

O cloridrato de propranolol (Figura 13), cujo nome IUPAC é cloridrato de ( $\pm$ )-1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-2-propranolol. O propranolol é um pó branco, inodoro, de sabor amargo e de aspecto cristalino ou amorfo. Foi aprovado pelo FDA em 1968 para a terapia com arritmias, em 1973 foi utilizado no tratamento de angina, em 1976 foi utilizado como anti-hipertensivo, atualmente também é usado nas terapias para o hipertireoidismo e na enxaqueca. O propranolol é um bloqueador beta-adrenérgico, que bloqueia igualmente os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , também é indicado na terapêutica preventiva do infarto do miocárdio, arritmias cardíacas e tremor essencial. A ação terapêutica do referente fármaco dá-se através da inibição da estimulação da renina produzida pelas catecolaminas atuando como efeito depressor no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ele é absorvido completamente por administração via oral e sofre metabolismo de primeira passagem no fígado (KATZUNG, 2004; WELLS e RUBINSTEIN, 2005; RANG et al. 2007; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

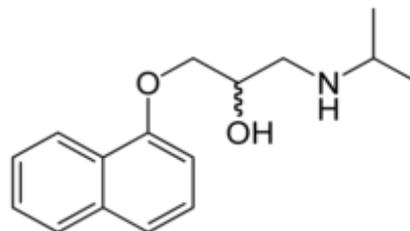


Figura 13: Estrutura química do cloridrato de propranolol.

A dose terapêutica é geralmente administrada de 40 ou 80mg ao dia. A queda da pressão arterial dá-se de forma gradual em pacientes hipertensos que utilizam a terapia com propranolol. Este fato é observado devido ao mecanismo de ação do fármaco que consiste em: redução do débito cardíaco, redução da liberação da renina pelas células justaglomerulares do rim e pela ação central, diminuindo dessa forma a atividade simpática (GOODMAN e GILMAN, 2005; RANG et al., 2007).

Na terapia antiarrítmica, o propranolol está inserido nos medicamentos de classe II, o qual exerce seu efeito através da inibição da atividade simpática, principal responsável pela incidência de infarto do miocárdio (RANG et al., 2007).

Entre as principais desvantagens na utilização do propranolol por via oral nas formas farmacêuticas convencionais são os efeitos adversos resultantes da ação dos beta-bloqueadores: broncoconstrição, depressão cardíaca, bradicardia, hipoglicemia (causada pela liberação de glicose em resposta à adrenalina), fadiga (resultante da redução do débito cardíaco) e extremidades frias, proveniente da perda da vasodilatação mediada pelos receptores beta (RANG et al., 2007). Portanto, uma maneira de minimizar esses efeitos indesejados seria a liberação do fármaco de forma controlada, pois o mesmo permaneceria por um maior tempo na faixa terapêutica, evitando a concentração sub-terapêutica e a *over-dosing*.

Com o intuito de gerar um medicamento seguro e eficaz ao paciente, deve-se otimizar todas as fases antecedentes ao produto acabado. A prática do controle de qualidade é fundamental para garantir a adequação dos processos farmacopéicos e a eficácia do medicamento (PASA et al., 2008). E uma das formas de assegurar essas propriedades é realizar estudos de caracterização da pré-formulação e da formulação.

## **1.6 Caracterização de sistemas**

### **1.6.1 GRAU DE INTUMESCIMENTO**

O grau de intumescimento é uma propriedade importante na caracterização de um hidrogel, pois o avaliará como será o comportamento da matriz polimérica frente a um meio, sendo analisado em um determinado intervalo de tempo e a uma temperatura pré-determinada. O quanto o material intumesce depende de uma gama

de fatores que podem variar essa propriedade, tais como: as alterações da concentração do monômero AAm (GUILHERME et al., 2006; TANG et al., 2008); do monômero MC (AOUADA et al., 2009); do reticulante (HAZER et al., 2008); da mudança de pH (SADEGUI e HOSSEINZADEH, 2008); da temperatura (GIL e HUDSON, 2004; CAMPESE et al., 2007); da composição do solvente (ATHAWALE e RAUT, 2000) e da força iônica (ZHANG et al., 2005; LIU et al., 2007).

A análise do grau de intumescimento (Q) em hidrogéis avalia a cinética do material, pois o quanto o material absorve água ou outro meio de intumescimento, com este ensaio poderá prever o comportamento do material nos fluídos biológicos (MOURA, 2005). Pode ser calculado através da equação 1 (MEYVES et al., 2000; KISHIDA e IKADA, 2002; AOUADA et al., 2009; GAVINI et al., 2009; HIRAKURA et al., 2010).

$$Q = (M_t/M_s) \times 100 \quad (1).$$

A quantidade de água absorvida (W) pode ser calculados através da razão entre a massa do hidrogel intumescido ( $M_t$ ) e a subtração entre a massa do hidrogel intumescido pela massa do hidrogel seco ( $M_s$ ), exemplificado da equação 2 (SONG, ZHANG e KUANG, 2007; CHANG et al., 2010):

$$W = (M_t - M_s/M_t) \times 100 \quad (2).$$

O comportamento do hidrogel pode ser avaliado de acordo com o meio de intumescimento, variação de constituintes, de temperatura e de força iônica (AOUADA, 2009). Na Figura 14, podemos visualizar esse comportamento.

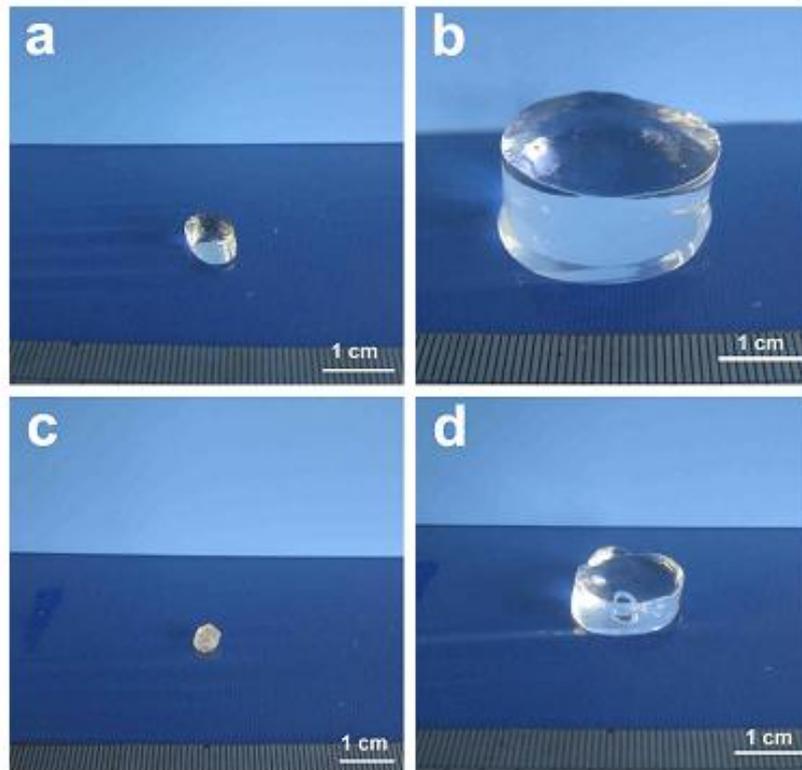


Figura 14: Hidrogel a) sintetizado; b) intumescido; c) seco e d) intumescido em NaCl por uma semana (CHANG et al., 2010).

### 1.6.2 POTENCIAL ZETA

O potencial zeta reflete o potencial de superfície das partículas, o qual é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante, em razão da dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou da adsorção de espécies iônicas presentes no meio aquoso de dispersão. A análise através do potencial zeta é realizada na caracterização de vários sistemas: micropartículas nanopartículas, lipossomas e hidrogéis (MOSQUEIRA et al., 2000; SOPPIMATH et al., 2001; SCHAFFAZICK et al., 2003; DU et al., 2008).

### 1.6.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO DO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

A maioria dos compostos com ligações covalentes absorvem várias frequências de radiação eletromagnética na região do infravermelho no espectro

eletromagnético. A radiação infravermelha na faixa aproximada de 10000 a 100  $\text{cm}^{-1}$  quando absorvida, converte-se em energia de vibração molecular e como resultado as ligações químicas sofrem deformações, podendo ser axiais ou angulares. Este processo é quantificado e as bandas de vibração rotacional geralmente ocorrem entre 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , o que interessa na investigação da maioria das estruturas das moléculas orgânicas (SILVERSTEIN et al., 2006).

A espectroscopia de absorção do infravermelho com transformada de Fourier tem como aplicação na determinação de grupos funcionais, na quantificação do grau de polimerização e de reatividade de cada tipo de grupo polimerizável dos monômeros (AOUADA et al., 2008). Além disso, há a possibilidade de investigação de interações não-covalentes (SOUSA E BARBOSA, 2009).

#### 1.6.4 CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA

A análise térmica é um conjunto de técnicas, nas quais estudam propriedades físicas de uma amostra e/ou seus produtos de reação é medida em função da temperatura/tempo, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura (GIOLITO e IONASHIRO, 1988; WENDLANDT, 1986; BROWN, 1988; HATAKEAMA e QUINN, 1999) e sob uma atmosfera específica (HAINES, 1995; MACHADO e MATOS, 2004).

Os gases utilizados na atmosfera dinâmica de uma análise térmica podem favorecer ou não uma reação química e/ou seus produtos de degradação, os gases mais usuais são ar,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ , HCN,  $\text{H}_2$ ,  $\text{N}_2$  e  $\text{SO}_2$  (HATAKEYAMA e LIU, 1998).

Entre as técnicas mais utilizadas, podemos destacar a termogravimetria (TG), a análise térmica diferencial (DTA), a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a análise termomecânica (TMA) e a análise mecânica dinâmica (DMA), nas quais pode ser observado as suas curvas típicas na Figura 15 (HATAKEYAMA e QUINN, 1999).

##### 4.6.4.1 TG/DTA

A TG é uma técnica que avalia a perda de massa de uma substância em função da temperatura, e essa é controlada por um programa. Com a variação de massa da amostra analisada, pode-se visualizar a estabilidade, a perda de voláteis,

por exemplo. Para quantificar a perda de massa, a DTG, derivada da TG é uma ferramenta imprescindível, pois é com a análise desta curva que observa-se a faixa que ocorre a maior perda de massa da amostra decorrente na maioria das vezes por degradação do material (MACÊDO et al., 2000; HAINES, 2002; GABBOTT, 2008; MENCZEL e PRIME, 2009).

Alguns fatores podem influenciar na exatidão dos resultados das curvas TG, entre eles podemos destacar a razão de aquecimento, a atmosfera, a vazão do gás, a composição do cadinho, a geometria do porta-amostra e o forno. Em relação a amostra, a sua massa, granulometria, condutividade térmica, empacotamento e calor de reação podem variar os resultados (SILVA et al., 2007).

A entalpia do processo pode ser determinada através da DTA (CRAIG e READING, 2007). A DTA é a técnica na qual é medida a diferença de temperatura entre a substância analisada e o material de referência, enquanto ambos são submetidos a um programa de temperatura controlada. A área do pico da DTA ou da DSC, em que corresponde a perda de massa da amostra relativa ao evento (HATAKEYAMA e LIU, 1998).

#### 4.6.4.2 DSC

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica que analisa a variação de energia (entalpia) envolvida na reação da substância analisada em relação a um material de referência, na qual podem ser relacionados a eventos endotérmicos, exotérmicos, transição vítrea, polimorfismo, etc. É bastante utilizado em diversas aplicações como, por exemplo, em materiais poliméricos e fármacos, no qual pode ser visualizado o ponto de fusão, cristalização, recristalização, pureza, entre outros (MACÊDO et al., 2000; GABBOTT, 2008; MENCZEL e PRIME, 2009).

Há dois tipos de DSC, a de compensação de potência e a de fluxo de calor. Na primeira o material analisado e o de referência são aquecidos em compartimentos separados e em iguais condições, neste caso a curva exotérmica é descendente. Já na DSC de fluxo de calor a amostra e a referência são colocadas em cápsulas idênticas sobre o disco termoelétrico e são aquecidas pela mesma fonte de calor, sua curva exotérmica é ascendente (SILVA et al., 2007).

#### 4.6.5 CINÉTICA DE ADSORÇÃO

A cinética de adsorção do fármaco é um parâmetro importante a ser estudado, uma vez que através deste estudo é possível avaliar a capacidade de interação entre adsorvente e adsorbato (PAVAN et al., 2004).

A adsorção do fármaco ao hidrogel pode ser realizada através de dois métodos. No primeiro, o fármaco é adicionado ao sistema reacional no momento da síntese do hidrogel. E no segundo método, o hidrogel já sintetizado é imerso em uma solução aquosa contendo o fármaco em uma concentração conhecida, até atingir o equilíbrio. Este último método é mais utilizado, devido a possibilidade da reação de polimerização do hidrogel não acontecer com a interferência do fármaco no momento da síntese (SOUSA et al., 2005).

Para elucidar de que forma o fármaco se liga ao hidrogel, e como ocorreu a adsorção do fármaco ao polímero, pode-se aplicar modelos matemáticos de isotermas. Neste caso aplica-se os modelos de Freundlich e o de Langmuir. Segundo o modelo de Langmuir, o fármaco irá ser adsorvido no hidrogel de forma homogênea, pois o mesmo se dispõe em monocamadas, que é expresso pela equação 3 e 4. No modelo de Freundlich, o fármaco é adsorvido de forma heterogênea, pois o mesmo se dispõe em multicamadas, na qual é expresso pela equação 5 e 6 (KLUG et al., 1998; LOPES et al., 2002; AOUADA et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2009; AKPA e UNUABONAH, 2011).

$$q_{eq} = \frac{K_L \cdot C_{eq}}{1 + (\alpha L \cdot C_{eq})} \quad (3)$$

$$C_{eq}/q_{eq} = 1/K_L + (\alpha L/K_L) \cdot C_{eq} \quad (4)$$

$$q_{eq} = K_f \cdot C_{eq}^{1/n} \quad (5)$$

$$\ln q_{eq} = \ln K_f + 1/n \cdot \ln C_{eq} \quad (6)$$

Sendo que,  $q_{eq}$  é a quantidade total adsorvida de propranolol pelo hidrogel ( $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ ),  $C_{eq}$  é a concentração da solução do fármaco em equilíbrio ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ),  $K_L$  e  $\alpha L$ , são constantes de Langmuir. Já,  $K_f$  e  $n$  são as constantes de Freundlich. E

essas constantes são calculadas através do intercepto e da inclinação da reta. Se  $n > 1$ , a adsorção foi favorável (ABDULLAH et al., 2009).

#### 4.6.6 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO *IN VITRO*

A cinética de liberação *in vitro* tem o objetivo de elucidar como foi realizada a liberação do fármaco pelo sistema, e a mesma vem sendo aplicada em diversas vias de administração (BRAVO et al., 2002; HE et al., 2006; WANG e TANG, 2008).

A análise da cinética de liberação do fármaco pela matriz polimérica pode ser resultante de uma difusão, erosão, relaxamento das cadeias poliméricas e dissolução. Alguns modelos matemáticos estudam como acontecem esses fenômenos (PEPPAS et al., 2000; LINCH e DAWSON, 2004; LOPES et al., 2005; LIECHTY et al., 2010). Segundo Korsmeyer -Peppas o mecanismo de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas obedece a equação 7.

$$M_t/M_\infty = kt^n + b \quad (7)$$

Onde  $M_t$  é quantidade de fármaco liberado em um tempo  $t$ ,  $M_\infty$  é a quantidade do fármaco liberado em um tempo infinito,  $k$  é uma constante cinética e  $n$  é o seu expoente.

## **2 OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar físico-quimicamente hidrogéis de poli(acrilamida-co-metilcelulose) como sistemas carreadores de fármaco. Em especial visou-se à aplicação desses hidrogéis na terapia da hipertensão arterial, incorporando a este sistema o cloridrato de propranolol.

### 2.2 Objetivos Específicos

#### - Estudos de pré-formulação:

- ✓ Realizar os ensaios termoanalíticos dos monômeros AAm e MC através das curvas TG, DTG, DTA e DSC;
- ✓ Analisar os monômeros AAm e MC através de espectroscopia do infravermelho de transformada de Fourier;

#### - Obtenção e Caracterização físico-química dos hidrogéis:

- ✓ Sintetizar hidrogéis de PAAm-co-MC, variando a concentração de AAm em: 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% (m/v);
- ✓ Analisar o grau de intumescimento;
- ✓ Identificar os grupos funcionais presentes nos hidrogéis por espectroscopia do infravermelho de transformada de Fourier;
- ✓ Avaliar morfologicamente os hidrogéis através de microscopia eletrônica de varredura;
- ✓ Avaliar a carga superficial através do potencial zeta;
- ✓ Realizar os ensaios termoanalíticos dos hidrogéis e do fármaco através das curvas TG, DTG, DTA e DSC.

#### - Realizar a cinética de adsorção do fármaco ao hidrogel.

**- Avaliar o estudo da cinética de liberação *in vitro* do propranolol a partir do hidrogel**

## **3 JUSTIFICATIVA**

### 3 JUSTIFICATIVA

A indústria farmacêutica é um dos setores econômicos mais dinâmicos da economia mundial. Os produtos de maior valor agregado, na indústria farmacêutica, são as tecnologias inovadoras, que tem a finalidade de superar as dificuldades encontradas nos medicamentos convencionais. Os sistemas de liberação controlada são sistemas promissores que apresentam como uma das principais vantagens à manutenção de níveis do fármaco dentro da faixa terapêutica por mais tempo, sendo este um fator limitante para alguns fármacos que precisam ter esta característica monitorada.

Hidrogéis são exemplos de sistemas de liberação controlada compostos por materiais poliméricos, apresentam uma ampla variabilidade de propriedades que podem ser agregadas nestes materiais. E de acordo com as propriedades de interesse podem-se incorporar fármacos na matriz, dessa forma o mesmo será liberado de forma modificada. Essa administração é um requisito positivo na adesão do paciente à terapêutica, já que diminui o número de reações adversas provocadas pelo fármaco.

A hipertensão é uma doença que atinge uma expressiva percentagem da população. Como a terapia anti-hipertensiva é de uso contínuo, muitas vezes o surgimento de efeitos adversos provenientes da medicação fazem os pacientes abandonarem a terapêutica ou simplesmente trocam de fármaco. Com o propósito de se obter uma melhor adesão no tratamento desses pacientes, ao hidrogel de PAA-co-MC foi adsorvido o cloridrato de propranolol, um beta-bloqueador amplamente utilizado.

Com o objetivo de garantir a obtenção de uma forma farmacêutica segura e eficaz, foi imprescindível monitorar a caracterização do hidrogel de PAA-co-MC contendo propranolol a partir da etapa de pré-formulação até o produto final.

# **4 MATERIAL E MÉTODOS**

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Material

Os materiais utilizados para a síntese do hidrogel foram os monômeros de acrilamida (AAm) (Vetec, Brasil), a MC (viscosidade 15cP, Aldrich, Alemanha), os reagentes MBAAm (Sigma-Aldrich, Alemanha), o TEMED (Merck, Alemanha), o PS (Dinâmica Reagentes Analíticos, Brasil). O fármaco utilizado foi o cloridrato de propranolol grau farmacêutico (Galena, Brasil), o propranolol padrão analítico (Sigma-Aldrich, Alemanha) segundo as especificações da USP 32.

Nos demais ensaios a quantificação do mesmo foi utilizado água milli-Q®. Para a liberação os reagentes utilizados para a solução pH 7,4 foram o fosfato monobásico de sódio anidro,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , (Synth, Brasil), o fosfato dibásico de sódio anidro,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Synth, Brasil) e cloreto de sódio, NaCl, (Vetec, Brasil).

### 4.2 Métodos

#### 4.2.1 SÍNTESE DOS HIDROGÉIS DE PAAM-CO-MC

Os hidrogéis de PAAm-co-MC foram obtidos por meio de polimerização química, via radical livre. Cada hidrogel foi preparado com as seguintes concentrações de AAm 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% (m/v). A síntese foi realizada no laboratório de microscopia eletrônica do Instituto Evandro Chagas, da seguinte forma: em uma solução aquosa foram adicionados o monômero AAm, o polissacarídeo MC na concentração de 1,0% (m/v) e o agente de reticulação MBAAm, na concentração  $8,55 \mu\text{mol.mL}^{-1}$ . Em seguida, colocou-se no meio reacional o TEMED com concentração  $3,21 \mu\text{mol.mL}^{-1}$  e o PS com concentração de  $3,38 \mu\text{mol.mL}^{-1}$ , foram adicionados como catalisador e iniciador da reação de polimerização, respectivamente. O  $\text{N}_2$  foi borbulhado na solução durante 20 minutos, com a finalidade de eliminar o oxigênio, até ocorrer a polimerização completa da reação (AOUADA et al. 2006; BODUGOZ-SENTURK et al. 2009; SINGH e CHAUHAN, 2009). Posteriormente, os hidrogéis foram secos em estufa à temperatura de  $30^\circ\text{C}$ , em seguida, foram micronizados em Micronizador Pulverisette 14 Fritsch com malha de  $500 \mu\text{m}$  para a realização dos ensaios de caracterização.

## 4.2.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

### 4.2.2.1 Grau de intumescimento

Para a avaliação do grau de intumescimento (Q), os meios analisados foram em água Milli-Q®, em solução tampão pH 1,2; 4,0; 7,4 e 10,0, com força iônica constante (0.1M), sendo que todos permaneceram em temperatura ambiente. As soluções foram preparadas conforme descrito em MORITA e ASSUMPÇÃO, 2001.

Os hidrogéis foram cortados em forma circular e foram secos em estufa com temperatura controlada 30°C. Para a determinação do grau de intumescimento (Q), os hidrogéis foram pesados em balança analítica e posteriormente foram imersos em 30mL do meio de intumescimento (AOUADA, 2009). O grau de intumescimento (Q) foi calculado através do quociente entre a massa do hidrogel intumescido sobre a massa do hidrogel seco, segundo a equação 1.

### 4.2.2.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (IR-FT)

A técnica de infravermelho com transformada de Fourier é utilizada na caracterização de hidrogéis, afim de elucidar quais os seus grupos químicos funcionais presentes no material (SONG, ZHANG e KUANG, 2007). A identificação dos monômeros (AAm e MC) e dos hidrogéis 3,6%; 7,2%; 14,7%; e 21,7% (m/v) já sintetizados e liofilizados, foram realizadas através do equipamento ThermoElectron Corporation IR 100 spectrometer. Os espectros de absorção foram analisados na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$  (AOUADA et al. 2008; MANDAL et al., 2009). A técnica foi realizada no laboratório de catálise e oleoquímica da Universidade Federal do Pará. O espectro de absorbância do propranolol também foi analisado na faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$  (PATRA et al., 2007).

### 4.2.2.3 Potencial zeta

Os ensaios de potencial zeta foram realizados com os hidrogéis de PAAm-co-MC microparticulados (sendo analisados somente partículas menores que 500 $\mu\text{m}$ )

em suspensão a 0,05% (m/v) nos pH's 1.2, 4.0, 7.4 e 10.0 (Adaptado de RIBEIRO-COSTA et al., 2008). Os ensaios foram realizados com o equipamento zetasizer marca Malvern no laboratório nacional de nanotecnologia da Embrapa Instrumentação Agropecuária, os resultados foram obtidos em triplicata.

#### 4.2.2.4 Análises térmicas

##### 4.2.2.4.1 *Curvas TG/DTA*

As curvas TG/DTA foram obtidas usando uma termobalança Shimatzu DTG-60. Foram pesados cerca de  $5\pm 0,5$ mg de cada hidrogel e então submetidos a análise de 25°C até 500°C, com atmosfera dinâmica de nitrogênio, com fluxo de  $10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , com razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  em cadinho de alumina (adaptado de VILAMA et al., 2009). As análises foram realizadas no laboratório de catálise e oleoquímica da Universidade Federal do Pará.

Já a curva TG/DTA do propranolol foi pesado cerca de  $10\pm 0,5$ mg da amostra, e submetido a análise de 25°C até 500°C, com atmosfera dinâmica de nitrogênio, com o fluxo de  $50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , com razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  e em célula de alumina (adaptado de MACÊDO et al., 2000).

##### 5.2.2.4.2 *Curvas DSC*

As curvas DSC foram obtidas através do equipamento Shimatzu DSC60, e realizado da seguinte forma: foram pesados cerca de  $5\pm 0,5$ mg de cada hidrogel e então submetidos a análise de 25°C até 500°C, com atmosfera dinâmica de nitrogênio, com fluxo de  $10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , com razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  em cadinho de alumínio (adaptado de VILAMA et al., 2009). As análises foram realizadas no laboratório de catálise e oleoquímica da Universidade Federal do Pará.

Já a curva DSC do propranolol foi pesada cerca de  $5\pm 0,5$ mg da amostra, realizadas da temperatura ambiente até 500°C, com atmosfera dinâmica de nitrogênio, com o fluxo de  $50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , com razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  e em célula de alumínio (adaptado de MACÊDO et al., 2000).

#### 4.2.2.5 Microscopia eletrônica de varredura

A análise morfológica dos hidrogéis foi realizada através de microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizando um microscópio Leo 1450 VP no laboratório de microscopia eletrônica do Instituto Evandro Chagas. Na preparação das amostras os hidrogéis de PAAm-co-MC foram intumescidos por 24 horas até atingirem o equilíbrio, posteriormente congelados e liofilizados em  $-55^{\circ}\text{C}$  por 24 horas em liofilizador Liotop L101. Após liofilização foi realizado um corte no plano sagital das amostras dos hidrogéis, e foram depositados em porta-amostra (*stubs*). Em seguida, foram recobertos por uma fina camada de ouro através do metalizador Emitech K550 e visualizadas no microscópio (MANDAL et al., 2005; AOUADA et al., 2006, 2008).

#### 4.2.3 VALIDAÇÃO

O fármaco em estudo, propranolol, foi quantificado através de espectrofotometria na região do ultravioleta adaptado conforme as literaturas encontradas (PASA et al., 2008; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). A legislação vigente que dita sobre a validação de métodos analíticos e bioanalíticos (RE 899/03), refere-se que todo método em prática seja validado. Todo o processo de validação foi realizado no laboratório de controle de qualidade físico-químico da Universidade Federal do Pará.

Com o objetivo de garantir a seguridade do mesmo, o método foi classificado segundo a RE na categoria I, que tem por finalidade realizar testes quantitativos para a determinação do princípio ativo em produtos farmacêuticos ou matérias-primas, sendo investigados os seguintes parâmetros: seletividade, linearidade e intervalo, curva de calibração, precisão intra-corrída e inter-corrída, exatidão e robustez.

##### 4.2.3.1 Seletividade

A seletividade avalia o grau de interferência de ativos, excipientes e produtos de degradação, na qual irá garantir um pico máximo de absorvância para o

analisado (RIBANI et al., 2004). No seguinte método foi avaliada uma solução padrão analítica de propranolol com concentração de 80 µg/mL, na qual foi realizada em espectrofotômetro uma varredura na faixa de comprimento de onda entre 200 a 400 nm em espectrofotômetro UV-1800 Shimatzu, fornecendo o valor máximo da absorção do propranolol no método.

#### 4.2.3.2 Linearidade e intervalo

A linearidade do método foi avaliada através da curva de calibração com solução padrão de propranolol, obtendo-se as seguintes concentrações: 16, 24, 32, 40, 48 µg/mL (Figura 15). A curva foi realizada em triplicata. A equação da reta foi obtida pelo método dos mínimos quadrados e expressa por  $y = a + bx$ , onde o coeficiente angular (b) é a inclinação da reta em relação aos eixos e o coeficiente linear (a) é a intersecção da reta com o eixo y. A faixa linear de trabalho foi determinada por intermédio do coeficiente de correlação de Pearson ( $R^2$ ), na qual a RE 899/03 preconiza que seja maior que 0,99. Após a linearidade foi realizada a análise de resíduos (BRASIL, 2003).

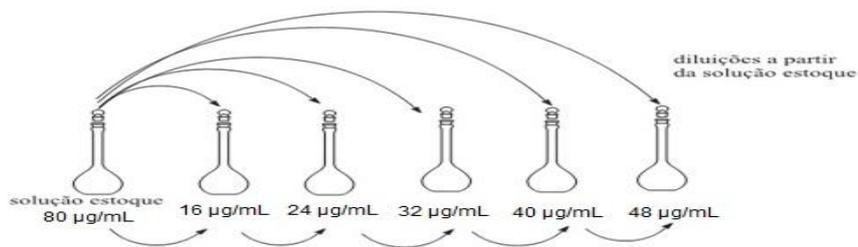


Figura 15: Diluições da solução de propranolol padrão para a linearidade e curva de calibração.

Intervalo é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Geralmente é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida pelo método. Dessa maneira, a faixa de intervalo aplicada para a análise de quantificação foi estabelecida de acordo com a média das concentrações encontradas para o propranolol (BRASIL, 2003).

#### 4.2.3.3 Precisão intra-corrída

A precisão intra-corrída ou repetibilidade do método foi verificada através da leitura em sextuplicata de três concentrações: 16, 32 e 48 µg/mL, em um único dia. Logo após foi calculado o valor do coeficiente de variação das leituras para expressar a precisão do método. A precisão foi expressa através do desvio padrão relativo (DPR), segundo a equação 8 (BRASIL, 2003):

$$\text{DPR} = (\text{DP}/\text{CMD}) \times 100 \quad (8)$$

Onde: DP é o desvio padrão e a CMD é a concentração média determinada, sendo que os valores aceitáveis não devem ser superiores a 5%.

#### 4.2.3.4 Precisão inter-corrída

A precisão inter-corrída ou precisão intermediária foi realizada no mesmo laboratório, sendo obtida em dois dias diferentes e por dois analistas diferentes. A precisão intermediária foi obtida através da leitura em triplicata de três controles de concentração 16, 32 e 48 µg/mL do padrão de propranolol (Figura 16). E a mesma pode ser calculada pela equação 5 (BRASIL, 2003).

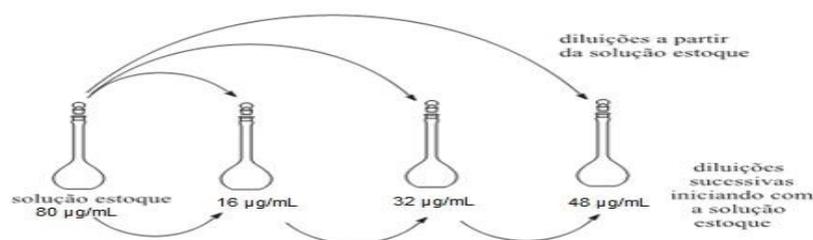


Figura 16: Concentrações baixa, média e alta de propranolol para a precisão inter-corrída e exatidão.

#### 4.2.3.5 Exatidão

A exatidão de um método é a proximidade dos resultados obtidos do método em estudo em relação ao valor verdadeiro. A exatidão (E) foi calculada através da

análise em triplicata de três concentrações (16, 32 e 48 µg/mL) do padrão de propranolol, na qual obedece a seguinte equação 9 (BRASIL, 2003):

$$E (\%) = (CMD/CT) \times 100 \quad (9)$$

Onde: CMD é a concentração média determinada e a CT é a concentração teórica.

#### 4.2.3.6 Robustez

Como o método proposto é avaliado por espectrofotometria, os parâmetros que podem ser alterados são: a variação do pH da solução, temperatura e diferentes fabricantes de solventes. Sendo analisada através de três concentrações (16, 32 e 48 µg/mL) em triplicata (BRASIL, 2003).

#### 4.2.4 CINÉTICA DE ADSORÇÃO DO FÁRMACO AO HIDROGEL

A adsorção do propranolol à matriz do hidrogel foi feita através da imersão do hidrogel em uma solução contendo o fármaco. Desta forma, preparou-se uma solução aquosa de propranolol com concentração de 40 mg/mL (uma vez que esta é a dose mínima prescrita em comprimidos por via oral), permanecendo o hidrogel imerso nesta solução durante um período de 48 horas. Em intervalos de tempo determinados (0, 1, 2, 4, 6, 24 e 48 horas), retirou-se uma alíquota da solução para quantificar por método indireto a concentração do fármaco adsorvido no hidrogel, com o propósito de verificar em que momento ocorre o equilíbrio cinético de adsorção. A quantificação do propranolol foi feita por espectrofotometria UV em 290 nm, em espectrofotômetro UV-1800 Shimatzu. (PASA et al., 2008; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A cinética de adsorção de fármacos em matrizes poliméricas é bastante estudada na literatura. Como por exemplo, OTERO e colaboradores (2004) estudaram a cinética e adsorção do ácido salicílico em polímeros adsorventes. Segundo KARPPI e colaboradores (2007) estudaram a adsorção de vários fármacos

em uma membrana polimérica. Para avaliar a eficiência de adsorção do fármaco pelo hidrogel, usou-se a equação 10.

$$Q = \frac{(C_0 - C_t) \times V}{M} \quad (10)$$

No qual, Q é a quantidade de fármaco adsorvido no hidrogel (mg/g), C<sub>0</sub> é a concentração inicial (mg/L), C<sub>t</sub> é a concentração em um tempo “t” (mg/L), V é o volume (L) e M é a massa do hidrogel (g).

Em seguida, a partir da análise de resultados, foram traçados os modelos de de Langmuir (equação 3 e 4) e o de Freundlich (equação 5 e 6) com o objetivo de explorar de que forma o fármaco se liga ao hidrogel.

#### 4.2.5 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO IN VITRO

A cinética de liberação *in vitro* foi realizada utilizando o sistema da Figura 17, para conseguir se assemelhar as condições fisiológicas, o mesmo foi montado da seguinte maneira: 1) Três Reatores encamisados (células) com solução tampão fosfato pH 7,4, adicionado ao meio hidrogel contendo propranolol adsorvido em forma microparticulada; 2) Agitador magnético e 3) Banho termostatizado a 37°C com recirculação constante da temperatura. O estudo da cinética de liberação *in vitro* foi feito em triplicata.



Figura 17: Esquema utilizado para a liberação do fármaco

A quantificação do propranolol liberado foi realizada partindo de uma solução com concentração aproximada de 1146 mg/mL. Em seguida, retirou-se alíquotas de 5mL da solução tampão com o propranolol em determinados intervalos de tempo para posterior quantificação em espectrofotômetro, 290 nm. Concomitantemente, após cada retirada da alíquota adicionava-se o mesmo volume de solução tampão fresco (Adaptado de RIBEIRO-COSTA, 2008).

# **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Grau de intumescimento

Neste trabalho os fatores analisados em relação ao grau de intumescimento foram as variações da concentração de AAm e do pH. A Figura 18 apresenta o hidrogel seco e intumescido.

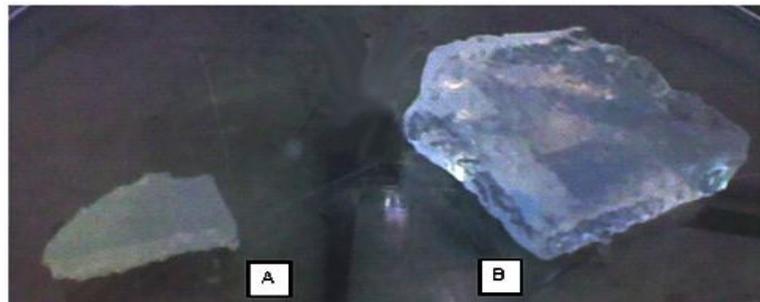


Figura 18: Hidrogel de PAAm-co-MC em A) seco e B) intumescido em água.

O comportamento dos hidrogéis em água é mostrado na Figura 19. Nota-se que os valores maiores do grau de intumescimento corresponde aos hidrogéis com a proporção de AAm mais baixa. Onde o Q do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% foi o mais alto tendo como valores 990,93%; 1311,14%; 1460,36%; 1805,18%; 2057,77%; 2322,80% e 2234,46% em 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 24,0; e 48,0 horas respectivamente.

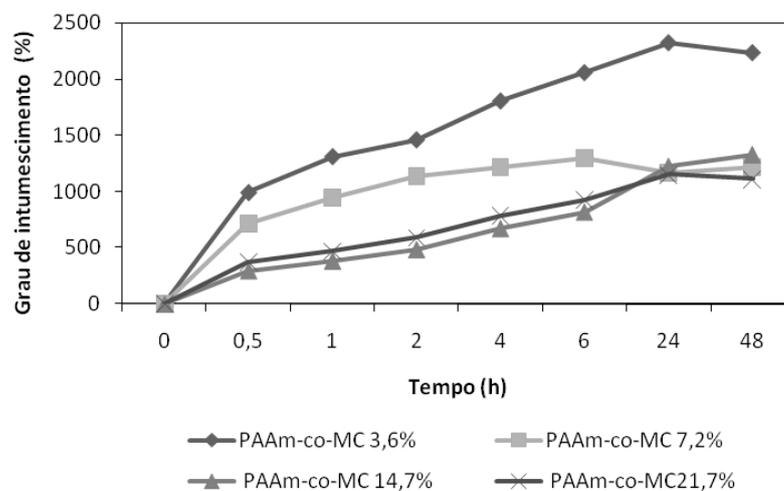


Figura 19: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em água.

Segundo Bajpai e Giri (2003), a concentração de AAm também interfere no intumescimento, quanto menor a concentração, maior será a capacidade do hidrogel em absorver água. Logo essa propriedade é favorecida com a junção de dois polímeros que tem alta capacidade de expansão.

A taxa de intumescimento de hidrogéis com derivados da celulose é maior que 1000% (CHANG et al., 2010). Essa capacidade varia de acordo com algumas características, como por exemplo: quanto maior a hidrofiliidade da rede polimérica, maior será a capacidade de expansão do raio do hidrogel, promovendo um aumento expressivo no intumescimento do material (BAJPAI e GIRI, 2003).

Na Figura 20 observa-se o grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC em pH 1,2. O hidrogel de concentração 3,6% (m/v) teve um maior grau de intumescimento em relação aos outros hidrogéis. Podendo ser observado o seu crescimento acentuado a partir das 2 primeiras horas de ensaio. Os valores de Q para essa proporção do hidrogel foi 667,09%; 929,12%; 1141,42%; 1595,94%; 1981,83%; 2764,45% e 2945,94% em 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 24,0; e 48,0 horas respectivamente. As outras proporções do hidrogel mantiveram-se em equilíbrio muito menor, em torno de 1314,42%; 1425,52%; 886,29% em 48 horas de ensaio para os hidrogéis de 7,2%; 14,7% e 21,7%, respectivamente. Esse comportamento é explicado pelo fato que em pH ácido os grupos hidrofílicos não estão dissociados (SONG, ZHANG e KUANG, 2007).

O parâmetro hidrofiliidade é uma propriedade marcante nos hidrogéis em estudo, referente a presença do grupamento hidroxila (RODRIGUES et al., 2006). Uma vez que, essas hidroxilas apresentam átomos de hidrogênios ligantes que favorecem o intumescimento, por pontes de hidrogênio com a água. Além disso, há outros grupamentos que também contribuem no caráter hidrofílico tais como: –CONH<sub>2</sub>, –COOH, –SO<sub>3</sub>H (SPERLING, 2001).

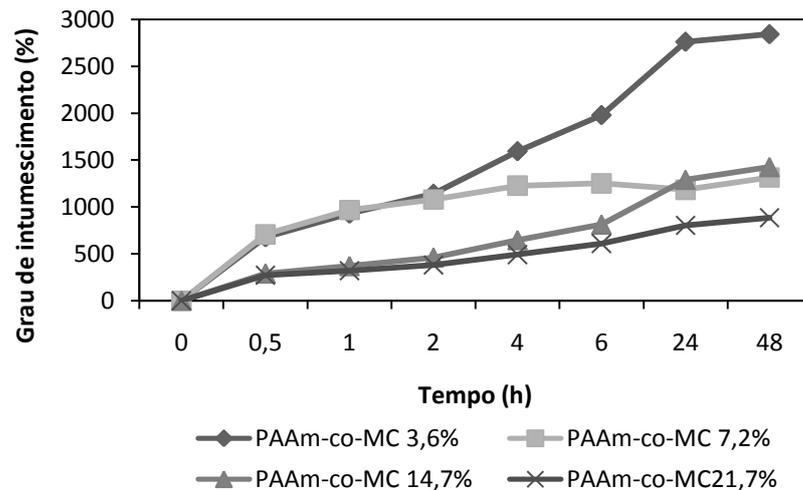


Figura 20: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 1,2 com força iônica 0,1.

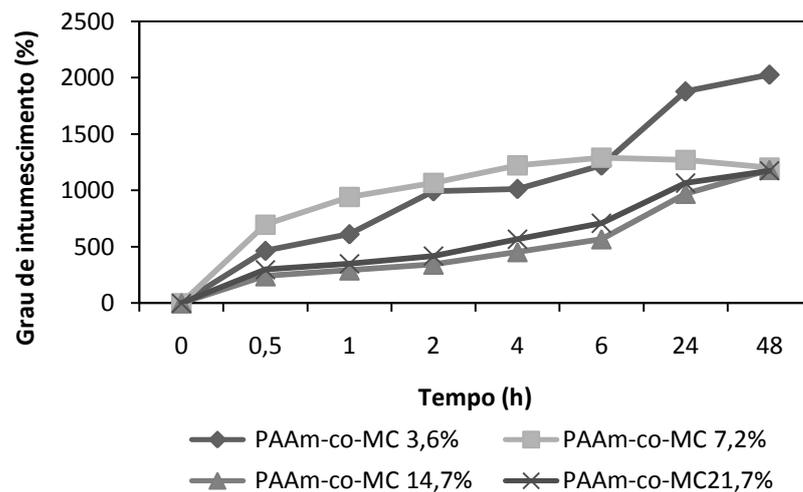


Figura 21: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 4,0 com força iônica 0,1.

O intumescimento dos hidrogéis em pH 4,0 pode ser observado na Figura 21, na qual os valores de Q estão bem abaixo dos outros resultados anteriores (em água e em pH 1,2). Nesta Figura (20) o hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% apresentou valores de Q maiores ao hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% até a 6<sup>a</sup> hora do ensaio. No entanto, este hidrogel (7,2%) saturou-se enquanto o hidrogel de 3,6% apresentou uma curva ascendente e no final ao ensaio deteve maiores valores de Q, onde obteve 463,80%; 611,07%; 991,31%; 1012,22%; 1219,45%; 1876,56% e 2025,26% em 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 24,0; e 48,0 horas respectivamente.

Além disso, pode-se destacar o comportamento similar dos hidrogéis de PAAm-co-MC de 14,7% e 21,7% em pH 1,2 e 4,0.

A Figura 22 mostra o grau de intumescimento dos hidrogéis em pH 7,4. O hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% teve maiores valores de Q, sendo 589,83%; 768,62%; 1067,16%; 1252,98%; 1550,83%; 2386,51% e 2575,37% em 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 24,0; e 48,0 horas respectivamente. Esse fenômeno deve-se a hidrólise da PAAm que gera o grupo  $-COOH$  (Figura 23), que em  $pH > 7$  a pressão osmótica favorece o intumescimento do hidrogel pois, o solvente do meio hipertônico tende a se deslocar para o meio hipotônico (SONG, ZHANG e KUANG, 2007).

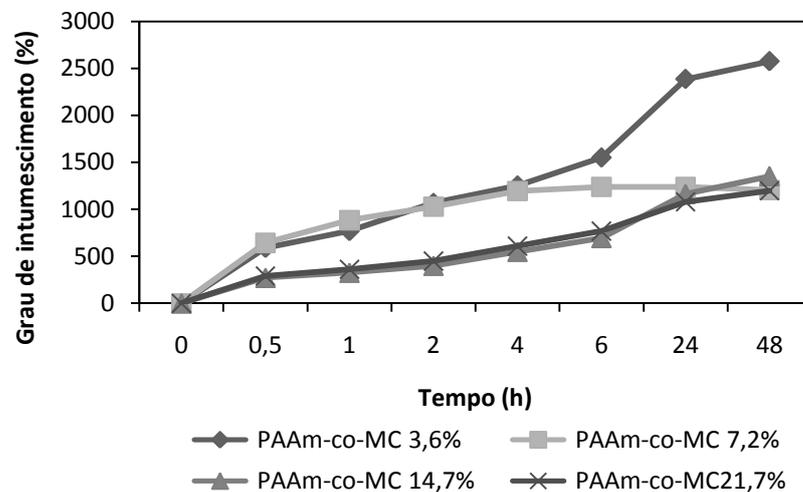


Figura 22: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 7,4 com força iônica 0,1.

Em matrizes poliméricas que tem derivados da MC, são mais susceptíveis a degradação/hidrólise em soluções com pH básico (ROWE et al., 2003; WANG e TANG, 2008).

De acordo com Bajpai e Giri (2003) em  $pH > 7$ , a PAAm repulsa os íons provenientes do grupamento carboxílico aumentando a extensão da cadeia polimérica e aumentando o intumescimento. Associações de hidrogéis de PAAm com outros polímeros também tendem a permanecer com o mesmo perfil (ZHAO et al., 2010; WANG e HAN, 2011).

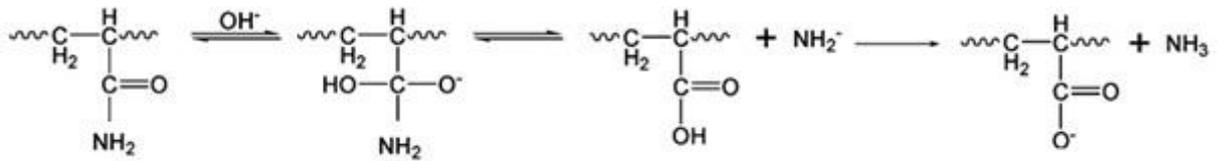


Figura 23: Hidrólise da poliacrilamida (ZHAO et al., 2010).

Na Figura 24 encontra-se os valores de Q para os hidrogéis em solução tampão pH 10,0 na qual verifica-se que os hidrogéis mantiveram um comportamento semelhante ao visualizado no pH 4,0. Os maiores valores de Q permanecem sendo os do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% os quais foram 566,44%; 717,41%; 854,61%; 1183,69%; 1446,32%; 2284,19% e 2532,63% em 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 24,0; e 48,0 horas respectivamente.

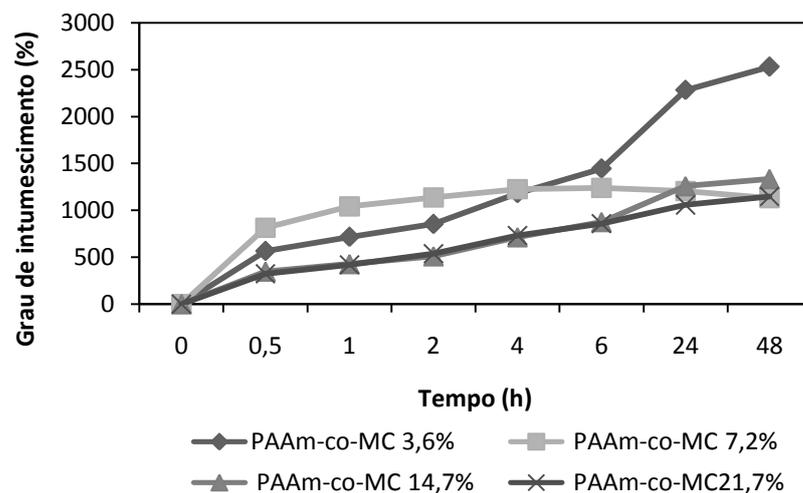


Figura 24: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em pH 10,0 com força iônica 0,1.

A Figura 25 mostra a tendência do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% de ter um grau de intumescimento maior em todos os meios analisados. Estes resultados estão de acordo com os encontrados na literatura obtidos por Aouada (2009). Os valores de Q foram 2234,46%; 2845,94%; 2025,26%; 2575,37% e 2532,63% para a água; pH 1,2; pH 4,0; pH 7,4; pH 10,0, respectivamente. Esse fenômeno foi confirmado em todos os meios analisados, pois o intumescimento aumenta com a diminuição da concentração de AAm (MEYVIS et al., 2000; SONG, ZHANG e KUANG, 2007; AOUADA et al, 2009).

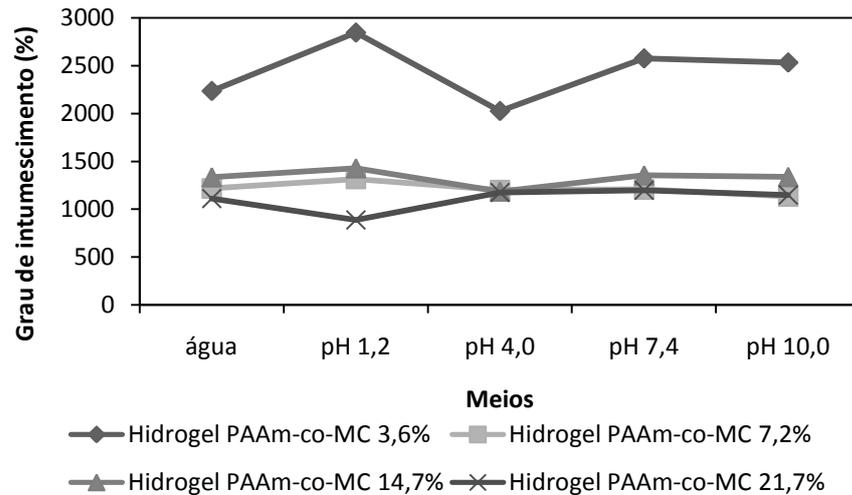


Figura 25: Grau de intumescimento dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% em relação ao meio de intumescimento.

## 5.2 Espectroscopia de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (IR-FT).

Os espectros da AAm, MC e dos hidrogéis apresentam bandas bem definidas. Na Figura 26, visualiza-se o espectro da AAm, na qual mostra as bandas  $3333\text{ cm}^{-1}$ ,  $1680\text{ cm}^{-1}$  e  $1280\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$ , que referem-se aos grupamentos  $\text{-NH}$ , grupo  $\text{-CONH}_2$ , (característico da PAAm) e  $\text{-CO}$ , respectivamente. No espectro da MC as bandas observadas foram:  $3790\text{-}2990\text{ cm}^{-1}$  referindo-se ao grupo  $\text{-OH}$ ; em  $1614\text{ cm}^{-1}$  trata-se das moléculas de água absorvidas, na faixa de  $1230\text{-}900\text{ cm}^{-1}$  faz referência as ligações  $\beta$ -glicosídicas e em  $620\text{ cm}^{-1}$  mostra a banda do anel piranósídico.

Nos hidrogéis (Figura 27), os espectros de absorção foram bem semelhantes, sendo observado as bandas de absorção entre  $3445\text{ cm}^{-1}$  são referentes aos grupamentos  $\text{-OH}$  da MC. Em  $1640\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$  proveniente do grupamento  $\text{-NH}$  da PAAm e em  $1117$  e  $1070\text{ cm}^{-1}$  encontra-se a ligação da PAAm com a MC (SUN et al., 1999; KOSCHELLA et al., 2001; LIU et al., 2004; YU et al., 2007; ÇAYKARA et al., 2007; SOWWAN et al., 2008).

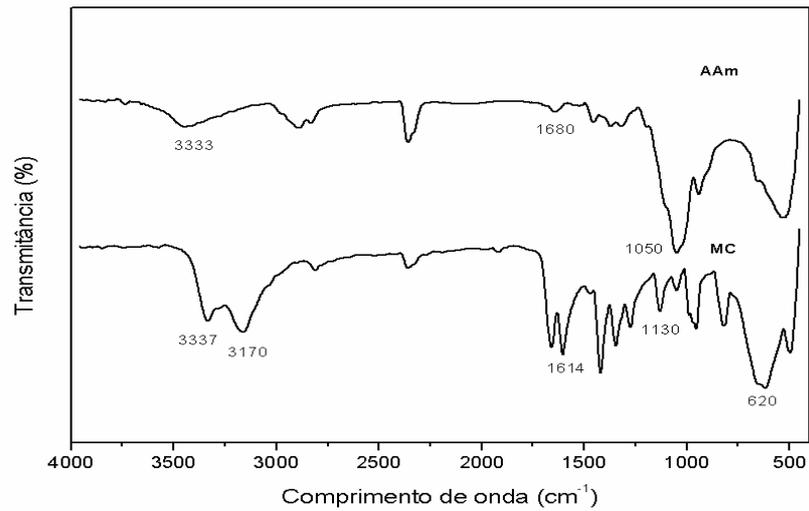


Figura 26: Espectros de absorção no infravermelho dos monômeros AAm, MC.

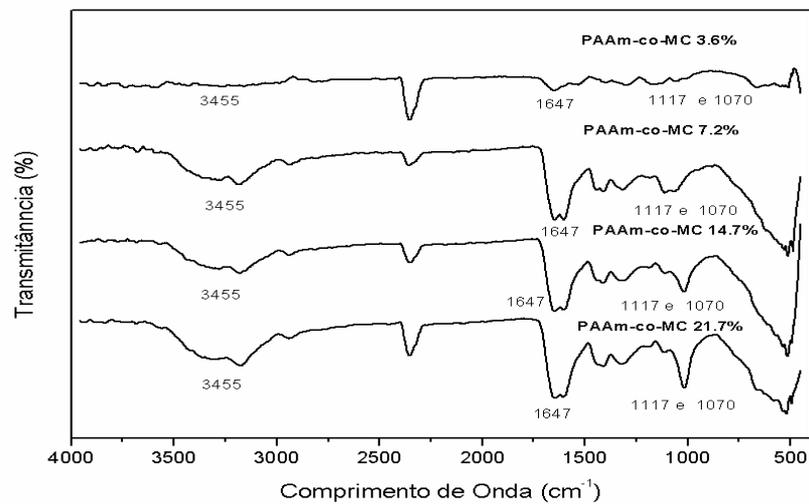


Figura 27: Espectros de absorção no infravermelho dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7%.

A Figura 28 mostra os espectros de absorção do propranolol em  $3283\text{ cm}^{-1}$  faz referência a um grupamento hidroxil, em  $2965\text{ cm}^{-1}$  é correspondente à amina secundária, em  $1705\text{ cm}^{-1}$  é devido à grupos carboxílicos esterificados, em  $1590\text{ cm}^{-1}$  apresenta o grupamento  $\text{-NH}$  e em  $798\text{ cm}^{-1}$  está relacionado ao alfa-substituído naftaleno, todos esses corroboram com os dados encontrados na literatura (STOTT et al., 2001; TAKKA, 2003; CHATURVEDI et al., 2010).

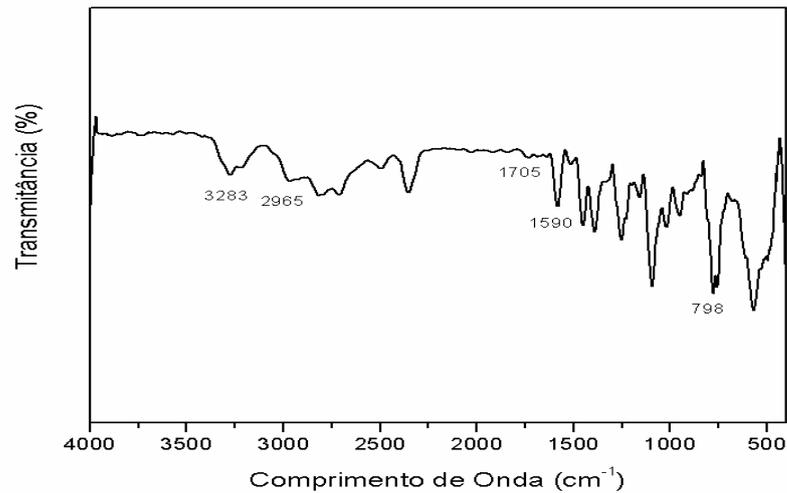


Figura 28: Espectro de absorção no infravermelho do propranolol.

Porém, segundo Stott e colaboradores (2001) no espectro de absorção do infravermelho do propranolol deve apresentar em  $1710\text{ cm}^{-1}$  um duplo pico relacionado ao grupamento  $\text{-C=O}$  do ácido carboxílico, e o mesmo não foi encontrado na amostra. No entanto, o mesmo apresentou outros grupamentos, os quais foram suficientes para a identificação do fármaco com sucesso.

### 5.3 Potencial zeta

O potencial zeta conforme a Figura 29 observa-se os hidrogéis micronizados e dispostos em suspensão em diferentes meios. Nessa, todos os hidrogéis apresentam um comportamento semelhante, permanecendo próximo do ponto isoelétrico. Dessa forma, pode-se dizer que a variação de pH não influenciou a carga.

A carga superficial de um material polimérico é um fator muito importante em estudos da adsorção em que a interação hidrogel-fármaco ocorre através da atração entre cargas opostas. A proporção de AAm influenciou pouco no comportamento do hidrogel, o de concentração 3,6% permaneceu próximo ao seu ponto isoelétrico, o hidrogel de 7,2% apresentou a carga de superfície positiva, porém não relevante. O hidrogel de 14,7% e 21,7% com potencial zeta maior em pH 7,4 e apresentou a carga superficial também próximo ao seu ponto isoelétrico.

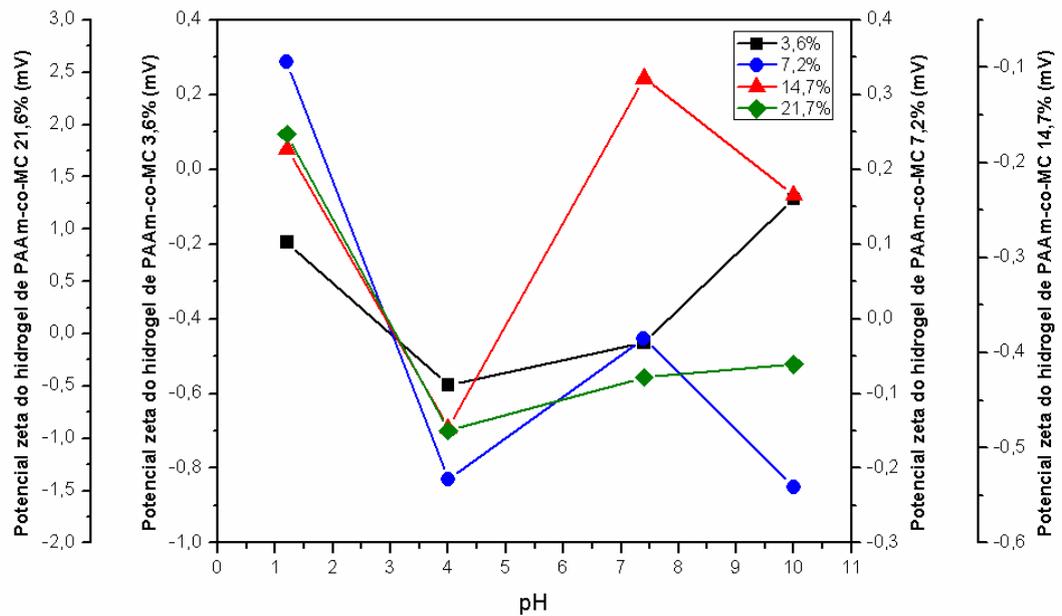


Figura 29: Potencial zeta dos hidrogéis de PAAm-co-MC 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% (m/v) em diferentes meios: pH 1,2; 4,0; 7,4 e 10,0.

Quando os hidrogéis permanecem próximo do seu ponto isoelétrico são classificados como neutros (sem a predominância de carga elétrica), se tivesse carga negativa seria denominado aniônico, carga positiva seria catiônico e em casos de tendência a ter as duas cargas, seria chamado de anfótero (PEPPAS, 1996).

Em estudos com hidrogel constituído de quitosana e sulfato de condroitina, o mesmo foi microparticulado e imerso em uma suspensão para avaliação do potencial zeta. Identificou-se valores pequenos em  $\text{pH} < 7$ , altos em  $\text{pH} \approx 7$  e pequenos em  $\text{pH} > 7$  (PIAI et al., 2009).

## 5.4 Análises térmicas

### 5.4.2 Curvas TG

A Figura 30 apresenta a curva TG da AAm, a qual mostra dois eventos de perda de massa em  $152,7^\circ\text{C}$  e em  $370,4^\circ\text{C}$ , os quais perdem 69,6% e 17,6%, respectivamente. O primeiro evento é confirmado pelo pico da DTG. Na curva DTA observa-se um pico estreito em  $84,5^\circ\text{C}$  correspondente a um evento endotérmico, que estão de acordo com a curva DSC. Posteriormente, dois eventos exotérmicos

são evidenciados e estão relacionados à liberação de energia da degradação da AAm. Já na Figura 31 pode-se visualizar a curva TG da MC, a qual revela a perda de massa em três eventos. Em 49,7°C perde 5,9%, em 330,5°C referente a degradação do material em 78,03% (sendo evidenciado pelo pico encontrado na curva DTG) e em 465,88°C perde 15,7%. Já a curva DTA mostra dois eventos exotérmicos correspondentes a quebra de ligação entre as moléculas liberando energia.

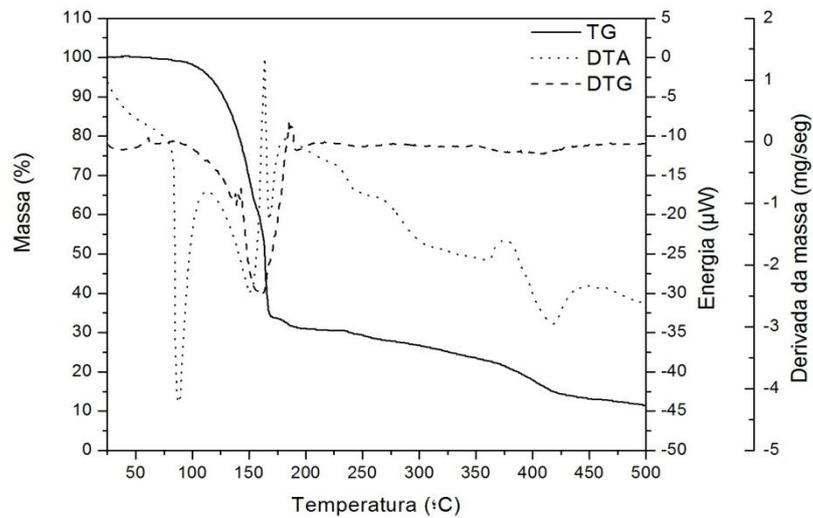


Figura 30: Curvas TG, DTG e DTA do monômero AAm.

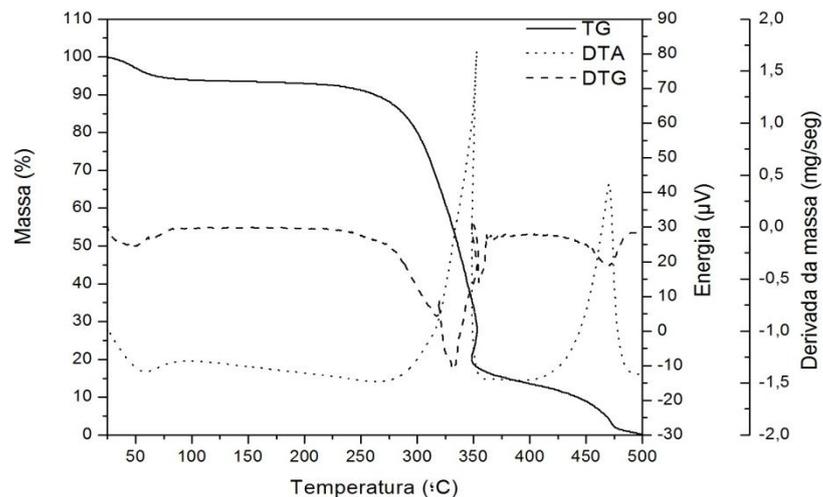


Figura 31: Curvas TG, DTG e DTA do monômero MC.

A curva TG do hidrogel 3,6% (Figura 32) mostra em 80,07 °C a perda de 14,94% de sua massa e em 375,36°C perde 56,02%. A curva DTG evidencia a

degradação do material em torno de 350-425°C. Já a curva DTA apresenta três eventos endotérmicos relativos a evaporação de água e a liberação de energia devido aos produtos de degradação.

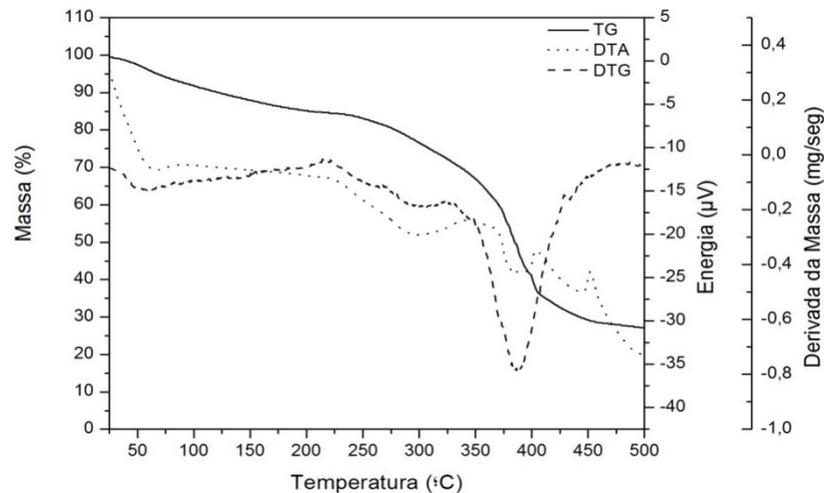


Figura 32: Curvas TG, DTG e DTA do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6%.

Na Figura 33 observa-se as curvas TG, DTG e DTA do hidrogel 7,2%. Sendo mostrado na curva TG a perda de 12,97% de massa em 88,79°C relativo à evaporação de água e em 340,49°C a perda de 43,68% indicativo de degradação. Na curva DTG visualiza-se à junção de dois picos referentes à maior perda de massa do hidrogel, uma vez que ocorreram reações sucessivas de degradação e, então, houve uma sobreposição dos eventos. Essa sobreposição ocorreu pelo fato que os monômeros (AAM e MC) interagiram fortemente, isso é uma característica crucial para a adsorção de um fármaco. Já na curva DTA tem-se três eventos endotérmicos relativos à degradação do hidrogel.

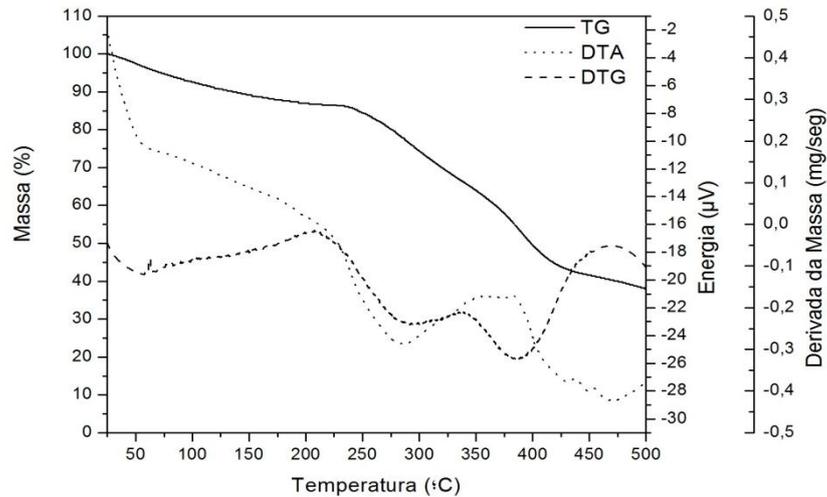


Figura 33: Curvas TG, DTG e DTA do hidrogel de PAAm-co-MC 7,2%.

A Figura 34 apresenta na curva TG três eventos de degradação do hidrogel, em 49,33°C perde 18,71% de sua massa, em 296,76°C perdeu 19,96% e a degradação ocorre em 388,34°C com 46,47%, sendo afirmado pela curva DTG. A curva DTA mostrou três eventos endotérmicos relacionados à degradação do hidrogel.

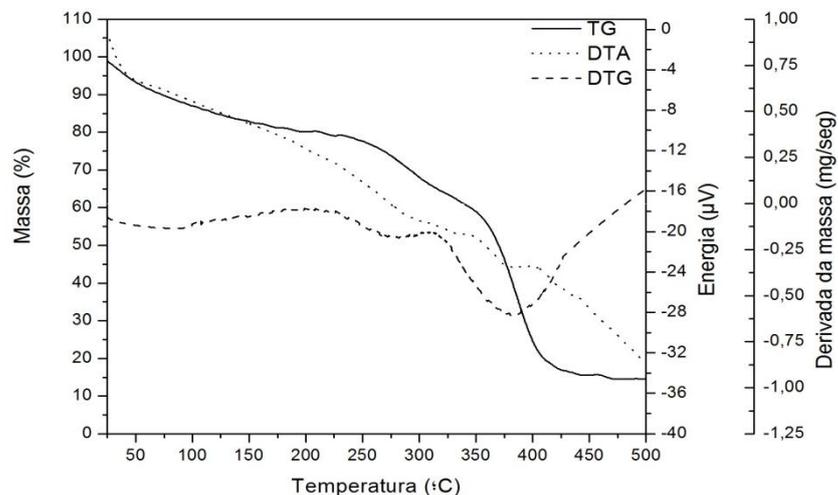


Figura 34: Curvas TG, DTG e DTA do hidrogel de PAAm-co-MC 14,7%.

Na Figura 35 observa-se a curva TG do hidrogel de PAAm-co-MC 21,7% na qual há três eventos de degradação. Em 72,42°C ocorreu à perda de 12,94%, ocasionado pela perda de água. O segundo evento foi em 249,53°C houve uma perda de massa de 17,12%. E no terceiro, no qual mostra a degradação no material em 388,99°C com perda de 42,94%. Neste último evento, pode-se visualizar o pico

da curva DTG, confirmando a degradação nesta faixa de temperatura. Na curva DTA há três eventos endotérmicos, o primeiro relacionado à liberação de água e os outros aos produtos de degradação. A partir de cálculos estequiométricos, foi possível determinar o que foi degradado em cada evento de perda de massa, sendo apresentado na Tabela 1.

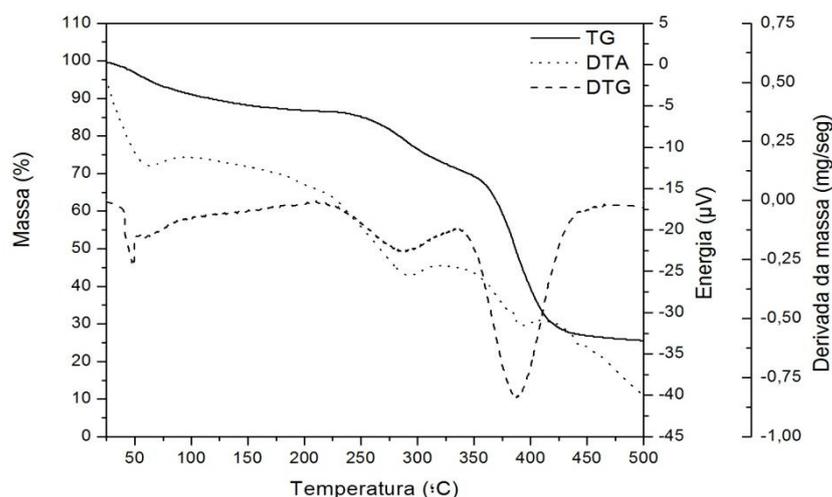


Figura 35: Curvas TG, DTG e DTA do hidrogel de PAAm-co-MC 21,7%.

Tabela 1: Perda de massa dos hidrogéis de PAAm-co-MC.

| Amostra          | Eventos | Perda de massa (%) | Material degradado |
|------------------|---------|--------------------|--------------------|
| Hidrogel         | 1       | 14,94              | 3 mol de água      |
| PAAm-co-MC 3,6%  | 2       | 56,02              | 0,5 mol de MC      |
| Hidrogel         | 1       | 12,97              | 3 mol de água      |
| PAAm-co-MC 7,2%  | 2       | 43,68              | 0,5 mol de MC      |
| Hidrogel         | 1       | 18,71              | 4,66 mol de água   |
| PAAm-co-MC 14,7% | 2       | 19,96              | 1,2 mol de AAm     |
|                  | 3       | 46,47              | 0,5 mol de MC      |
| Hidrogel         | 1       | 12,94              | 3 mol de água      |
| PAAm-co-MC 21,7% | 2       | 17,12              | 1 mol de AAm       |
|                  | 3       | 42,94              | 0,5 mol de MC      |

De acordo com Xia e colaboradores (2005) a PAAm apresenta dois estágios de degradação, o primeiro em 185°C que corresponde a dificuldade do polímero em perder água e em 406°C apresentou a maior perda de massa (56%). É característico do hidrogel ter a maior degradação em torno de 400°C.

A Figura 36 mostra a curva TG do propranolol, na qual aproximadamente em 200°C o fármaco perde 0,8% de sua massa (evaporação de água) e entre 200-500°C ocorre a degradação do mesmo em torno de 95%, dessa forma a sua decomposição ocorre praticamente em uma única etapa. A curva DTG apresenta uma única perda de massa significativa, na qual está na faixa de 250 a 350°C. Na DTA há dois eventos endotérmicos nas faixas de 150-200°C e 250-350°C, provenientes de reações de degradação.

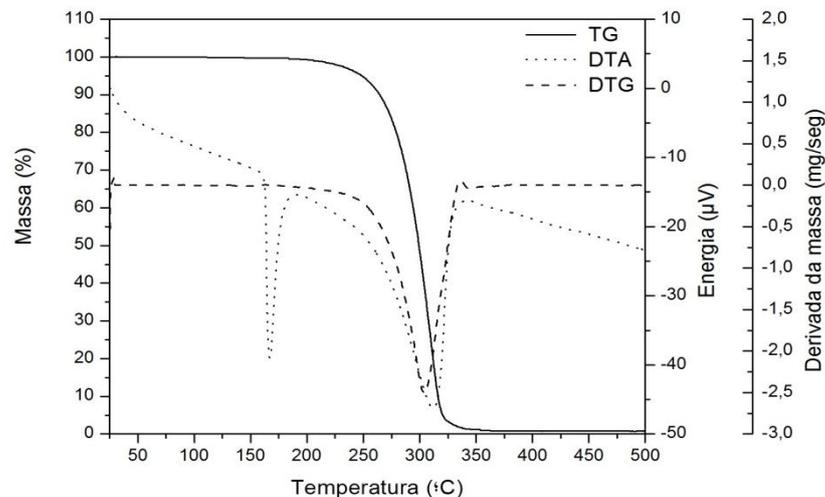


Figura 36: Curvas TG, DTG e DTA do propranolol.

Os resultados estão de acordo com os encontrados por Macêdo e colaboradores (2000), os quais mostraram que a principal perda de massa do propranolol ocorre na faixa de 285-324°C em cerca de 60%.

#### 5.4.2 Curvas DSC

As curvas DSC da AAm e MC encontram-se na Figura 37. Em relação ao monômero AAm, visualiza-se em 87,08°C um pico endotérmico estreito correspondente ao fenômeno de fusão do material, com entalpia de  $-191,49 \text{ J.g}^{-1}$ . Os três eventos seguintes são exotérmicos e ocorrem nas temperaturas de 142,54°C, 203,57°C e 418,25°C com entalpia de  $+488,36 \text{ J.g}^{-1}$ ,  $+182,54 \text{ J.g}^{-1}$  e  $+1,06 \text{ KJ.g}^{-1}$ , respectivamente.

Já a curva DSC da MC em 101,08°C ocorreu um evento endotérmico com entalpia de  $-108,59 \text{ J.g}^{-1}$ , seguido de dois eventos exotérmicos em 395,95°C com entalpia de  $+1,05 \text{ KJ.g}^{-1}$  e em 496,24°C com entalpia de  $+753,71 \text{ J.g}^{-1}$ . De acordo com Chang e colaboradores (2010) a degradação da celulose acontece a 360°C.

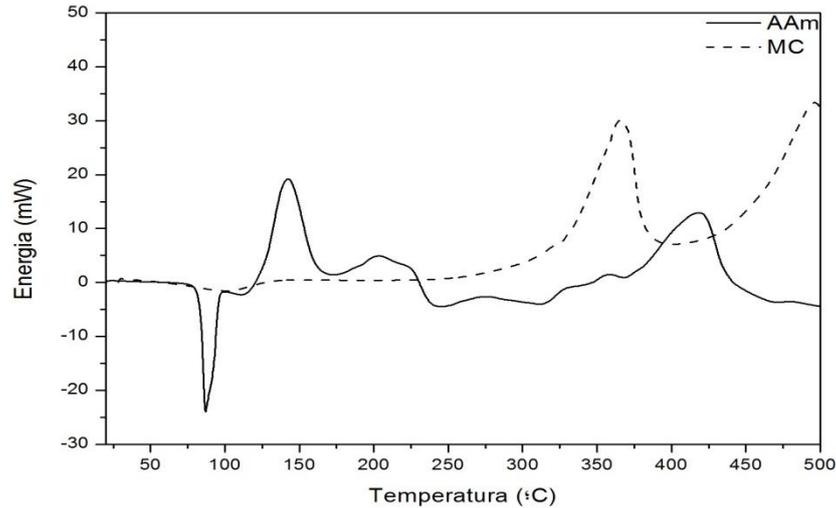


Figura 37: Curvas DSC da AAm e da MC.

A Figura 38 mostra as curvas DSC dos quatro hidrogéis. No hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% há dois eventos endotérmicos em 114,49°C e 289,58°C, com entalpia de  $-316,15 \text{ J.g}^{-1}$  e  $-410,37 \text{ J.g}^{-1}$ , respectivamente. Já o evento exotérmico tem entalpia de  $+149,42 \text{ J.g}^{-1}$ . O hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% tem três eventos endotérmicos em 89,49°C, 275,06°C e 390,29°C com entalpia de  $-88,46 \text{ J.g}^{-1}$ ;  $-163,41 \text{ J.g}^{-1}$  e  $-125,76 \text{ J.g}^{-1}$ , respectivamente. O hidrogel de PAAm-co-MC 14,7% apresenta três eventos endotérmicos: primeiro em 83,68°C com entalpia de  $-68,67 \text{ J.g}^{-1}$ ; segundo em 281,56°C com entalpia de  $-188,19 \text{ J.g}^{-1}$  e o terceiro em 385,69°C com entalpia de  $-123,39 \text{ J.g}^{-1}$ . E o hidrogel de PAAm-co-MC 21,7% apresenta eventos semelhantes aos hidrogéis 7,2 e 14,7; os quais são três eventos endotérmicos em 93,91°C, 284,32°C e em 389,73°C com entalpia de  $-226,07 \text{ J.g}^{-1}$ ;  $-378,74 \text{ J.g}^{-1}$  e  $-205,78 \text{ J.g}^{-1}$ , respectivamente. Destaca-se que o evento referente a fusão mostrado no DSC do monômero não está visível, logo isso é uma evidência que ocorreu a polimerização do hidrogel de forma satisfatória.

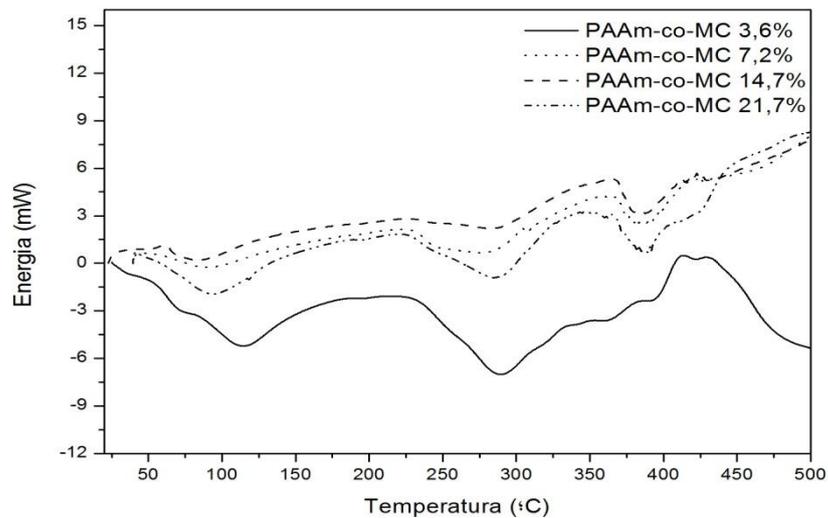


Figura 38: Curvas DSC dos hidrogéis de PAAm-co-MC nas proporções 3,6%; 7,2%; 14,7% e 21,7% (m/v).

Na curva DSC do propranolol (Figura 39) visualiza-se três eventos, no primeiro em 163,7°C observa-se um pico endotérmico estreito correspondente a um evento característico de fusão, com absorção de energia de  $-74,49 \text{ J.g}^{-1}$ . No segundo, um pico em 279,18°C com absorção de  $-100 \text{ J.g}^{-1}$ . E no terceiro, em 389,78°C ocorre à liberação de energia de  $214,29 \text{ J.g}^{-1}$ .

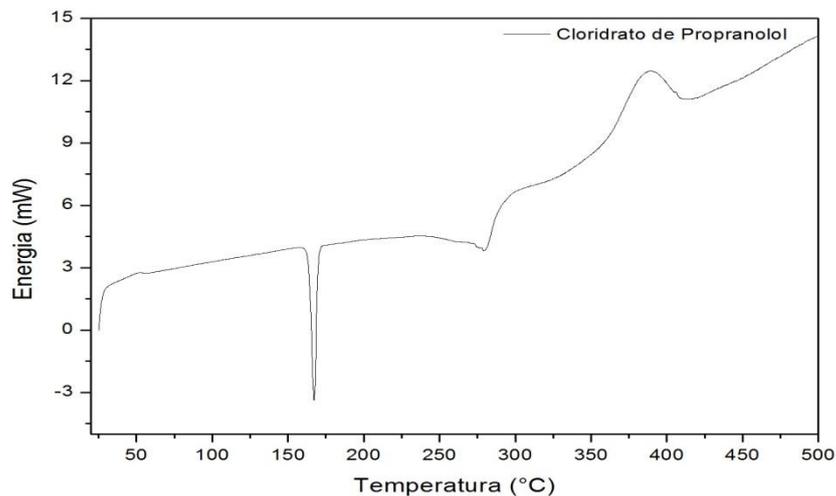


Figura 39: Curva DSC do propranolol.

A fusão é um fenômeno físico que pode ser detectado pela DSC ou DTA, caracterizado por um evento endotérmico (WENDLANT, 1986; CLAS et al., 1999). A faixa de fusão do propranolol é entre 163-166°C (FARMACOPÉIA BRASILEIRA,

2010). Resultado encontrado na literatura por Macêdo e colaboradores (2000) deu-se a fusão do propranolol a 164,4°C.

### 5.5 Microscopia eletrônica de varredura

A microscopia eletrônica de varredura dos hidrogéis 3,6%, 7,2%, 14,7% e 21,7% foram realizadas nas magnitudes de 200x e 500x (Figuras de 39 a 42). Nas microfotografias podem ser visualizadas as redes poliméricas que caracterizam o hidrogel.

A Figura 40 apresenta o hidrogel 3,6%, o qual tem uma rede polimérica com poros relativamente uniformes. O hidrogel 7,2% (Figura 41) possui em sua rede polimérica uma malha mais condensada em relação ao hidrogel 3,6%.

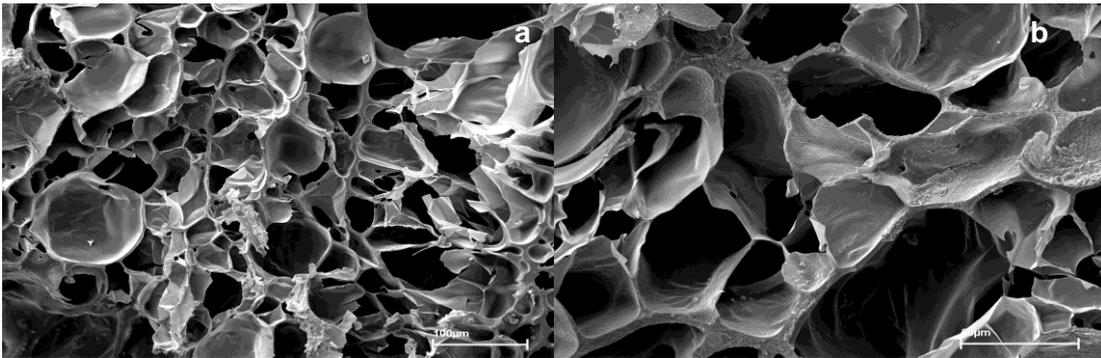


Figura 40: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 3,6% (m/v), através de MEV com magnitude de a) 200x e b) 500x.

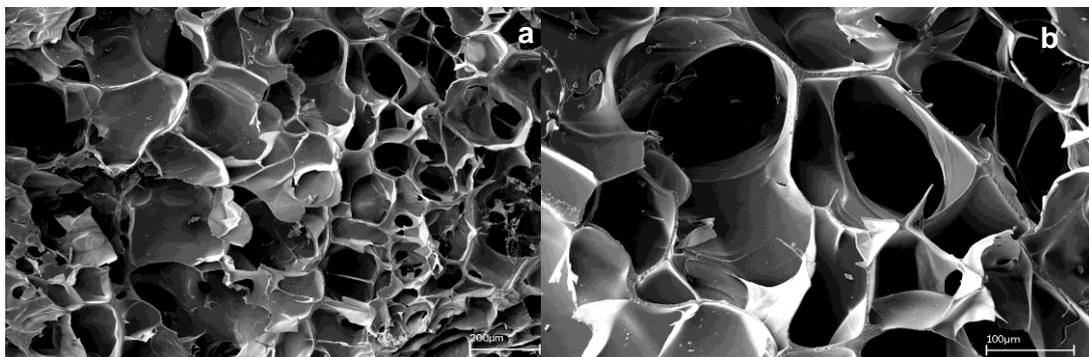


Figura 41: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% (m/v), através de MEV com magnitude de a) 200x e b) 500x.

Na Figura 42 pode-se observar que o hidrogel 14,7% possui rede polimérica em que não há poros de tamanho reduzido, porém a sua densidade de sua malha é

mais visível em relação aos outros hidrogéis. Já a Figura 43 mostra o hidrogel 21,7%, neste a rede polimérica é bastante densa e com tamanhos de poros bem reduzidos. Essa característica é visualizada uma vez que, neste hidrogel a concentração de AAm é maior em relação aos demais.

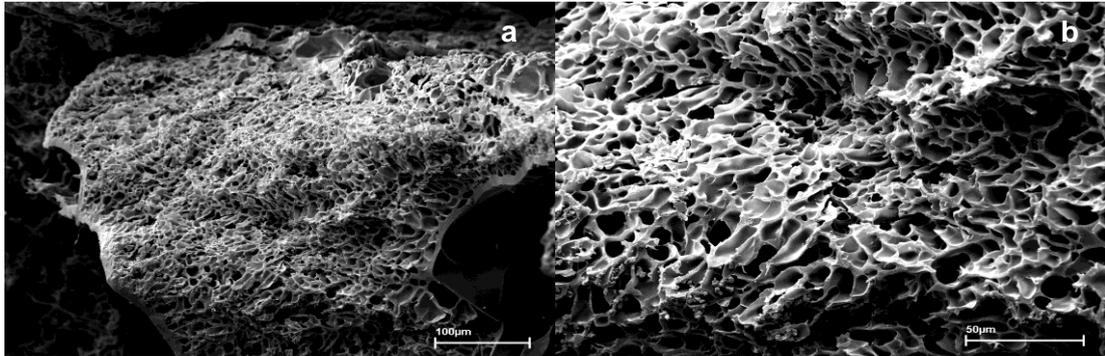


Figura 42: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 14,7% (m/v), através de MEV com ampliação de a) 200x e b) 500x.

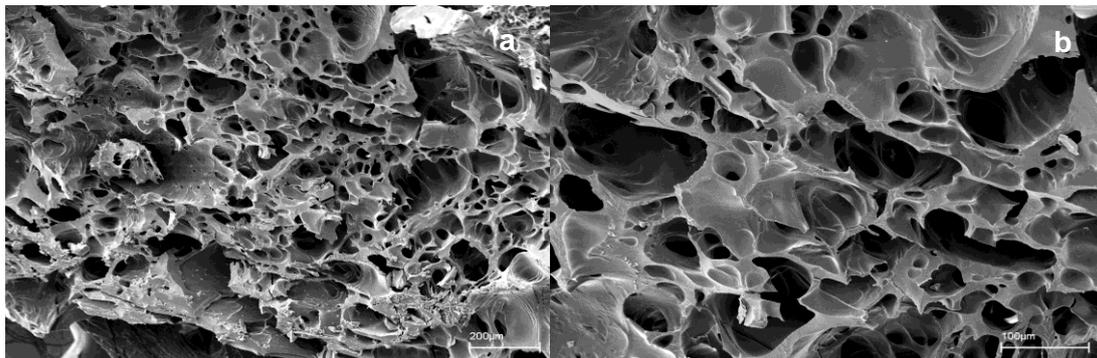


Figura 43: Morfologia do hidrogel de PAAm-co-MC 21,7% (m/v), através de MEV com ampliação de a) 200x e b) 500x.

## 5.6 Validação do método analítico

A metodologia empregada para quantificação do propranolol, adaptada da literatura (PASA et al., 2008; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010) foi validada conforme RE 899/03 (BRASIL, 2003), afim de garantir a eficácia, segurança e eficiência do método.

### 5.6.1. Seletividade

Na varredura espectrofotométrica realizada na faixa de comprimento entre 200 a 400nm (Figura 44), o pico de absorção máxima do propranolol deu-se a 290 nm, corroborando com os dados da literatura (PASA et al., 2008).

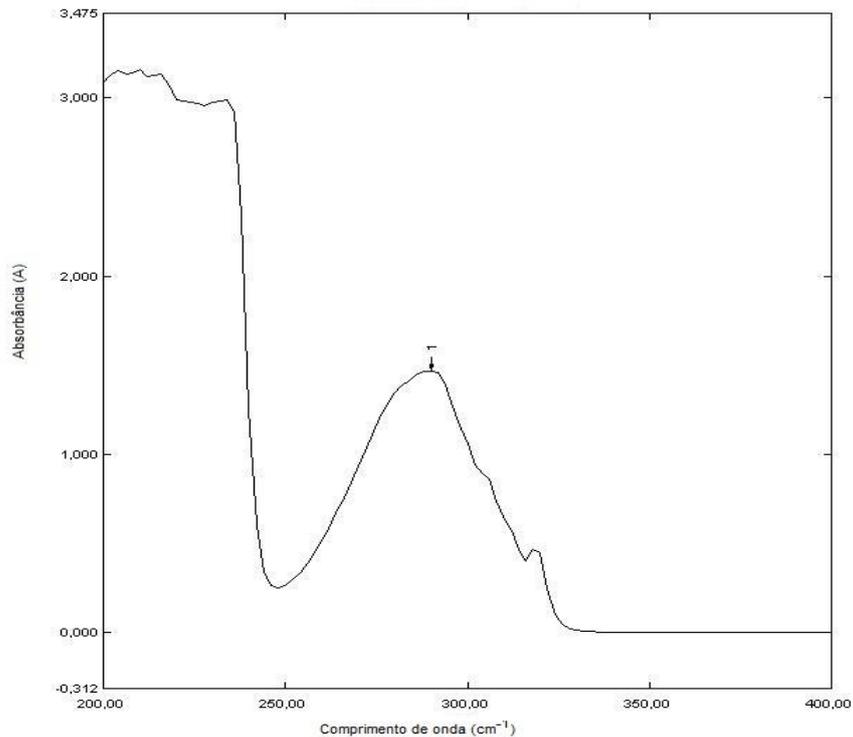


Figura 44: Seletividade do método, com varredura de 200 a 400 nm para solução padrão de propranolol.

### 5.6.2 Linearidade e intervalo

Na linearidade, a equação da curva analítica (Figura 45) obtida pelo método proposto foi  $y = 0,0202x - 0,005$ , onde  $y$  representa a absorbância média e  $x$  indica a concentração de solução padrão de propranolol. O intervalo foi determinado através dos limites de quantificação superior e inferior o método analítico, que se encontram entre os limites de 80 a 120%, no qual foram 16, 24, 32, 40 e 48  $\mu\text{g/mL}$ . Com a análise da regressão linear o coeficiente de Person ( $R^2$ ) encontrado foi de 0,9992. Esse valor está de acordo com o preconizado pela ANVISA (maior que 0,99).

Portanto, tal resultado demonstra que há uma correlação entre os dados de x e y em 99,92%, o restante seria representativo da análise de resíduos (Figura 46), 0,08%.

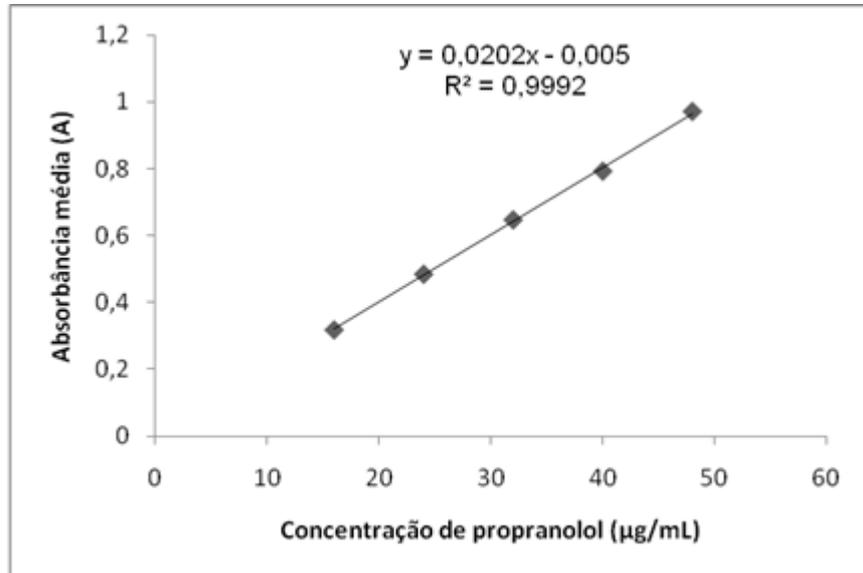


Figura 45: Curva de calibração do método, sendo realizada com solução de propranolol padrão nas concentrações de 16, 24, 32, 40 e 48 µg/mL.

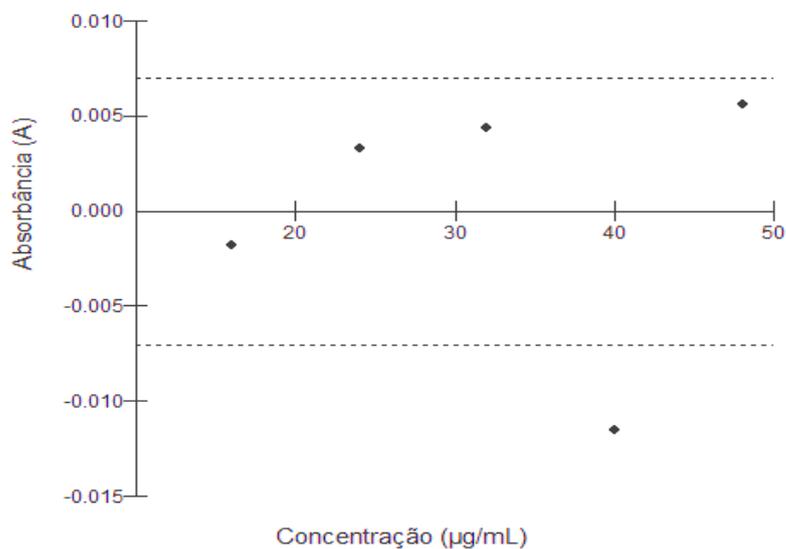


Figura 46: Análise de resíduos.

### 5.6.1.3 Precisão intra-corrída

Os resultados da precisão intra-corrída, ou repetibilidade, com o desvio padrão e exatidão estão dispostos na Tabela 2, abaixo. Na qual a mesma foi

determinada a partir da concentração 100% do método em seis determinações. A exatidão do método foi de 102,52%, mostrando que está dentro da faixa preconizada pela RDC 899/03 (de 80 a 120%).

Tabela 2: Precisão intra-corrída.

| CT (µg/mL) | CMD (µg/mL) | DP     | DPR    | E (%)  |
|------------|-------------|--------|--------|--------|
| 48         | 48,74       | 0,5232 | 1,0736 | 101,54 |

CT= Concentração teórica, CMD= Concentração média determinada, DP= Desvio padrão, DPR= Desvio padrão relativo, E(%)= Exatidão.

#### 5.6.1.4 Precisão inter-corrída

A precisão inter-corrída ou precisão intermediária do método também foi avaliada. As análises feitas pelo analista A estão dispostos na Tabela 3. Já as realizadas com o analista B estão na Tabela 4.

Tabela 3: Precisão inter-corrída analista A, dias 1 e 2.

| Analista/Dia | CT (µg/mL) | CMD(µg/mL) | DP     | DPR    | E (%)   |
|--------------|------------|------------|--------|--------|---------|
| A/1          | 16         | 16,5       | 0,3535 | 2,1427 | 103,125 |
|              | 32         | 32,87      | 0,6081 | 1,8516 | 102,687 |
|              | 48         | 48,02      | 0,0141 | 0,0294 | 100,042 |
| A/2          | 16         | 16,07      | 0,0494 | 0,3080 | 100,437 |
|              | 32         | 33,16      | 0,8202 | 2,4736 | 103,625 |
|              | 48         | 48,84      | 0,5939 | 1,2161 | 101,75  |

CT= Concentração teórica, CMD= Concentração média determinada, DP= Desvio padrão, DPR= Desvio padrão relativo, E(%)= Exatidão.

Tabela 4: Precisão inter-corrída analista B, dias 1 e 2.

| Analista/Dia | CT (µg/mL) | CMD(µg/mL) | DP     | DPR    | E (%)   |
|--------------|------------|------------|--------|--------|---------|
| B/1          | 16         | 16,75      | 0,5303 | 3,1661 | 104,687 |
|              | 32         | 33,2       | 0,8485 | 2,5558 | 103,75  |
|              | 48         | 49,01      | 0,7142 | 1,4572 | 102,104 |
|              | 16         | 16,1       | 0,0707 | 0,4391 | 100,625 |

|     |    |       |        |        |         |
|-----|----|-------|--------|--------|---------|
| B/2 | 32 | 32,77 | 0,5444 | 1,6615 | 102,406 |
|     | 48 | 48,89 | 0,6293 | 1,2872 | 101,854 |

CT= Concentração teórica, CMD= Concentração média determinada, DP= Desvio padrão, DPR= Desvio padrão relativo, E(%)= Exatidão.

#### 5.6.1.5 Exatidão

A exatidão do método é apresentada na Tabela 5. Uma vez que, a legislação (RE 899/03) exige que os resultados obtidos para o desvio padrão seja menor que 5%, todas as concentrações analisadas estão de acordo.

Tabela 5: Exatidão do método.

| CT ( $\mu\text{g/mL}$ ) | CMD ( $\mu\text{g/mL}$ ) | DP     | DPR    | E (%)  |
|-------------------------|--------------------------|--------|--------|--------|
| 16                      | 16,2                     | 0,1414 | 0,8729 | 101,25 |
| 32                      | 32,5                     | 0,3535 | 1,0878 | 101,56 |
| 48                      | 47,85                    | 0,1061 | 0,2216 | 99,69  |

CT= Concentração teórica, CMD= Concentração média determinada, DP= Desvio padrão, DPR= Desvio padrão relativo, E(%)= Exatidão.

#### 5.6.1.6 Robustez

A robustez foi realizada através da mudança do seguinte parâmetro: pH da solução. Sendo disposta nas Tabelas 6 e 7. Os resultados obtidos do desvio padrão (menor que 5%) confirmam que o método é robusto.

Tabela 6: Robustez do método, pH 5,65.

| CT ( $\mu\text{g/mL}$ ) | CMD ( $\mu\text{g/mL}$ ) | DP     | DPR    | E (%)  |
|-------------------------|--------------------------|--------|--------|--------|
| 16                      | 16,56                    | 0,3959 | 2,3911 | 103,5  |
| 32                      | 33,38                    | 0,9758 | 2,9233 | 104,31 |
| 48                      | 40,07                    | 0,7566 | 1,5419 | 102,23 |

CT= Concentração teórica, CMD= Concentração média determinada, DP= Desvio padrão, DPR= Desvio padrão relativo, E(%)= Exatidão.

Tabela 7: Robustez do método, pH 7,4.

| CT ( $\mu\text{g/mL}$ ) | CMD ( $\mu\text{g/mL}$ ) | DP    | DPR   | E (%)  |
|-------------------------|--------------------------|-------|-------|--------|
| 16                      | 15,96                    | 0,028 | 0,177 | 99,75  |
| 32                      | 32,35                    | 0,247 | 0,765 | 101,09 |
| 48                      | 48,19                    | 0,134 | 0,278 | 100,39 |

CT= Concentração teórica, CMD= Concentração média determinada, DP= Desvio padrão, DPR= Desvio padrão relativo, E(%)= Exatidão.

### 5.7 Cinética de adsorção do fármaco

A caracterização feita no sistema polimérico foi crucial para garantir a qualidade do material desenvolvido, bem como, para escolher o hidrogel a ser carregado com o fármaco. Baseado em todo contexto relatado nesse trabalho, os hidrogéis de concentração 3,6 e 7,2% (m/v) foram detentores de propriedades que mais se destacaram pelo alto grau de intumescimento, estabilidade térmica e alta porosidade. Porém, um fator determinante pela opção de escolha do hidrogel 7,2% em ser o sistema carreador, foi o fato do mesmo ter apresentado uma maior interação entre seus monômeros (Figura 33) constituintes em relação ao hidrogel 3,6%, resultado obtido através da análise térmica do material. Isso é mais uma vantagem que facilita na adsorção do fármaco.

A cinética de adsorção da concentração de propranolol presente na solução e incorporada pelo hidrogel é mostrada na Figura 47, em que pode-se notar que a quantidade de propranolol na solução é inversamente proporcional a que está na matriz do hidrogel. Vê-se que a concentração de propranolol adsorvida permanece constante a partir de 24 horas de cinética.

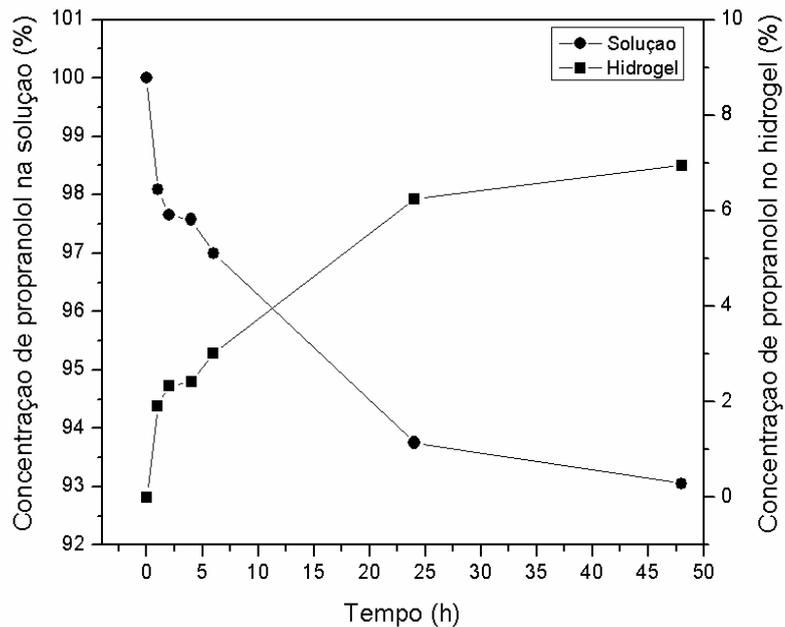


Figura 47: Cinética de adsorção de propranolol em hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% (m/v).

A taxa de adsorção do propranolol no hidrogel de PAAm-co-MC 7,2% está de acordo com o encontrado em outros polímeros sintéticos, nos quais essa mesma taxa não passa de aproximadamente 20% (HSU et al., 1997).

Em matriz polimérica, com fins voltados para o agronegócio, constituída de PAAm-co-MC com concentração de 6 a 8,6%, adsorvida à ela o pesticida Paraquat em duas concentrações 10,1 e 37,5 mg/mL, obteve a eficiência de adsorção de 22,5% e 5,6%, respectivamente. Segundo o autor, a adsorção deu-se através da interação entre o pesticida e grupamentos hidrofílicos da MC (AOUADA, 2008; AOUADA et al., 2009).

Em outro hidrogel de polímero similar, N-isopoliacrilamida-co-ácido metacrílico, foram adsorvidos atenolol e insulina. A quantidade de atenolol adsorvido varia de acordo com a quantidade de ácido metacrílico encontrado na matriz. Já a insulina não foi possível quantificá-la (SILVA, 2006).

Aplicando a equação 10 referente à eficiência de adsorção, a relação obtida no ensaio foi de 573,27mg de fármaco adsorvido em 1g de hidrogel. Esse valor indica que 7% do ativo foram incorporados na matriz polimérica. A Figura 48 a média da eficiência de adsorção acumulada.

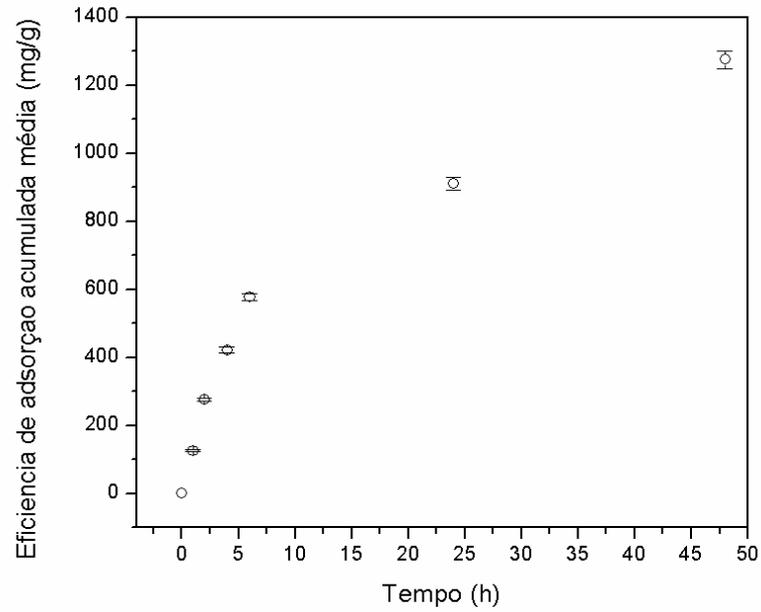


Figura 48: Eficiência de adsorção acumulada média do propranolol no hidrogel (mg/g), com desvio padrão.

Com o intuito de investigar como o fármaco está ligado ao hidrogel, foi analisado o comportamento do mesmo através das isotermas de Freundlich (Figura 49) e de Langmuir (Figura 50).

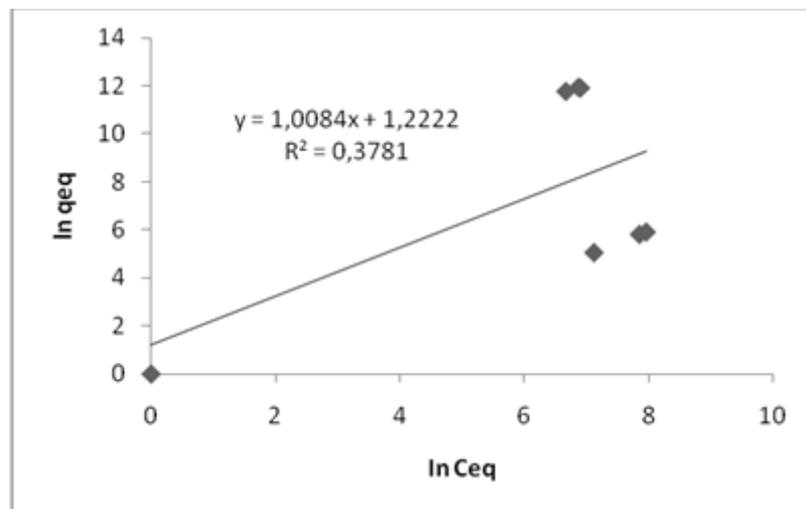


Figura 49: Curva de isoterma de Freundlich para estudo de adsorção de propranolol em hidrogel 7,2% (m/v), ln eficiência de adsorção pelo ln da concentração no estado de equilíbrio.

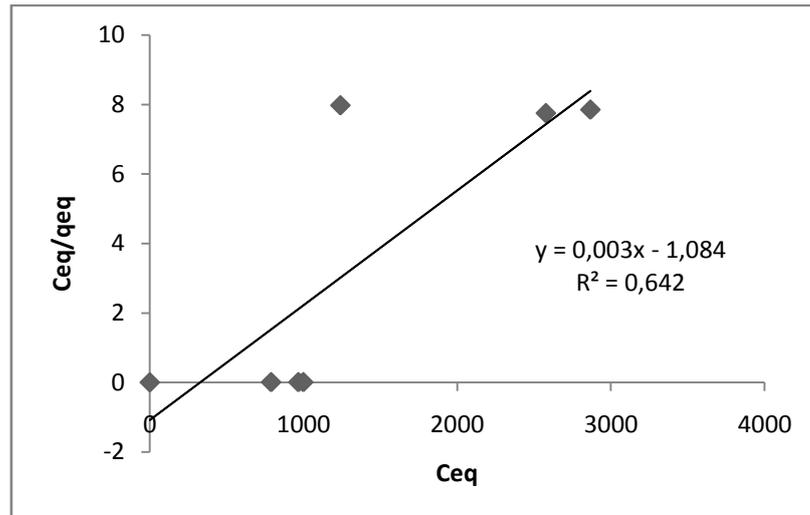


Figura 50: Curva de isoterma de Langmuir para estudo de adsorção de propranolol em hidrogel 7,2% (m/v), quociente da concentração em equilíbrio/eficiência de adsorção em relação a concentração no estado de equilíbrio.

Para avaliar qual modelo que o sistema segue, basta analisar o coeficiente de regressão linear ( $R^2$ ), no qual a isoterma que possuir o valor numérico mais próximo de 1 é o modelo de adsorção em que se aplica o material estudado. Neste contexto, indica-se que o propranolol adsorvido na matriz do hidrogel segue o modelo da isoterma de Langmuir, com o coeficiente de Pearson ( $R^2$ ) 0,6427. Dessa forma, o fármaco liga-se ao hidrogel em monocamadas, ou seja, homoganeamente.

Esse resultado difere do encontrado por Aouada (2009), no qual o autor estudou um hidrogel de PAAm-co-MC cujo o adsorbato foi um pesticida, em que obteve como modelo da cinética de adsorção a isoterma de Freundlich. Apesar da interação entre o hidrogel e o pesticida também ocorrer por ponte de hidrogênio, os grupos ligantes se diferem promovendo a mudança do comportamento da ligação.

As constantes  $K_f$  e  $1/n$  são importantes no estudo da isoterma, pois a primeira refere-se à energia de ligação e a segunda refere-se a intensidade da adsorção ou avalia o grau de heterogenicidade da superfície do adsorvente (KLUG et al., 1998; TSAI et al., 2004; COLES e YONG, 2006).

Conforme Sinko (2008), a adsorção é inversamente proporcional à inclinação da reta, ou seja, quanto menor for a inclinação, melhor será a adsorção. Porém, a correlação mais utilizada é a análise do coeficiente de Pearson.

## 5.8 Cinética de liberação do fármaco

A Figura 51 apresenta a cinética de liberação *in vitro* do propranolol a partir do hidrogel. Observa-se que o perfil cinético da liberação do fármaco aconteceu em duas etapas. Na primeira etapa, ocorrida nas primeiras 24 horas, aproximadamente de 50% do fármaco foi liberado, supõem-se que essa liberação imediata foi proveniente do fármaco adsorvido na superfície externa do hidrogel. Na segunda etapa, a liberação deu-se de maneira contínua até atingir 80% do propranolol liberado, após o intumescimento do hidrogel o meio continua a penetrar na matriz polimérica, resultando no processo de difusão do fármaco.

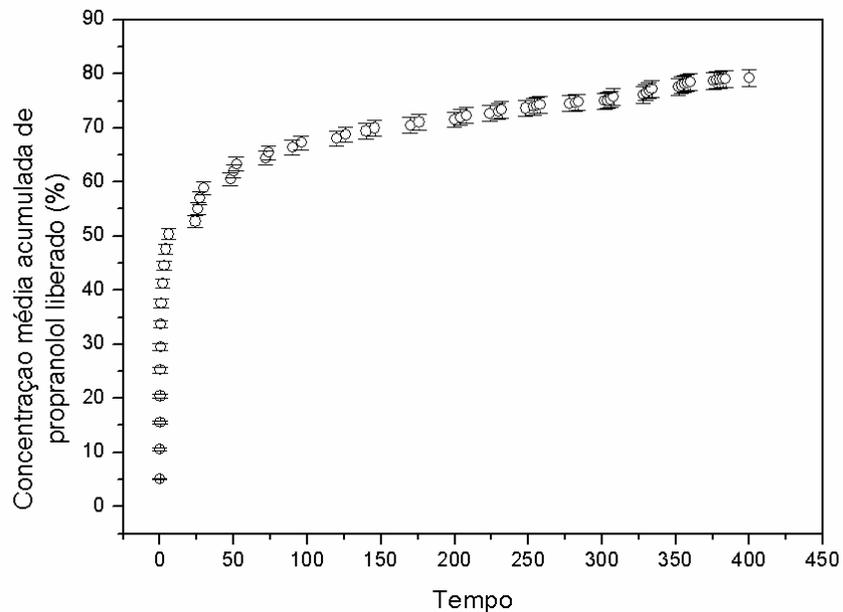


Figura 51: Cinética de liberação acumulada *in vitro* de propranolol a partir do hidrogel 7,2% (m/v), média e  $\pm$  desvio padrão.

A literatura relata este modelo de liberação denominado bimodal, no qual consiste em duas fases distintas. A primeira é caracterizada pela liberação acelerada, afim de que haja nas primeiras horas um “up grade” na liberação, fenômeno este que ocorre para que o fármaco possa chegar até a faixa de concentração terapêutica. A segunda fase consiste em uma liberação lenta, para a manutenção do fármaco na janela terapêutica, uma vez que com o decorrer do tempo o mesmo vai sendo absorvido pelo organismo e faz-se necessário a “reposição” do mesmo (RAFATI et al., 1997).

Os SLC, como os sistemas micro-nanoparticulados liberam o princípio ativo de acordo com a natureza polimérica. O fármaco pode estar distribuído de forma irregular na matriz, mas também pode ficar disposto de forma sigmoideal no centro do gel e a sua liberação depende da dissolução da matriz com o meio imerso para que a mesma possa sofrer um processo de degradação e/ou erosão (HUANG e BRAZEL, 2001; SOPPIMATH et al., 2001; UBRICH et al., 2004).

Os resultados encontrados por Ribeiro-Costa (2008) corroboram com os da literatura. O autor estudou a liberação da albumina soro bovina a partir de um polímero sintético (ácido láctico-co-ácido glicólico) apresentando um efeito “*burst*” na primeira hora da cinética, responsável pela liberação de 30% da proteína. E na etapa subsequente ocorreu uma liberação lenta, que dependeram de fatores como a degradação do polímero, as propriedades da proteína e interações proteína/polímero.

Em formas farmacêuticas convencionais, o propranolol é liberado em cerca de 30 minutos, mesmo variando a concentração dos excipientes poliméricos da formulação o comportamento é similar. E a quebra da interação do fármaco com os excipientes também ocorre por erosão (PEREZ-MARCOS, 1996).

Comprimidos de propranolol apresentaram uma cinética de liberação modificada *in vitro* com a liberação contínua de 80% em 720 minutos. Este estudo foi realizado através de um planejamento fatorial em pH 6,8 (PATEL, PATEL e PATEL, 2010).

Em sistemas de liberação via transdérmica, os autores Thacharodi e Rao (1995) observaram que em membranas de quitosana a liberação do propranolol foi 100% no período de 24 horas, seguindo uma cinética de liberação de ordem zero.

Ainda em sistemas transdérmicos, a taxa de liberação do propranolol a partir de matriz constituída de três polímeros foi cerca de 90% em 24 horas (GUYOT e FAWAZ, 2000). Porém, este dispositivo não se difere aos demais sistemas de liberação relatados na literatura, uma vez que a liberação do ativo foi descrita como rápida pelos autores.

A utilização de matrizes hidrofílicas tem suas vantagens, como facilidade de formulação, fácil produção, é aceita pelo FDA e possui uma infinidade de fármacos que podem ser adsorvidos pelas mesmas. As matrizes hidrofílicas são sistemas monolíticos que podem liberar o princípio ativo de através de intumescimento ou por difusão, sendo um importante parâmetro o quanto a matriz hidrofílica intumescer

frente a um meio (HUANG e BRAZEL, 2001; LOPES et al., 2005; LYRA et al., 2007; ROKHADE et al., 2007).

De acordo com esse contexto, os resultados do estudo da cinética de liberação *in vitro* obtidos neste trabalho foram elucidados através dos modelos matemáticos no intuito de explicar de que forma ocorre a liberação do ativo a partir do hidrogel (equação 7). Assim, a cinética foi calculada em duas etapas.

Na primeira etapa, tempo zero até 0,5 horas, apresentou um comportamento linear (Figura 52), no qual observa-se que o valor de  $n$  foi igual a 0,74842. De acordo com a interpretação dessa variável, o valor encontrado na faixa entre 0,45 a 0,5 refere-se a uma liberação do fármaco por difusão Fickiana. Valores abaixo desta faixa, representam uma difusão não Fickiana. Para  $0,5 < n < 1$ , o comportamento da liberação acontece por transporte anômalo (ao mesmo tempo ocorre difusão e relaxamento das cadeias poliméricas). Caso  $n \approx 1$ , a liberação está ocorrendo somente pelo relaxamento das cadeias poliméricas. Neste caso, até o tempo de 0,5 horas o comportamento da cinética foi elucidado por transporte anômalo.

A segunda etapa da cinética foi avaliada nos intervalos de tempo de 0,75 a 424 horas (Figura 53), que mostrou um comportamento da cinética representada em uma função potência. Como a interpretação do valor de  $n$  só deve ser feita a partir de uma função linear, houve a necessidade da linearização da função potência (Figura 54), cujo  $n$  encontrado é igual a 0,12103. Portanto, nesta etapa da cinética o comportamento da liberação é avaliado através de uma difusão não Fickiana (LYNCH e DAWSON, 2004; LOPES et al., 2005; SERRA et al., 2006).

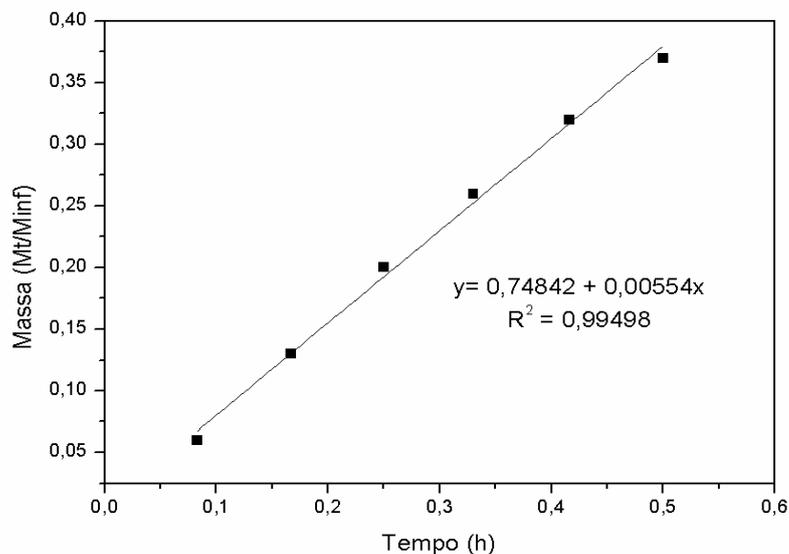


Figura 52: Modelo matemático da cinética de liberação *in vitro* até o tempo 0,5 horas.

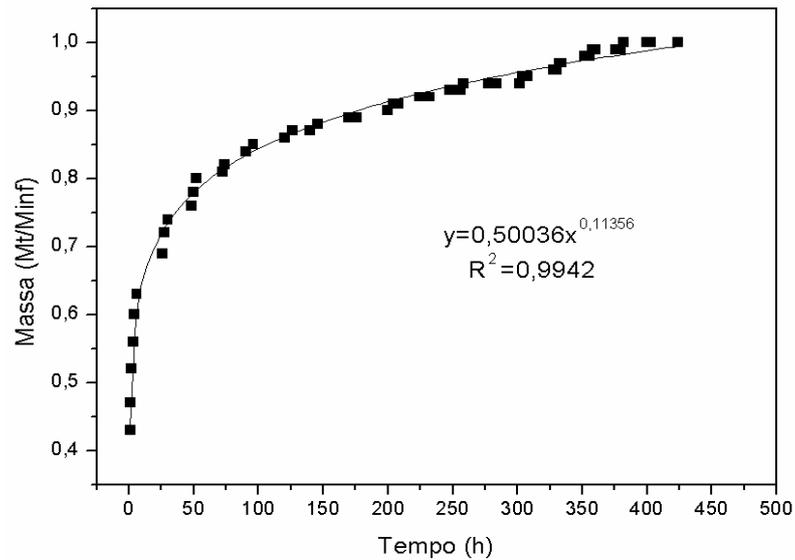


Figura 53: Modelo matemático da cinética de liberação *in vitro* do tempo 0,75-424 horas, função potência.

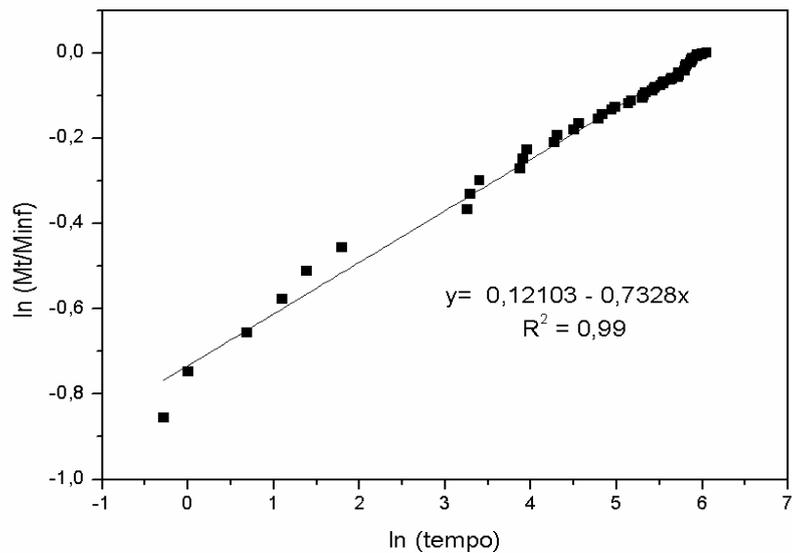


Figura 54: Linearização do modelo matemático da cinética de liberação *in vitro* do tempo 0,75-424 horas.

Os resultados encontrados neste trabalho empregando o modelo matemático de Peppas, de liberação do fármaco a partir de matriz polimérica, corroboram com os relatados na literatura. Em que Takka e colaboradores (2001) estudaram a liberação do propranolol em várias matrizes poliméricas, como o Eudragit S<sup>®</sup> e Eudragit L 100-55<sup>®</sup>, essas matrizes também foram avaliadas em associação, apresentando a liberação do fármaco de aproximadamente 100% obedecendo o modelo de Peppas. Em outro estudo, os autores investigaram diversos modelos de

liberação do aceclofenaco a partir de microesferas, observando que o modelo de Peppas foi o que melhor descreveu a cinética (Khandai et al., 2010).

## **6 CONCLUSÃO**

## 6 CONCLUSÃO

Na preparação de qualquer formulação, seja ela clássica ou inovadora, é imprescindível os estudos de pré-formulação, pois são estes que irão garantir a compatibilidade entre o fármaco/excipientes e um produto final estável, seguro e eficaz. Entre os testes de caracterização estudou-se a estabilidade dos monômeros e do fármaco através das análises térmicas; além da identificação desses compostos a partir da análise dos espectros de absorvância no infravermelho, na qual obteve sucesso em todas as etapas, analisou-se a rede polimérica tri-dimensional através do MEV, observou-se o potencial zeta que todos os hidrogéis permaneceram no próximo ao seu ponto isoelétrico. O teste do grau de intumescimento foi indispensável, pois seus resultados serviram para embasamento tanto para a adsorção, como para a liberação do propranolol.

A análise térmica foi primordial, pois a partir dela identificou-se qual dos hidrogéis em análise era o mais estável e o que obteve melhor interação entre os monômeros constituintes. O que determinou que o melhor hidrogel para ser adsorvido o propranolol seria o de concentração 7,2% (m/v).

Na cinética de adsorção, obteve-se 7% do propranolol adsorvido na matriz do hidrogel. Estudos de eficiência de adsorção e isotermas de adsorção foram realizados, constatando que o modelo de Lagmuir foi o mais se adequou ao sistema, o qual indicou que o fármaco estava ligado na matriz de forma homogênea, em monocamadas.

O perfil cinético da liberação *in vitro* apresentou um comportamento bimodal, com uma liberação mais rápida do fármaco causada pelo relaxamento das cadeias poliméricas nas primeiras 24 horas, seguido de uma difusão contínua, de aproximadamente 80% do propranolol liberado nas 424 horas.

Dispositivos poliméricos como hidrogéis de PAAm-co-MC representam uma alternativa tecnológica como sistemas carreadores de fármaco, neste estudo destacou-se seu uso incorporando o cloridrato de propranolol.

## **7 REFERÊNCIAS**

## 7 REFERÊNCIAS

ABDULLAH, M.A.; CHIANG, L.; NADEEM, M. Comparative evaluation of adsorption kinetics and isotherms of a natural product removal by Amberlite polymeric adsorbents. **Chemical Engineering Journal**, v. 146, p. 370-376, 2009.

AKPA, O.M.; UNUABONAH, E.L. Small-sample correct akaike information criterion: An appropriate statistical tool for ranking of adsorption isotherm models. **Desalination**, 2011, *in press*.

AKTAS, D.M.; EVINGUR, G.A.; PEKCAN, O. Study on swelling of hydrogels (PAAm) at various temperatures by using fluorescence technique. **Journal of Material Science**, v. 42, p. 8481–8488, 2007.

ALLEN JR., L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8ª Ed. Porto Alegre, Artmed, 2007.

ALVAREZ-LORENZO, C.; CONCHEIRO, A. Reversible adsorption by a pH- and temperature-sensitive acrylic hydrogel. **Journal of Controlled Release**, v. 80, p. 247-257, 2002.

AOUADA, F.A. **Síntese e caracterização de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose para a liberação controlada de pesticidas**. 2009. Tese (Doutorado em Química). - Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, 2009.

AOUADA, F.A.; CHIOU, B.; ORTS, W.J.; MATTOSO, L.H.C. Physicochemical and morphological properties of poly(acrylamide) and methylcellulose hydrogels: Effects of monomer, crosslinker and polysaccharide compositions. **Polymer Engineering and Science**, v. 49, p. 2467-2474, 2009.

AOUADA, F.A.; GUILHERME, M.R.; CAMPESE, G.M.; GIROTTO, E.M.; RUBIRA, A.F.; MUNIZ, E.C. Electrochemical and mechanical properties of hydrogels based on conductive poly(3,4-ethylene dioxothiophene)/poly(styrenesulfonate) and PAAm. **Polymer Testing**, v. 25, p.158-165, 2006.

AOUADA, F.A.; MOURA, M.R. de; MENEZES, E. de A.; NOGUEIRA, A.R. de A.; MATTOSO, L.H.C. Síntese de hidrogéis e cinética de liberação de amônio e potássio. **Revista Brasileira Ciências do Solo**, p. 1643-1649, 2008.

AOUADA, F.A.; MUNIZ, E.C.; VAZ, C.M.P.; MATTOSO, L.H.C. Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características estruturais e

hidrofílicas de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose. **Química Nova**, v. 32, n.6, p. 1482-1490, 2009.

AOUADA, F.A.; PAN, Z.; ORTS, W.J.; MATTOSO, L.H.C. Removal of Paraquat pesticide from aqueous solutions using a novel adsorbent material based on polyacrilamide and methylcellulose hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, v.114, p. 2139-2148, 2009.

ATHAWALE, V.; RAUT, S. Transparent semi- and full-interpenetrating polymer networks based on uralkyd-polymethylmethacrylate. **Phys.Chem.Chem. Phys.**, v. 2, p. 1249-1254, 2000.

AZEVEDO, M. M. M. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. Monografia corresponde à avaliação do curso Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico. Instituto de Química, Universidade de Campinas, São Paulo, 2002.

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

BAJPAI, A.K.; GIRI, A. Water sorption behavior of highly swelling (carboxymethylcellulose-g-polyacrylamide) hydrogels and release of potassium nitrate as agrochemical. **Carbohydrate Polymers**, v. 53, p. 271–279, 2003.

BATISTA, C.M.; CARVALHO, C.M.B.; MAGALHÃES, N.S.S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 167-179, 2007.

BODUGOZ-SENTURK, H.; MACIAS, C. E.; KUNG, J. H.; MURATOGLU, O. K. Poly(vinyl alcohol)–acrylamide hydrogels as load-bearing cartilage substitute. **Biomaterials**, v. 30, p. 589, 2009.

BRANNON-PEPPAS, L. **Polymers in Controlled Drug Delivery**, 1997. Disponível em <<http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>>, acessado em 18/02/2009.

BRANNON-PEPPAS, L.; BLANCHETTE, J.O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 1649-1659, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução R.E nº 899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 jun. 2003.

BRAVO, S.A.; LAMAS, M.C.; SALÓMON, C.J. In-vitro studies of Diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, v. 5, p. 213-219, 2002.

BROWN, M.E. **Introduction to thermal analysis: techniques and applications**. London: Chapman and Hall, 1988.

CAMPESE, G.M.; TAMBOURGI, E.B.; GUILHERME, M.R.; MOURA, M.R.; MUNIZ, E.C.; YOUSSEF, E.Y. Resistência mecânica de hidrogéis termo-sensíveis constituídos de Alginato-Ca<sup>+2</sup>/PNIPAAm, tipo semi-IPN. **Química Nova**, v.30, n.7, p. 1649-1652, 2007.

CANEVAROLO Jr, S. V. **Ciência dos Polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. São Paulo, Artliber Editora, 2002.

ÇAYKARA, T.; BULUT, M.; DEMIRCI, S. Preparation of macroporous poly(acrylamide) hydrogels by radiation induced polymerization technique. **Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B**, v. 265, n.1, p. 366–9, 2007.

CHANG, C.; DUAN, B.; CAI, J.; ZHANG, L. Superabsorbent hydrogels based on cellulose or smart swelling and controllable delivery. **European Polymer Journal**, v. 46, p. 92-100, 2010.

CHATURVEDI, K; UMADEVI, S; VAGHANI, S. Floating matrix dosage form for propranolol hydrochloride based on gas formation technique: development and *In vitro* evaluation. **Scientia Pharmaceutica**, v. 78, p. 927-939, 2010.

CHEN, J.; LIU, M.; CHEN, S. Synthesis and characterization of thermo- and pH-sensitive kappa-carrageenan-g-poly(methacrylic acid)/poly(N,N-diethylacrylamide) semi-IPN hydrogel. **Materials Chemistry and Physics**, v. 115, p. 339-346, 2009.

CLAS, S.D.; DALTON, C.R.; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **PSTT**, v. 2, p. 311-320, 1999.

COLES, C.A.; YONG, R.N. Use of equilibrium and initial metal concentrations in determining Freundlich isotherms for soils and sediments. **Engineering Geology**, v. 85, p.19–25, 2006.

COLOMBO, P. Swelling controlled release in hydrogel matrices oral route. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 11, p. 37–57, 1993.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; PEPPAS, N. A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC)

matrices containing a soluble drug. **Journal of Controlled Release**, v. 61, p. 83–91, 1999.

COUGHLAN, D. C.; CORRIGAN, O. I. Drug–polymer interactions and their effect on thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide) drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 313, p. 163-174, 2006.

CRAIG, D.Q.M.; READING, M. **Thermal analysis of pharmaceuticals**. Taylor & Francis, 2007.

DAI, C; WANG, B.; ZHAO, H. Microencapsulation peptide and protein drugs delivery system. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 41, p.117-120, 2005.

DAVIS, K.A.; ANSETH, K.S. Controlled Release from crosslinked degradable networks. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 19, p. 385-423, 2002.

DELIGKARIS, K.; TADELE, T.S.; OLTHUIS, W.; VAN DEN BERG, A. Hydrogel-based devices for biomedical applications. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 147, p. 765-774, 2010.

DU, W.; XU, Y.; XU, Z.; FAN, C. Preparation, characterization and antibacterial properties against *E. coli* K<sub>88</sub> of chitosan nanoparticle loaded copper ions. **Nanotechnology**, v. 19, p. 1-6, 2008.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA**, 5 edição, v. 2, 852p., 2010. FLOURY, P. J.; REHNER, J. J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks II: Swelling. **Journal Chem. Phys.**, v. 11, p. 521, 1943.

FERNANDES, M.F.M.; FILGUEIRAS, C.A.L. Um panorama da nanotecnologia no Brasil (e seus macro-desafios). **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 2205-2213, 2008.

FONSECA, C.; SIMÕES, S.; GASPAR, R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: Preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity. **Journal of Controlled Release**, v. 83, p. 273-286, 2002.

GABBOTT P. (Ed) **Principles and applications of thermal analysis**. 1st ed. Blackwell Publishing; 2008.

GABRIELLI, I.; GATENHOLM, P. Preparation and properties of hydrogels based on hemicellulose. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 69, p. 1661–1667, 1998.

GAVINI, E.; MARIANI, A.; RASSU, G.; BIDALI, S.; SPADA, G.; BONFERONI, M.C.; GIUNCHEDI, P. Frontal polymerization as a new method for developing drug

controlled release systems (DCRS) based on polyacrylamide. **European Polymer Journal**, v. 45, p. 690-699, 2009.

GIL, E.S.; HUDSON, S.M. Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. **Progress in Polymer Science**, v. 29, p. 1173-1222, 2004.

GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica – parte II. **Cerâmica**. São Paulo, v. 34, n. 225, p. 163-164, 1988.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ª Ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2005.

GRAHAM, N. B. Controlled drug delivery systems. **Chemistry and Industry**, v. 15, p. 482, 1990.

GRANDE, C.J.; TORRES, F.G.; GOMEZ, C.M.; BAÑÓ, M.C. Nanocomposites of bacterial cellulose/hydroxyapatite for biomedical applications. **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 1605-1625, 2009.

GUILHERME, M. R.; CAMPESE, G. M.; RADOVANOVIC, E.; RUBIRA, A. F.; TAMBOURGI, E. B. & MUNIZ, E. C. Thermo-responsive sandwiched-like membranes of IPN-PNIPAAm/PAAm hydrogels. **Journal of Membrane Science**, v. 275: p.187, 2006.

GUYOT, M.; FAWAZ, F. Design and in vitro evaluation of adhesive matrix for transdermal delivery of propranolol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 204, p. 171-182, 2000.

HAINES, P.J. **Principles of thermal analysis and calorimetry**. The Royal Society of Chemistry, 2002.

HAINES, P.J. **Thermal methods of analysis: principles, applications and problems**. London: Blackie Academic & Professional, 1995. 286p.

HATAKEYAMA, T.; LIU, Z. (Ed) **Handbook of thermal analysis**. John Wiley & Sons, 1998.

HATAKEYAMA, T.; QUINN, F.X (Ed). **Thermal analysis. Fundamentals and applications to polymer science**. 2 ed. John Wiley & Sons, 1999.

HAZER, O.; SOYKAN, C.; KARTAL, S. Synthesis and swelling behavior analysis of poly(acrylamidoxime-co-2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) hydrogels. **Journal Macromolecules Science, Part A: Pure Applications Chemistry**, v. 45: p. 45, 2008.

HE, H.; GUAN, J.; LEE, J.L. An oral delivery device base on self-folding hydrogels. **Journal of Controlled Release**, v. 110, p. 339- 346, 2006.

HIRAKURA, T.; Y ASUGI, K.; NEMOTO, T.; SATO, M.; SHIMOBOJI, T.; ASO, Y.; MORMOTO, N.; AKIYOSHI, K. Hybrid hyaluronan hydrogel encapsulating nanogel as a protein nanocarrier: New system for sustained delivery of protein with a chaperone-like function. **Journal of Controlled Release**, v. 142, p. 483-489, 2010.

HIRECH, K.; PAYAN, S.; CARNELLE, G.; BRUJES, L.; LEGRAND, J. Microencapsulation of an insecticide by interfacial polymerization. **Powder Technology**, v. 130, p. 324-330, 2003.

HOLTZ, J.H.; ASHER, S.A. Polymerized colloidal crystal hydrogel film as intelligent chemical sensing material. **Nature**, v. 389, p. 389-392, 1997.

HSU, Y.; GRESSER, J.D.; TRANTOLO, D.J.; LYONS, C.M.; GANGADHARAM, P.R.J.; WISE, D.L. Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of *in vitro* controlled release of isoniazid from compressed foam matrices. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 35, p. 107-116, 1997.

HUANG, X.; BRAZEL, C.S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 73 p. 121–136, 2001.

JACKSON, E. K.; GARRISON, J. C. Em Renina angiotensina In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill: México-DF 1996.

JIANG, W.; GUPTA, R.K.; DESHPANDE, M.C.; SHWENDEMAN, S.P. Biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles for injectable delivery of vaccine antigens. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 57, 391-410, 2005.

KARPPI, J.; AKERMAN, S.; AKERMAN, K.; SUNDELL, A.; NYSSÖNEN, K.; PENTTILÄ, I. Adsorption of drugs onto a pH responsive poly(*N,N*-dimethyl aminoethylmethacrylate) grafted anion-exchange membrane *in vitro*. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 338, p. 7-14, 2007.

KATZUNG, B.G. **Basic & clinical pharmacology**, 9th ed. New York. Lange Medical Books, 2004.

KHANDAI, M.; CHAKRABORTY, S.; SHARMA, A.; PATTNAIK, S.; PATRA, N.; DINDA, S.C.; SEM, K.K. Preparation and evaluation of algino-sericin mucoadhesive microspheres: An approach for sustained drug delivery. **Journal of Advanced Pharmaceutical Research**, v. 1, p. 48-60, 2010.

KISHIDA, A.; IKADA, Y. **Hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications**. In: Dumitriu, S. (ed). *Polymeric Biomaterials*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, Marcel Dekker, 2002.

KLUG, M.; SANCHES, M.N.M.; LARANJEIRA, M.C.M.; FÁVERE, V. Análise das isotermas de adsorção de Cu(II), Cd(II), Ni(II), e Zn(II) pela N-(3,4-dihidroxibenzil) quitosana empregando o método de regressão não linear. **Química Nova**, v.21, p. 410-413, 1998.

KNOW, I. C.; BAE, Y. H.; KIM, S. W. Electrically credible polymer gel for controlled release of drugs. **Nature**, v. 354, p. 291-293, 1991.

KOSCHELLA, A.; HEINZE, T.; KLEMM, D. First synthesis of 3-O-functionalized cellulose ethers via 2,6-di-O-protected silyl cellulose. **Macromol Biosci**, v.1, p. 49–54, 2001.

KOSMISDIS, K.; RINAKI, E.; ARGYRAKIS, P.; MACHERAS, P. Analysis of case II drug transport with radial and axial release from cylinders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 254, p. 183-188, 2003.

KOWN, L.C.; BAE, Y.H.; KIM, S.W. Electrically credible polymer gel for controlled release of drugs. **Nature**, v. 354, p. 29-293, 1991.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LI, X; JASTI, B.R. (eds). **Design of controlled release drug delivery systems**. New York, McGraw-Hill; 2006.

LIECHTY, W.B.; KRYCIO, D.R.; BRANDON, S.V.; PEPPAS, N.A. Polymers for drug delivery systems. **The Annual Review of Chemical and Biomolecular**, v. 1, p. 149-173, 2010.

LIU, H. Q.; ZHEN, M.; WU.; R.H. Ionic-strength and pH-responsive poly[acrylamide-co-(maleic acid)] hydrogel nanofibers. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 208:p. 874, 2007.

LIU, W.; ZHANG, B.; LU, W.W.; LI, X.; ZHU, D.; YAO, K.; WANG, Q.; ZHAO, C.; WANG, C. A rapid temperature-responsive sol–gel reversible poly(N-isopropylacrylamide)-g-methylcellulose copolymer hydrogel. **Biomaterials**, v. 25, p. 3005–3012, 2004.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143-154, 2005.

LOPES, N.P.; QUEIROZ, M.E.L.R.; NEVES, A.A. Influência da matéria orgânica na adsorção de fungicida Triadimenol pelo solo. **Química Nova**, v. 25, p. 544-547, 2002.

LUCAS, E.F.; SOARES, B.G.; MONTEIRO, E.E.C. **Caracterização de polímeros – Determinação de peso molecular e análise térmica**. Rio de Janeiro, E-papers Serviços Editoriais Ltda, 2001.

LYNCH, I.; DAWSON, K.A. Release of model compounds from "plum-pudding"-type gels composed of microgel particles randomly dispersed in a gel matrix. **Journal of Physical Chemistry. B**, v. 108, p. 10893-10898, 2004.

LYRA, M.A.M.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; BRASILEIRO, M.T.; de La ROCA M.F.; BARRAZA, J.A.; VIANA, O.S.; ROLIM-NETO, P.J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 5, p. 784-793, 2007.

MACÊDO, R.O.; NASCIMENTO, T.G.; ARAGÃO, C.F.S.; GOMES, A.P.B. Application of thermal analysis in characterization of anti-hypertensive drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 59, p. 657-661, 2000.

MACHADO, L.D.B.; MATOS, J.R. **Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial**. In: CANEVAROLO JUNIOR, S.V. (Ed.). Técnicas de caracterização de polímeros. São Paulo: Artliber, p.229-261, 2004.

MANDAL, B.B.; KAPOOR, S.; KUNDU, S.C. Silk fibroin/polyacrylamide semi-interpenetrating network hydrogels for controlled drug release. **Biomaterials**, v. 30, p. 2826-2836, 2009.

MENCZEL, J.D.; PRIME, R.B. **Thermal analysis of polymers. Fundamentals and applications**. Canadá: John Wiley & Sons, 2009.

MEYVIS, T.K.L.; DE SMEDT, S.C.; DEMEESTER, J.; HENNINK, W.E. Influence of the degradation mechanism of hydrogels on their elastic and swelling properties during degradation. **Macromolecules**, v. 33, p. 4717-4725, 2000.

MICIC, M.; ZHENG, Y.; MOY, V.; ZHANG, X.; ANDREOPOULOS, F.M.; LEBLANC, R.M. Comparative studies on surface topography and mechanical properties of a new, photo-switchable PEG-based hydrogel. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 27, p. 147-158, 2002.

MIYATA, T.; URAGAMI, T.; NAKAMAE, K. Biomolecule-sensitive hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 79-98, 2002.

MORITA, T. & ASSUMPÇÃO, R.M.V. **Manual de Soluções, Reagentes e Solventes**. Editora Edgard Blucher, São Paulo, 2001.

MOSQUEIRA, V. C. F.; LEGRAND, P.; PINTO-ALPHANDARY, H.; PUISIEUX, F.; BARRATT, G. Poly(D,L-lactide) nanocapsules prepared by a solvent displacement process: influence of the composition on physicochemical and structural properties. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 89, p. 614-626, 2000.

MOURA, M. R. **Caracterização de Matriz Polimérica de Hidrogel Termosensível Sintetizada a Partir de Alginato-Ca<sup>2+</sup> e Poli(N-isopropilacrilamida), do Tipo IPN e Semi-IPN**. 2005. 97 f. Dissertação ( Mestrado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, 2005.

MOURA, M.R.; AOUADA, F.A.; FAVARO, S.L.; RADOVANOVIC, E.; RUBIRA, A.F.; MUNIZ, E.C. Release of BSA from porous matrices constituted of alginate-Ca<sup>2+</sup> and PNIPAAm-interpenetrated networks. **Materials Science and Engineering C**, v. 29, p 2319-2325, 2009.

MOUSTAFA, A. B., KAHIL, T.; FAIZALLA, A. Preparation of porous polymeric structures for enzyme immobilization. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 76, p. 594–601, 2000.

NAKAMURA, K.; MURRAY, R.J.; JOSEPH, J.I.; PEPPAS, N.A.; MORISHITA, M.; LOWMAN, A.M. Oral insulin delivery using P(MAA-g-EG) hydrogels: Effects of network morphology on insulin delivery characteristics. **Journal of Controlled Release**, v. 95, p. 589-599, 2004.

OATES, A. J. Em Fármacos anti-hipertensivos e a terapia farmacológica da hipertensão In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9ª ed., McGraw-Hill: México-DF, 1996.

OLIVEIRA, M.W.; HILSDORF, A.W.S.; SILVA, A.F.S.; OLIVEIRA, A.F. Estudo da adsorção de brometo de etídeo em resina XAD-7. **Química Nova**, v. 32, p. 1134-1138, 2009.

OLIVEIRA, R.B.; LIMA, E.M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n.1, p. 29-35, 2006.

ONODA-YAMAMURO, N.; YAMAMURO, O.; INAMURA, Y.; NOMURA, H. QENS. Study on thermal gelation in aqueous solution of methylcellulose. **Phys. B**, v. 393, p. 158, 2007.

OTERO, M.; GRANDE, C.A.; RODRIGUES, A.E. Adsorption of salicylic acid onto polymeric adsorbents and activated charcoal. **Reactive & Functional Polymers**, v. 60, p. 204-213, 2004.

OVIEDO, I. R.; MENDEZ, N. A. N.; GOMEZ, M. P. G.; RODRIGUEZ, H. C. & MARTINEZ, A. R. Design of a physical and nontoxic crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel. **International Journal of Polymer Materials**, v. 57, p. 1095, 2008.

PARK, J. S.; PARK, J. W.; RUCKENSTEIN, E. Thermal and dynamic mechanical analysis of PVA/MC blend hydrogels. **Polymer**, v. 42, p. 4271, 2001.

PASA, C. R.; NEMES, A. P. M.; STÜHRK C. S.; AMARAL, M. S.; KASSAB, N. M. Análise de medicamentos anti-hipertensivos contendo captopril, propranolol e losartana manipulados em Campo Grande-MS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 84, n. 4, p. 322-326, 2008.

PATEL R.; PATEL H.; PATEL G. Optimization of propranolol hydrochloride controlled release matrix tablet using factorial design. **WebmedCentral Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, 2010.

PATRA, C.N.; KUMAR, A.B.; PANDIT, H.K.; SINGH, S.P.; DEVI, M.V. Design and evaluation of sustained release bilayer tablets of propranolol hydrochloride. **Acta Pharmaceutica**, v. 57, p. 479, 489, 2007.

PAVAN, F.A.; COSTA, T.M.H.; BENVENUTTI, E.V.; JACQUES, R.A.; CÓRDOBA, M.C. Extração de Al(III), Cr(III) E Fe(III) de meio etanólico usando o xerogel anilina-propilsilica. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 730-733, 2004.

PEPPAS, N. A. (Ed.) **Hydrogels in medicine and pharmacy, properties and applications**. Vol. 3. Boca Raton: CRC Press, 1987.

PEPPAS, N.A. Hydrogels. In: RATNER, B.D. **Biomaterials Science**. 1ed. New York: Academic Press, 1996. 484p.

PEPPAS, N.A. Vecteurs de médicaments innovants et <<intelligents>> : leurs applications pharmaceutiques. **Ann Pharm Fr**, v. 64, p. 260-275, 2006.

PEPPAS, N.A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 27-46, 2000.

PEPPAS, N.A.; YANG, W.H. Proceedings of the IUPAC, 27 and 28, 1980.

PEREZ-MARCOS, B.; FORD, J.L.; ARMSTRONG, D.J.; ELLIOTT, P.N.C.; ROSTRON, C.; HOGAN, J.E. Influence of pH on the release of propranolol

hydrochloride from matrices containing hydroxypropylmethylcellulose K4M and carbopol 974. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, p. 330-334, 1996.

PIAI, J.F.; RUBIRA, A.F.; MUNIZ, E.C. Self-assembly of a swollen chitosan/chondroitin sulfate hydrogel by outward diffusion of the chondroitin sulfate chains. **Acta Biomaterialia**, 5, 2601-2609, 2009.

PIMENTEL, L.F.; JÁCOME JÚNIOR, A.T.; MOSQUEIRA, C.F.; SANTOS-MAGALHÃES, N.S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n.4, p. 503-514, 2007.

QIU, Y.; PARK, K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p. 321-339, 2001.

RAFATI, H.; COOMBES, A.G.A.; ADLER, J.; HOLLAND, J.; DAVIS, S.S. Protein-loaded poly(DL-lactide-co-glycolide) microparticles for oral administration: formulation, structural and release characteristics. **Journal of Controlled Release**, v. 43, n. 1, p. 89-102, 1997.

RAFIN, R.P. **Micropartículas contendo pantoprazol sódico: desenvolvimento tecnológico, produção em escala piloto e avaliação biológica**. 2007. 266f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2007.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Farmacologia**. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2007.

RATNER, B.D.; HOFFMAN, A.S. Synthetic hydrogels or biomedical applications. In: ANDRADE, J. **Hydrogels for medical and related applications**. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washing, DC, 1976.

RATTES, A.L.R.; OLIVEIRA, W.P. Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles. **Powder Technology**, v. 171, p. 7-14, 2007.

REDDY, S. M.; SINHA, V. R.; REDDY, D. S. Novel oral colon-specific drug delivery systems for pharmacotherapy of peptide and non-peptide drugs. **Drug Today**, v. 35: p. 537, 1999.

REIS, M.G; GLASHAN, R.Q. Adultos hipertensos hospitalizados: percepção de gravidade da doença e de qualidade de vida. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 9, n. 3, p. 51-57, 2001.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C.B. G.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-778, 2004.

RIBEIRO-COSTA, R. M. **Desenvolvimento de microesferas de PLGA contendo interleucina-2 para aplicação na terapia anti-neoplásica**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

RIOS, M. Polymers for controlled release: Formulation follows function. **Pharmaceutical Technology**, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

RITGER, P.; PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p.37-42, 1987.

ROKHADE, A.P.; SHELK, N.B.; PATIL, S.A.; AMINABHAVI, T.M. Novel interpenetrating polymer network microspheres of chitosan and methylcellulose for controlled release of theophylline. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, p. 678-687, 2007.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; WELLER, P.J. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 4<sup>th</sup> ed. Pharmaceutical Press American Pharmaceutical Association, London Washington, DC, p. 291. 2003.

SADEGHI, M.; HOSSEINZADEH, H. Synthesis of starch-poly(sodium acrylate-co-acrylamide) superabsorbent hydrogel with salt and pH-Responsiveness properties as a drug delivery system. **Journal Bioactive Compatible Polymers**, v. 23, p. 381, 2008.

SARAVANAN, P.; RAJU, M.P.; ALAM, S. A study on synthesis and properties of Ag nanoparticles immobilized polyacrylamide hydrogel composites. **Materials Chemistry and Physics**, v. 103, p. 278-282, 2007.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol n. 95, p. 1-51, 2010. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_associados.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf)  
Acesso em: 15 de maio de 2011.

SCHAFFAZICK, S.K.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L. de L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para a administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n.5, p. 726-737, 2003.

SERRA, L.; DOMÉNECH, J.; PEPPAS, N.A. Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. **Biomaterials**, v. 27, p. 5440-5451, 2006.

SERSHEN, S; WEST, J. Implantable, polymeric systems for modulated drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 1225-1235, 2002).

SILVA, E.C.; PAOLA, M.V.R.V.; MATOS, J.R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 3, p. 347-356, 2007.

SILVA, F.P. **Síntese e caracterização de hidrogéis de poli[(N-isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] e sua aplicação como sistemas de liberação controlada de medicamentos**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), - Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

SILVA JÚNIOR, J.O.C. **Aplicação do diagrama ternário água-tensoativo-óleo no desenvolvimento de formulações farmacêuticas e/ou cosméticas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

SILVA, L.B.J. **Novo Hidrogel eletro, pH e termoresponsivo para aplicações em Músculos Artificiais e Atuadores**. Tese de Doutorado (Curso de Pós-graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas), - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7ª Ed..Editora LTC, p.86-87, 2006.

SINGH, B.; CHAUHAN, N. Modification of psyllium polysaccharides for use in oral insulin delivery. **Food Hydrocolloids**, v. 23, p. 928, 2009.

SINKO, P.J. **Martin – Físico-farmácia e ciências farmacêuticas** / Patrick J. Sinko; tradução George González Ortega, ET AL. – 5 ed., Porto Alegre: Artmed, 2008.

SONG, P.; ZHANG, Y.; KUANG J. Preparation and characterization hydrophobically modified polyacrylamide hydrogels by grafting glycidylmethacrylate. **Journal of Material Science**, v. 42, p. 2775-2781, 2007.

SOPPIMATH, K.S.; AMINABHAVI, T.M.; KULKARNI, A.R.; RUDZINSKI, W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, p. 1-20, 2001.

SORBARA, L.; JONES, L.; WILLIAMS-LYN, D. Contact lens induced papillary conjunctivitis with silicone hydrogel lenses. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 32, p. 93, 2009.

SOUSA, M.D.; BARBOSA, C.M. Polímeros com capacidade de reconhecimento molecular no controle de liberação de fármacos. Parte 1: Síntese e Caracterização. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1609-1619, 2009.

SOUSA, R.G.; PIOR-CABANILLAS, A.; QUIJADA-GARRIDO, I.; BORALES-RIENDA, J.M. Dependence of copolymer composition, swelling history, and drug concentration on the loading of Diltiazem hydrochloride (DIL.HCl) into poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels and its release behavior from hydrogels slabs. **Journal of Controlled Release**, v. 102, p. 595-606, 2005.

SOUZA, J.; FREITAS, Z.M.F.; STORPITIS, S. Modelos *in vitro* para a determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, p. 514-527, 2007.

SOWWAN, M.; FAROUN, M.; MUSA, I.; IBRAHIM, I.; MAKHARZA, S.; SULTAN, W. Study on the morphology of polyacrylamide–silica fumed nanocomposite thin films. **International Journal of Physical Sciences**, v. 3, n. 6, p. 144–7, 2008.

SPERLING, L.H. **Introduction to Physical Polymers Science**. 3 ed. s.l.: John Wiley & Sons, Inc. Publication, 2001. 671p.

STOTT, P.W.; WILLIAMS, A.C.; BARRY, B.W. Mechanistic study into the enhanced transdermal permeation of a model  $\beta$ -blocker, propranolol, by fatty acids: a melting point depression effect. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 219, p. 161-176, 2001.

SUN, J.; LU, J.; ZHU, X.; ZHANG, K.; LU, Z.; ZHU, J. Preparation and thermal decomposition of polyacrylamide and its derivatives by plasma initiated polymerization. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 58, p. 58:301–7, 1999.

TAKKA, S. Propranolol hydrochloride-anionic polymer binding interaction. **II Farmaco**, v. 58, p. 1051-1056, 2003.

TAKKA, S.; RAJBHANDARI, S.; SAKR, A. Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, p. 75-82, 2001.

TANG, C.; YE, S.; LIU, H. Electrospinning of poly(styrene-co-maleic anhydride) (SMA) and water swelling behavior of crosslinked/hydrolyzed SMA hydrogel nanofibers. **Polymer**, v. 48, p. 4482, 2008.

THACHARODI, D.; RAO, K.P. Development and in vitro evaluation of chitosan-based transdermal drug delivery systems for the controlled delivery of propranolol hydrochloride. **Biomaterials**, v. 16, 145-148, 1995.

TOMIHATA, K.; IKADA, Y. Crosslinking of hyaluronic acid with glutaraldehyde. **Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry**, v. 35, p. 3553, 1997.

TSAI, W.T.; CHANG, C.Y.; ING, C.H.; CHANG, C.F. Adsorption of acid dyes from aqueous solution on activated bleaching earth. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 275, p. 72–78, 2004.

UBRICH, N.; BOUILLOT, P.; PELLERIN, C.; HOFFMAN, M.; MAINCENT, P. Preparation and characterization of propranolol hydrochloride nanoparticles: a comparative study. **Journal of Controlled Release**, v. 97, p. 291–300, 2004.

USP 32. The United States Pharmacopeial Convention. 32 ed. Rockville: U.S. Pharmacopeial, 2008.

VAN DER LINDEN, H.; HERBER, S.; OLTHUIS, W.; BERGVELD, P. Development of Stimulus-Sensitive Hydrogels Suitable for Actuators and Sensors in Microanalytical Devices. **Sens. Mater.**, v. 14, p. 129-139, 2002.

VILAMA, K.; SIVUDU, K.S.; MOHAN, Y.M.; SREEDHAR, B.; RAJU, K.M. Controlled silver nanoparticles synthesis in semi-hydrogel networks of poly(acrylamide) and carbohydrates: A rational methodology for antibacterial application. **Carbohydrate Polymers**, v. 75, p. 463-471, 2009.

WANG, J.; HAN, Y. Tuning the stop bands of inverse opal hydrogels with double network structure by controlling the solvent and pH. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 353, p. 498-05, 2011.

WANG, L.; TANG, X. A novel ketoconazole bioadhesive effervescent tablet for vaginal delivery: Design, *in vitro* and '*in vivo*' evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, p. 181-187, 2008.

WELLS, J.I.; RUBINSTEIN, H.M.H. **Pharmaceutical technology. Controlled drug release**. Taylor & Francis e-Library, 2005, v. 2.

WENDLANT, W.W. **Thermal analysis**. 3 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986, Chemical analysis, v. 19.

WICHTERLE, O.; LIM, D. Hydrophilic gels in biological use. **Nature**, v. 185, p. 117-118, 1960.

WILLIAMS, D. F. **Concise encyclopedia of medical and dental materials**. Oxford, England: Pergamon Press, 1990.

WINZENBURG, G.; SCHMIDT, C.; FUCHS, S.; KISSEL, T. Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 1453-1456, 2004.

XIA, Y.; GUO, T.; SONG, M.; ZHANG, B.; ZHANG, B. Hemoglobin recognition by imprinting in semi-interpenetrating polymer network hydrogel based on polyacrylamide and chitosan. **Biomacromolecules**, v. 6, n. 5, p. 2601-2606, 2005.

XINMING, L.; YINGDE, C.; LLOYD, A.W.; MIKHALOVSKY, S.V.; SANDEMAN, S.R.; HOWEL, C.A.; LIEWEN, L. Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review. **Contact Lens & Anterior Eye**, v. 31, p. 57-64, 2008.

XU, R. Progress in nanoparticles characterization: Sizing and zeta potential measurement. **Particuology**, v. 6, p. 112-115, 2008.

YU, H.; XU, Z.; LEI, H.; HU, M.; YANG, Q. Photoinduced graft polymerization of acrylamide on polypropylene microporous membranes for the improvement of antifouling characteristics in a submerged membrane-reactor. **Sep Purif Technol.**, v.53, n. 1, p. 119-25, 2007.

ZHANG, L. *et al.* Controlled release of ionic drug through the positively charged temperature-responsive membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 281, p. 49-499, 2006.

ZHANG, R.; TANG, M.; BOWYER, A.; EISENTHAL, R.; HUBBLE, J. A novel pH- and ionic-strength-sensitive carboxy methyl dextran hydrogel. **Biomaterials**, v. 26, p. 4677, 2005.

ZHANG, X.Z.; WU, D.Q.; CHU, C.C. Synthesis, Characterization and Controlled Drug Release of Thermosensitive INP-P(N-iPAAm) Hydrogels. **Journal of Biomaterials**, v. 25, p. 3793-3805, 2004.

ZHAO, Q.; SUN, J.; LIN, Y.; ZHOU, Q. Study of the properties of hydrolyzed polyacrylamide hydrogels with various pore structures and pH-sensitivities. **Reactive & Functional Polymers**, v. 70, p. 602-609, 2010.

# **8 ANEXOS**

## 8 ANEXOS

### Resumos aprovados em congressos:

✓ Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, São Pedro (SP), 2010. “**Estudo termoanalítico de hidrogel de PAAm-co-MC e dos monômeros AAm e MC**”. Resumo expandido. Autores: ALVES, T.V.G.; DUARTE JÚNIOR, A.P.; TAVARES, E.J.M.; AOUADA, F.A.; OLIVEIRA, M.E.C.; COSTA, C.E.F.; SILVA JÚNIOR, J.O.C.; RIBEIRO-COSTA, R.M.

✓ 4<sup>th</sup> International Symposium of Pos-graduation and Reaseach, Ribeirão Preto (SP), 2010. “**Thermal properties characterization of polyacrylamide-co-methylcellulose hydrogels**”. Autores: ALVES, T.V.G.; BANDEIRA, E.S.; TAVARES, E.J.M.; COSTA, C.E.F.; SILVA JÚNIOR, J.O.C.; RIBEIRO-COSTA, R.M.

✓ I Workshop Brasileiro de Tecnologia Farmacêutica e Inovação, Aracaju (SE), 2011. “**Caracterização físico-química de hidrogéis de PAAm-co-MC como sistema de liberação controlada**”. Autores: ALVES, T.V.G.; DUARTE JÚNIOR, A.P.; DINIZ JÚNIOR, J.A.P.; TAVARES, E.J.M.; AOUADA, F.A.; SILVA JÚNIOR, J.O.C.; RIBEIRO-COSTA, R.M.

### Artigo publicado:

✓ Taís Vanessa Gabbay Alves; Anivaldo Pereira Duarte Júnior; Charles Alberto Brito Negrão; Eraldo José Madureira Tavares; Fauze Ahmad Aouada; Marcos Enê Chaves Oliveira; Carlos Emmerson Ferreira da Costa; José Otávio Cárrera Silva Júnior; Roseane Maria Ribeiro Costa “**Thermal Analysis Characterization of PAAm-co-MC Hydrogels**”. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry DOI 10.1007/s10973-011-1572-z.