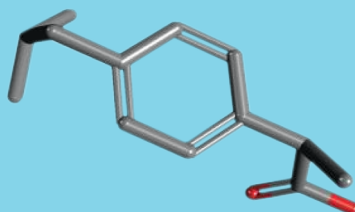




UNIVERSIDADE DE COIMBRA

LIBERTAÇÃO DE IBUPROFENO DE HIDROGÉIS DE PVA CONTENDO PORFIRINAS



Sónia do Carmo Couceiro Marques
Mestrado em Química

Departamento de Química
FCTUC

Maio de 2011

Libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA contendo porfirinas

Sónia do Carmo Couceiro Marques

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em
Química, ramo de Química Avançada**

Orientadores:

Professor Doutor Artur J. M. Valente

Professor Doutor Alberto Canelas Pais

Maio de 2011

**Universidade de Coimbra
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química**

Índice Geral

Índice Geral	ii
Índice de Figuras	iv
Índice de Tabelas	vii
Abreviaturas	ix
Resumo	x
Abstract	xi
Agradecimentos	xii
1. Introdução	1
1.1. Hidrogéis	1
1.2. Poli(álcool vinílico) (PVA)	2
1.3. Porfirinas	4
1.4. Ibuprofeno	7
1.5. Perfis de libertação	9
1.5.1. Cinética de ordem zero	9
1.5.2. Cinética de primeira ordem	10
1.5.3. Modelo Weibull	13
1.5.4. Modelo Higuchi	14
1.5.5. Modelo Korsmeyer-Peppas	17
2. Parte Experimental	20
2.1. Reagentes e soluções	20

2.2. Equipamento	21
2.3. Síntese dos hidrogéis	22
2.4. Libertação de porfirina dos hidrogéis em DMSO:H ₂ O	24
2.5. Libertação de ibuprofeno dos hidrogéis em água e PBS pH 7,4	26
2.6. Espectroscopia de ultravioleta-visível	27
2.7. Grau de intumescência	28
2.8. Microscopia electrónica de varrimento	29
3. Resultados e Discussão	30
3.1. Caracterização dos hidrogéis de PVA contendo porfirinas	30
3.1.1. Grau de intumescência	30
3.1.2. Análise por microscopia electrónica de varrimento	31
3.1.3. Dessorção em DMSO:H ₂ O	34
3.2. Libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA	39
3.2.1. Apresentação dos perfis de libertação	40
3.2.2. Modelação dos perfis de libertação de ibuprofeno	45
3.2.2.1. Libertação a partir do gel de PVA	46
3.2.2.2. Libertação a partir do gel de PVA-TPPBr ₄ (OH) ₄	54
3.2.2.3. Libertação a partir do gel de PVA-TPPCI ₄ (OH) ₄	58
4. Conclusões	62
5. Bibliografia	64
6. Anexos	71

Índice de Figuras

Figura 1 -	Estrutura química do poli(álcool vinílico) (PVA).	2
Figura 2 -	Estrutura química base do macrociclo característico das porfirinas.	4
Figura 3 -	Espectro de absorção UV-visível típico de uma porfirina.	5
Figura 4 -	Estrutura química da porfirina 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> fenilporfirina (TPP).	6
Figura 5 -	Estrutura química da porfirina 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> (2-cloro-5-hidroxifenil)porfirina (TPP $\text{Cl}_4(\text{OH})_4$).	6
Figura 6 -	Estrutura química da porfirina 5,10,15,20- <i>tetraquis</i> (2-bromo-5-hidroxifenil)porfirina (TPP $\text{Br}_4(\text{OH})_4$).	6
Figura 7 -	Estrutura química do ibuprofeno - (a) 2D e (b) 3D.	8
Figura 8 -	Banho termoestático Phoenix II da Thermo Scientific.	21
Figura 9 -	Espectrofotómetro UV-2450 usado no presente trabalho.	22
Figura 10 -	Montagem preparada para a realização de experiências de libertação de porfirina de géis de PVA.	25
Figura 11 -	Recipiente utilizado nas experiências de libertação dos hidrogéis PVA-porfirina na mistura de solventes DMSO:H ₂ O (5:100).	25
Figura 12 -	Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA.	32
Figura 13 -	Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-TPP $\text{Br}_4(\text{OH})_4$.	33
Figura 14 -	Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-TPP $\text{Cl}_4(\text{OH})_4$.	33

Figura 15 - Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-ibuprofeno.	34
Figura 16 - Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-ibuprofeno-TPPCL ₄ (OH) ₄ .	34
Figura 17 - Cinética de libertação de TPPBr ₄ (OH) ₄ , de géis PVA-TPPBr ₄ (OH) ₄ 0,1 mg/mL (a) e 0,5 mg/mL (b), em DMSO:H ₂ O (5:100), à temperatura de 20 °C.	35
Figura 18 - Cinética de libertação de TPPCL ₄ (OH) ₄ , de géis de PVA-TPPCL ₄ (OH) ₄ 0,5 mg/mL, em DMSO:H ₂ O (5:100), à temperatura de 20 °C.	36
Figura 19 - Espectro de absorção de uma solução aquosa de ibuprofeno 5,14x10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ .	40
Figura 20 - Perfil de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-ibuprofeno-TPPBr ₄ (OH) ₄ e PVA-ibuprofeno-TPPCL ₄ (OH) ₄ em água, à temperatura de 20 °C, com massa de ibuprofeno 0,001 g (a), 0,002 g (b) e 0,01 g (c).	41
Figura 21 - Perfil de libertação de ibuprofeno (m=0,01 g) de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-TPPBr ₄ (OH) ₄ -ibuprofeno e PVA-TPPCL ₄ (OH) ₄ -ibuprofeno, em água, à temperatura de 37 °C.	43
Figura 22 - Perfil de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-TPPBr ₄ (OH) ₄ -ibuprofeno e PVA-TPPCL ₄ (OH) ₄ -ibuprofeno com 0,01 g de fármaco, para uma solução de PBS pH 7,4 a 37 °C.	44
Figura 23 - Perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno em água, a 20 °C; (a) 0,001 g de IBU, (b) 0,002 g de IBU, (c) 0,01 g de IBU.	48

Figura 24 -	Ajuste nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno em água, a 20 °C (com 0,01 g de IBU), com a função (a) Weibull, (b) Higuchi e (c) Korsmeyer-Peppas.	50
Figura 25 -	Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis com 0,01 g de ibuprofeno em água, a 37 °C, para o hidrogel PVA-IBU.	53
Figura 26 -	Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis com 0,01 g de ibuprofeno em PBS pH 7,4, a 37 °C, para o hidrogel PVA-IBU.	54
Figura 27 -	Ajuste com a função Weibull da liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno-TPPBr ₄ (OH) ₄ em água, a 20°C, inicialmente carregados com (a) 0,001 g de IBU, (b) 0,002 g de IBU e (c) 0,01 g de IBU.	55
Figura 28 -	Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPBr ₄ (OH) ₄ com 0,01 g de ibuprofeno em água, a 37 °C.	56
Figura 29 -	Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPBr ₄ (OH) ₄ com 0,01 g de ibuprofeno em PBS pH 7,4, a 37 °C.	57
Figura 30 -	Ajuste com a função Weibull dos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno-TPPCL ₄ (OH) ₄ em água, a 20 °C; (a) 0,001 g de IBU, (b) 0,002 g de IBU, (c) 0,01 g de IBU.	59
Figura 31 -	Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPCL ₄ (OH) ₄ com 0,01 g de ibuprofeno em água, a 37 °C.	60
Figura 32 -	Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPCL ₄ (OH) ₄ com 0,01 g de ibuprofeno em PBS pH 7,4, a 37 °C.	61

Índice de Tabelas

Tabela 1	- Composição dos hidrogéis sintetizados com solução de PVA a 14% (m/V).	23
Tabela 2	- Grau de intumescência, Q, dos hidrogéis sintetizados em equilíbrio com água.	31
Tabela 3	- Parâmetros de ajuste dos dados experimentais da cinética de liberação de porfirinas de géis de PVA à função de Weibull.	38
Tabela 4	- Quantidade de porfirina inicial (n_i^P) e final (n_f^P) no polímero resultante da dessorção em DMSO:H ₂ O e coeficiente de partição (K).	39
Tabela 5	- Modelos de liberação de fármaco usados no ajuste aos dados experimentais de concentração de ibuprofeno libertado em função do tempo.	45
Tabela 6	- Parâmetros de modelação da liberação (hidrogéis PVA-IBU, água, a 20 °C).	47
Tabela 7	- Parâmetros de modelação com a função Weibull do hidrogel PVA-ibuprofeno (0,01g), em água, a 37 °C.	52
Tabela 8	- Parâmetros de modelação com a função Weibull do hidrogel PVA-ibuprofeno (0,01g), em PBS, a 37 °C.	53
Tabela 9	- Parâmetros de modelação da função Weibull para a liberação de IBU dos hidrogéis PVA-IBU-TPPBr ₄ (OH) ₄ (água, a 20 °C).	54
Tabela 10	- Parâmetros de modelação da função Weibull à liberação de IBU dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPBr ₄ (OH) ₄ com m(IBU)=0,01g (água, 37 °C).	56

Tabela 11 -	Parâmetros de modelação com a função Weibull dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPBr ₄ (OH) ₄ com m(IBU)=0,01g (PBS, 37 °C).	57
Tabela 12 -	Parâmetros de modelação com a função Weibull para os hidrogéis PVA-IBU-TPPCl ₄ (OH) ₄ (água, a 20 °C).	58
Tabela 13 -	Parâmetros de modelação com a função Weibull dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPCl ₄ (OH) ₄ com m(IBU)=0,01g (água, 37 °C).	58
Tabela 14 -	Parâmetros de modelação com a função Weibull dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPCl ₄ (OH) ₄ com m(IBU)=0,01g (PBS, 37 °C).	61

Abreviaturas

PVA -	Poli(álcool vinílico)
PBS -	<i>Phosphate-Buffered Saline</i> (solução-tampão)
TPP -	5,10,15,20- <i>tetraquis</i> fenilporfirina
TPPCI₄(OH)₄ -	5,10,15,20- <i>tetraquis</i> (2-cloro-5-hidroxifenil)porfirina
TPPBr₄(OH)₄ -	5,10,15,20- <i>tetraquis</i> (2-bromo-5-hidroxifenil)porfirina
DMSO -	Dimetilsulfóxido
UV-vis -	Ultravioleta-visível
SEM -	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (Microscopia electrónica de varrimento)
IBU -	Ibuprofeno

Resumo

Os sistemas de liberação de fármacos são importantes no campo da investigação de polímeros e das ciências farmacêuticas. Os hidrogéis são componentes importantes nos dispositivos médicos, especialmente em implantes e veículos de liberação controlada.

Os hidrogéis de PVA - poli(álcool vinílico) - não são tóxicos, não são cancerígenos e são biodegradáveis; adicionalmente, apresentam excelentes propriedades biomédicas mecânicas, de absorção de água e características de intumescência.

As porfirinas são uma classe de compostos macrocíclicos com capacidade de formar compostos de coordenação.

O ibuprofeno é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteróides que tem a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre.

Neste trabalho o ibuprofeno é usado como um fármaco modelo em hidrogéis de PVA obtidos por reticulação física, através de técnicas de congelamento/descongelamento. Foi estudada a liberação de ibuprofeno desses hidrogéis contendo porfirinas baseadas na TPP (5,10,15,20-*tetraquisfenilporfirina*) em várias condições, tais como meio de liberação, temperatura e massa de ibuprofeno nos hidrogéis.

Os perfis de liberação resultantes foram analisados através de diferentes modelos matemáticos, incluindo a cinética de ordem zero e primeira ordem, equações semi-empíricas de Weibull, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. A escolha da função e a relevância dos parâmetros estimados foram discutidos.

Palavras-chave: Hidrogel, PVA, Porphirinas, Ibuprofeno, Modelos matemáticos

Abstract

Drug delivery systems are important in the field of polymeric researches and pharmaceutical sciences. Hydrogels are important components of medical devices, especially implants and controlled release vehicles.

Hydrogels from poly(vinyl alcohol) (PVA) are non-toxic, non-cancerogenic and biodegradable; besides, they display excellent biomedical properties regarding mechanical, water absorption and swelling characteristics.

Porphyrins are a class of macrocyclic compounds with capability to form coordination compounds.

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug and it is used for relief of inflammation, pain and fever symptoms.

In this work, ibuprofen is used as a model drug in the physically crosslinked PVA hydrogels obtained by freeze/thawing techniques. The release of ibuprofen from hydrogels of PVA containing porphyrins based on TPP (5,10,15,20-*tetrakisphenilporphyrin*) was assessed in detail. Various conditions were inspected, with variations in solvent, temperature and mass of ibuprofen in the hydrogels.

The release profiles were analyzed by mathematic models, comprising the zero order and first order kinetics Equations, Equations of Weibull, Higuchi and Korsmeyer-Peppas. The choice of an adequate function and the relevance of the estimated parameters were also discussed.

Keywords: Hydrogel, PVA, Porphyrins, Ibuprofen, Mathematic models

Agradecimentos

A concretização desta tese de mestrado só foi possível com o contributo de todos que aqui citarei.

Ao Professor Doutor Artur Valente, orientador deste projecto, por toda a partilha de saber, exigência e cordialidade com que sempre me recebeu desde a minha licenciatura, há largos anos.

Ao Professor Doutor Alberto Canelas Pais, orientador do projecto, pela atenção, conhecimento transmitido, valiosas contribuições e paciência de longa data.

À Professora Doutora Marta Piñeiro, promotora desta minha etapa académica, por todas sábias recomendações, simpatia e atenção.

Ao Rui Pereira, Hugo Correia, Diogo Pereira e João Gomes, colegas de laboratório, pela disponibilidade, apoio e todos os esclarecimentos prestados.

A todos os meus familiares e amigos especiais que estiveram sempre presentes e aceitaram as minhas ausências.

Aos meus pais, por toda a preciosa ajuda e pela confiança que sempre depositaram em mim.

Por último (mas os últimos são sempre os primeiros), às minhas filhas, Maria e Carolina, e ao Ricardo, meu marido, pelo carinho, compreensão, dedicação, apoio constante e tolerância incondicional nos momentos de maior cansaço. Dedico esta odisseia aos meus três tesouros.

A todos o meu sincero agradecimento.

1. Introdução

O objectivo deste trabalho é o estudo da libertação de ibuprofeno de hidrogéis de poli(álcool vinílico) (PVA) contendo porfirinas. Será estudado o efeito de vários factores, tais como o meio de libertação - água e solução-tampão PBS (*Phosphate-Buffered Saline*) pH 7,4, como aproximação de ambiente fisiológico, e temperatura (20 °C e 37 °C), nos perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA, PVA-porfirina e PVA-porfirina-ibuprofeno com diferentes formulações por espectroscopia de ultravioleta-visível.

Os resultados experimentais serão tratados através de cinco modelos matemáticos utilizados frequentemente na descrição de perfis de libertação de fármacos, o que facilitará a racionalização do processo de libertação. A discussão dos resultados obtidos será complementada pela análise, por microscopia electrónica de varrimento, da morfologia da superfície do gel de PVA, provocada pela incorporação de porfirinas.

Assim, a introdução irá focar-se em aspectos relacionados com os hidrogéis de poli(álcool vinílico) (PVA) e porfirinas, incidindo também no fármaco modelo, ibuprofeno e na descrição dos perfis de libertação.

1.1. Hidrogéis

Os polímeros são, por definição, compostos de elevada massa molecular resultantes da ligação covalente entre monómeros [1]. Os hidrogéis são estruturas poliméricas tridimensionais, hidrofílicas, com consistência suave e capazes de absorver grandes quantidades de água ou fluidos biológicos. Este conjunto de características atribui-lhes propriedades físicas similares às dos tecidos vivos [1,2].

Têm uma vasta e importante aplicação no campo biomédico e farmacêutico como sistemas de libertação controlada de fármacos – o objecto de estudo central do presente trabalho. A vantagem nesta utilização resulta do facto de estas matrizes libertarem gradualmente o fármaco, no local desejado, de forma a prolongar o seu efeito terapêutico, evitando assim efeitos laterais resultantes da distribuição sistémica do princípio activo [3].

1.2. Poli(álcool vinílico) (PVA)

Os hidrogéis estudados neste trabalho são formados a partir de poli(álcool vinílico) (PVA), um polímero sintético hidrofílico solúvel em água, com uma estrutura química relativamente simples (Figura 1).

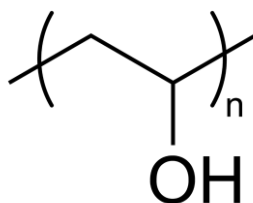


Figura 1: Estrutura química do poli(álcool vinílico) (PVA) [4].

As propriedades básicas do PVA dependem do grau de polimerização e do grau de hidrólise. A presença dos grupos hidroxilo (-OH) na cadeia polimérica pode mudar a hidrofiliicidade do polímero; o PVA dissolve-se em maior ou menor extensão de acordo com o grau de hidrólise. Apesar de ser solúvel em água, a sua solubilidade diminui com o aumento do grau de hidrólise e os polímeros totalmente hidrolisados são solúveis em água apenas a temperaturas superiores a 85 °C.

O PVA pode ser reticulado de forma a ser útil para variadas aplicações, nomeadamente nas áreas da medicina e das ciências

farmacêuticas [5]. A reticulação tem de estar presente para evitar a dissolução do polímero hidrofílico na solução aquosa [2,6,7].

A reticulação pode ser química ou física. No primeiro caso, para obter hidrogéis, o PVA é reticulado com um agente reticulante. No entanto, se o resíduo não for removido, o gel não será aceitável para aplicações biomédicas pois o resíduo tóxico libertado (mesmo em pequenas quantidades) poderá ter efeitos indesejáveis, nem para aplicações farmacêuticas porque o agente tóxico poderá alterar a actividade biológica ou degradar o agente biologicamente activo no caso de libertação de fármacos [5]. Os hidrogéis preparados pelas técnicas tradicionais de reticulação química são, de uma forma geral, mecanicamente fracos [5].

Por outro lado, o método da reticulação física não requer a presença de um agente reticulante eliminando o problema da toxicidade. Os materiais poliméricos reticulados fisicamente exibem elevada força mecânica comparativamente com as técnicas de reticulação química [5]. Os hidrogéis de PVA preparados pela técnica de congelamento/descongelamento têm mostrado muitas vantagens relativamente à técnica tradicional de reticulação química. Por reticulação física, os hidrogéis são preparados por congelamento e descongelamento; os ciclos repetidos com congelamento até -20 °C e descongelamento até 25 °C originam regiões cristalinas que permanecem intactas quando colocadas em contacto com água ou fluidos biológicos a 37 °C. Adicionalmente, os hidrogéis mostram elevada elasticidade, o que potencializa as suas aplicações farmacêuticas e biomédicas [2,5].

Neste trabalho, os hidrogéis são preparados por técnicas de congelamento/descongelamento uma vez que são preferíveis comparativamente aos preparados pelas técnicas de reticulação tradicionais. Para além de todas as vantagens referidas, estes hidrogéis não são tóxicos, não são cancerígenos, são biocompatíveis, possuem características bioadesivas e são facilmente sintetizados [5,8].

1.3. Porfirinas

Neste trabalho, pretende-se estudar o efeito sobre a porosidade do gel determinado pela introdução de porfirinas, assim como avaliar a possibilidade da sua compactação com fármacos, aumentando a quantidade destes que pode ser incorporado no gel.

A palavra porfirina teve origem na Grécia Antiga. Nessa altura, a palavra grega *porphura* era utilizada para descrever a cor púrpura, uma das características das porfirinas [9].

Porfirina é um nome dado a uma larga classe de pigmentos vermelhos, cristalinos e fluorescentes, de origem natural ou artificial, tendo em comum um macrociclo tetrapirrólico (Figura 2). O macrociclo é constituído por quatro anéis mais pequenos ligados aos vizinhos por uma ponte insaturada (grupo metil) e têm um vasto padrão de substituintes nos β -carbonos periféricos [9].

Figura 2: Estrutura química base do macrociclo característico das porfirinas.

A estrutura básica das porfirinas consiste em quatro heterociclos pirrólicos interligados por quatro grupos metil nas posições 2 e 5. A estrutura electrónica é baseada nos 20 átomos de carbono à volta de um anel central com quatro átomos de azoto. Este arranjo atómico confere à configuração de ligações simples e duplas uma estabilidade elevada.

Os compostos porfirínicos mais importantes são a hemoglobina e a clorofila. O primeiro composto é uma porfirina de ferro que é associada ao sangue e muitas enzimas redox envolvidas em processos metabólicos e a clorofila é uma porfirina de magnésio que tem um papel importante no processo da fotossíntese, indispensável na vida terrestre.

Uma das mais importantes propriedades características das porfirinas é o seu espectro de absorção UV-visível que consiste em duas

regiões distintas. Há uma absorção intensa entre 390 e 425 nm chamada banda de Soret (Figura 3) que corresponde à transição forte do estado fundamental para o segundo estado excitado e duas a quatro bandas de absorção mais fraca entre 480 e 700 nm chamada bandas Q (Figura 3), que correspondem à transição fraca do estado fundamental para o primeiro estado excitado [10].

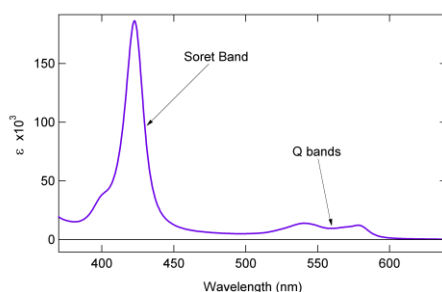


Figura 3: Espectro de absorção UV-visível típico de uma porfirina [11].

As porfirinas usadas neste trabalho - TPP (5,10,15,20-*tetraquis*fenilporfirina), $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ (5,10,15,20-*tetraquis*(2-cloro-5-hidroxifenil)porfirina) e $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ (5,10,15,20-*tetraquis*(2-bromo-5-hidroxifenil)porfirina) - são a seguir descritas.

A porfirina TPP - 5,10,15,20-*tetraquis*fenilporfirina (Figura 4) é solúvel em diclorometano, clorofórmio, etanol e dimetilsulfóxido (DMSO) e insolúvel em metanol e água. A porfirina $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ - 5,10,15,20-*tetraquis*(2-cloro-5-hidroxifenil)porfirina (Figura 5) é solúvel em diclorometano, clorofórmio, etanol, metanol e dimetilsulfóxido (DMSO), assim como a $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ - 5,10,15,20-*tetraquis*(2-bromo-5-hidroxifenil)porfirina (Figura 6).

O solvente utilizado na preparação das soluções de $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ e $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ foi a mistura DMSO:H₂O uma vez que estas porfirinas são solúveis em dimetilsulfóxido.

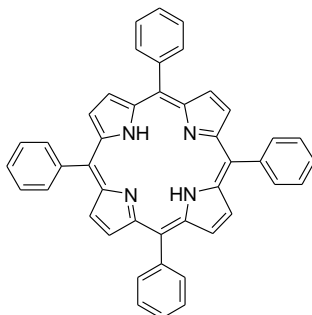


Figura 4: Estrutura química da porfirina 5,10,15,20-*tetraquis*fenilporfirina (TPP).

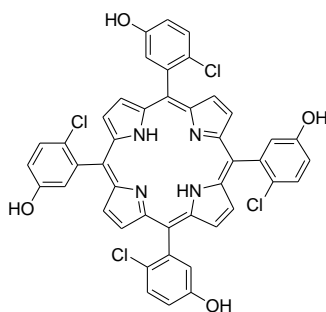


Figura 5: Estrutura química da porfirina 5,10,15,20-*tetraquis*(2-cloro-5-hidroxifenil)porfirina (TPPCl₄(OH)₄).

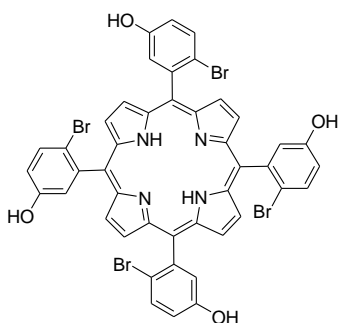


Figura 6: Estrutura química da porfirina 5,10,15,20-*tetraquis*(2-bromo-5-hidroxifenil)porfirina (TPPBr₄(OH)₄).

1.4. Ibuprofeno

O ibuprofeno é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteróides (do subgrupo químico dos derivados do ácido propanóico), fármacos que têm em comum a capacidade de combater a inflamação, a dor e a febre [12,13]. Neste caso específico, o fármaco é utilizado com frequência para o alívio sintomático da dor de cabeça (cefaleias), artrite reumatóide, osteoartrite, traumatismos com entorses, luxações e fracturas, febre e alívio da dor aguda ou crónica associada à reacção inflamatória [12,14].

É um fármaco geralmente bem tolerado, mas poderá desencadear dor de cabeça e de estômago, vômitos, diarreia, podendo também produzir diversas gastropatias, entre as quais, úlceras no estômago e duodeno (uma vez que bloqueia a produção da barreira de protecção da mucosa gástrica) [12,14].

O ibuprofeno foi sintetizado pela primeira vez em Dezembro de 1961 no Reino Unido, pelo Dr. Stewart Adams e seus colegas John Nicholson e Colin Burrows. Nesse mesmo ano, este fármaco foi patenteado. Mas apenas em 1969 aparece comercializado no Reino Unido e posteriormente nos EUA, em 1974. Hoje é comercializado em todo o mundo sendo actualmente usado por milhões de consumidores via oral, na forma de comprimidos, drageias, suspensão oral ou granulado e encontra-se disponível também em supositórios, creme ou gel para aplicação local [14].

O ibuprofeno apresenta as seguintes características físico-químicas [13]: fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$, massa molecular $206,28 \text{ g mol}^{-1}$, ponto de fusão $75 - 78 \text{ }^\circ\text{C}$, e apresenta-se como um pó branco ou cristais incolores, com leve odor característico. O seu nome IUPAC é ácido (2*RS*)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanóico.

A estrutura química do fármaco é apresentada na Figura 7.

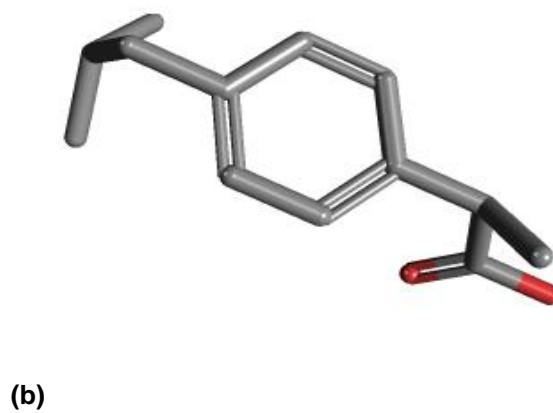
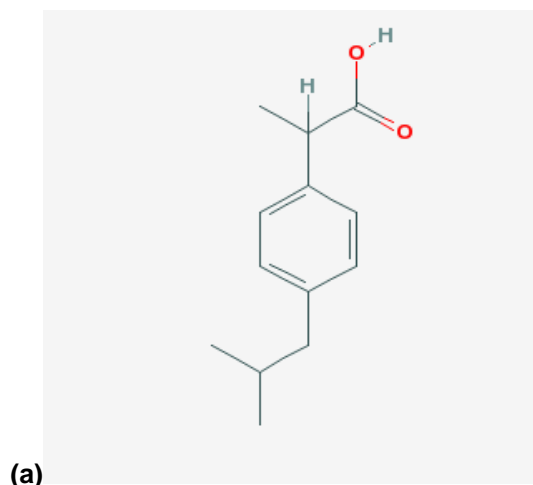


Figura 7: Estrutura química do ibuprofeno - (a) 2D e (b) 3D [13].

1.5. Perfis de libertação

Têm sido extensivamente usados vários modelos matemáticos para a caracterização de perfis de libertação [15-21], pois não só permitem efectuar uma análise quantitativa do processo de libertação como contribuir para a elucidação do próprio mecanismo de libertação. Neste trabalho foram aplicados vários modelos: as equações de cinética de ordem zero e primeira ordem, equações semi-empíricas de Weibull, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. A escolha da aplicação destes modelos, entre vários outros testados, deve-se à melhor descrição que proporcionam para o fenómeno de libertação de fármaco, como se verá adiante.

1.5.1. Cinética de ordem zero

A dissolução do fármaco a partir de formas de dosagem farmacêutica que não se degradam e que o libertam lentamente (assumindo que a área não muda e que não são obtidas condições de equilíbrio) pode ser representada por [16]

$$W_0 - W_t = kt \quad (1)$$

onde W_0 é a quantidade inicial de fármaco na forma de dosagem farmacêutica, W_t é a quantidade de fármaco no instante t e k é uma constante de proporcionalidade. Dividindo esta equação por W_0 e simplificando, obtemos

$$f_t = k_0 t \quad (2)$$

onde $f_t = 1 - (W_t / W_0)$, f_t representa a fracção de fármaco dissolvido no instante t e k_0 é a constante de velocidade de dissolução aparente ou constante de libertação de ordem zero. Deste modo, um gráfico da fracção de fármaco dissolvido vs tempo será linear se as condições previamente estabelecidas forem cumpridas.

Esta relação pode ser usada para descrever vários tipos de libertação de formas de dosagem farmacêutica e será o perfil ideal para uma acção farmacêutica prolongada, uma vez que é constante a quantidade libertada por unidade de tempo. Tal pode ser descrito a partir de

$$Q_t = Q_0 + k_0 t \quad (3)$$

onde Q_t é a quantidade de fármaco dissolvido no instante t , Q_0 é a quantidade de fármaco inicial na solução (muitas vezes, $Q_0=0$) e k_0 é a constante de libertação de ordem zero.

1.5.2. Cinética de primeira ordem

A aplicação do modelo cinético de primeira ordem para estudos de dissolução de fármaco foi inicialmente proposta por Gibaldi e Feldman [22] e mais tarde por Wagner [23] mas é ainda difícil relacionar este mecanismo com uma base teórica.

O fenómeno de dissolução de uma partícula sólida num líquido implica uma acção superficial, como pode ser verificado na Equação de Noyes-Whitney [16]

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C) \quad (4)$$

onde C é a concentração do soluto no instante t , C_s é a solubilidade em condições de equilíbrio, à temperatura da experiência, e k a constante de proporcionalidade de primeira ordem. Esta equação foi alterada para introduzir o valor da área sólida acessível para dissolução, S , ficando

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S (C_s - C) \quad (5)$$

onde k_1 é uma nova constante de proporcionalidade. Usando a primeira lei de Fick, é possível estabelecer a relação seguinte para a constante k_1 ,

$$k_1 = \frac{D}{Vh} \quad (6)$$

onde D é o coeficiente de difusão do soluto, V é o volume do líquido de dissolução e h é a largura da camada de difusão. Hixson e Crowell adaptaram a Equação de Noyes-Whitney obtendo

$$\frac{dW}{dt} = kS(C_s - C) \quad (7)$$

onde W é a quantidade de soluto na solução no instante t , dW/dt é a velocidade de passagem do soluto na solução no instante t e k é uma constante. A expressão (7) é obtida da Equação de Noyes-Whitney por multiplicação de ambos os membros da equação por V e fazendo k igual a $k_1 V$, obtendo-se

$$k = \frac{D}{h} \quad (8)$$

Deste modo, a Equação de Hixson e Crowell [Equação (7)] pode ser reescrita como

$$\frac{dW}{dt} = \frac{kS}{V}(VC_s - W) = k(VC_s - W) \quad (9)$$

onde $k=k_1S$. Se for estudada uma forma de dosagem farmacêutica com área constante em condições ideais, é possível usar esta última equação que ficará, depois da integração

$$W = VC_s(1 - e^{-kt}) \quad (10)$$

Aplicando logaritmos decimais em ambos os membros, esta equação pode ser transformada em

$$\log(VC_s - W) = \log VC_s - \frac{kt}{2,303} \quad (11)$$

e expressa como

$$Q_t = Q_0 e^{-k_1 t} \quad (\ln Q_t = \ln Q_0 - k_1 t) \quad (12)$$

ou, em logaritmos decimais,

$$\log Q_t = \log Q_0 - \frac{k_1 t}{2,303} \quad (13)$$

onde Q_t é a quantidade de fármaco libertado no instante t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco na solução e k_1 é a constante de libertação de

primeira ordem. Deste modo, um gráfico do logaritmo decimal da quantidade libertada em função do tempo será linear.

1.5.3. Modelo Weibull

A equação geral empírica descrita por Weibull tem sido adaptada para modelar processos de dissolução/libertação [24], e pode ser aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas de dissolução, pelo que é muito frequente o seu uso neste tipo de estudos [25-27]. O modelo de Weibull expressa a fracção acumulada do fármaco, m , em solução no instante t

$$m = 1 - \exp\left[-\frac{(t - T_i)^b}{a}\right] \quad (14)$$

Nesta equação, o parâmetro de escala, a , define o tempo escala do processo. O parâmetro de localização, T_i , representa o *time lag* antes do início do processo de dissolução ou libertação, que, em muitos casos, será zero. O expoente b caracteriza a curva como exponencial ($b=1$) (caso I da difusão), sigmóide, formato-S, com curvatura ascendente seguida por um ponto de retorno ($b>1$) (caso II da difusão), ou parabólica, com um declive inicial maior e, depois disso, essa consistência com a exponencial ($b<1$). A Equação (14) pode ser rearranjada para

$$\log[-\ln(1 - m)] = b \log(t - T_i) - \log a \quad (15)$$

Desta equação pode ser obtida uma relação linear de $-\ln(1 - m)$ versus tempo, t . O expoente b obtém-se pelo declive da linha e o parâmetro de escala (a) é estimado como $1/a$ no instante $t=1$. Para sistemas

farmacêuticos que seguem este modelo, o traçado do logaritmo da quantidade de fármaco dissolvido *versus* logaritmo do tempo será linear.

Este modelo é empírico, não tendo sido deduzido com nenhum fundamento cinético. Como tal, tem sido alvo de algumas críticas [28,29].

1.5.4. Modelo Higuchi

Higuchi [30,31] desenvolveu vários modelos semi-empíricos para estudar a libertação de fármacos solúveis e pouco solúveis em água, incorporados em matrizes semi-sólidas e/ou sólidas. Foram obtidas expressões matemáticas para a difusão de partículas de fármaco dispersas numa matriz uniforme. Para estudar a dissolução de um sistema plano com uma matriz homogénea, a relação obtida foi

$$f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (16)$$

onde Q é a quantidade de fármaco libertado no instante t por unidade de área, C a sua concentração inicial, C_s a solubilidade do fármaco na matriz e D a sua constante de difusão na matriz.

A quantidade de fármaco libertado, dQ , está relacionada com dh (sendo h a largura da camada da superfície da matriz onde ocorre a libertação), através de

$$dQ = Cdh - \frac{1}{2}(C_s dh) \quad (17)$$

Tendo em consideração a equação da primeira lei de Fick ($dQ/dt=DC_s/h$), obtém-se

$$\frac{h(2C - C_s)dh}{2DC_s} = dt . \quad (18)$$

Integrando a Equação 18, obtemos, por sua vez,

$$h = 2\sqrt{\frac{tDC_s}{2C - C_s}} . \quad (19)$$

A quantidade, Q , de fármaco libertado no instante t é então

$$Q = h(C - 1/2C_s) \quad (20)$$

Substituindo h , obtemos

$$Q = 2\sqrt{\frac{tDC_s}{2C - C_s}}(C - 1/2C_s) . \quad (21)$$

A relação é válida durante todo o tempo, excepto quando é atingida a expulsão total do fármaco no sistema terapêutico. Higuchi desenvolveu outros modelos, tais como libertação de fármaco em matrizes esféricas homogêneas e matrizes planas ou esféricas heterogêneas. Para estudar a dissolução de uma matriz plana heterogênea onde a concentração do fármaco na matriz é inferior à sua solubilidade aplica-se

$$f_t = Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)C_s t} \quad (22)$$

onde Q é a quantidade de fármaco libertado no instante t por unidade de superfície, C é a concentração inicial do fármaco, ε é a porosidade da

matriz, τ é o factor de tortuosidade do sistema, C_S é a solubilidade do fármaco na matriz e D é a constante de difusão do fármaco no líquido em questão. Este modelo assume que o sistema não tem superfícies revestidas nem que as matrizes possam sofrer alteração significativa na presença de água.

Higuchi [32] também propôs uma equação para o caso do fármaco disperso numa matriz porosa ser dissolvida numa solução saturada (onde C_0 é a concentração da solução)

$$f_t = Q = \sqrt{2C_0\varepsilon \frac{Dt}{\tau\pi}} \quad (23)$$

Pode aplicar-se a teoria da permeação [33-36], obtendo-se

$$f_t = Q = \sqrt{D_B C_S t [2\phi d - (\phi + \varepsilon)C_S]} \quad (24)$$

onde ϕ é o volume acessível à dissolução por todos os canais da reticulação, D_B é o coeficiente de difusão por esses canais e d é a densidade do fármaco. De um modo geral é possível resumir o modelo Higuchi na seguinte expressão

$$f_t = k_H t^{1/2} \quad (25)$$

onde k_H é a constante de dissolução, de diferentes formas por diferentes autores e teorias. Higuchi descreve, em resumo, a libertação de fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo.

1.5.5. Modelo Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer e os seus colaboradores [37] desenvolveram um modelo simples, semi-empírico que relaciona exponencialmente a quantidade de fármaco libertado com o tempo decorrido, t

$$f_t = at^n \quad (26)$$

onde a é uma constante que leva em conta as características estruturais e geométricas da forma de dosagem farmacêutica, n é o expoente de libertação, indicativo do mecanismo de libertação de fármaco e a função f_t é igual a M_t/M_∞ (fracção de fármaco libertado).

A difusão do fármaco de um sistema polimérico de libertação controlada com a forma de uma folha plana de espessura δ pode ser representada por

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (27)$$

onde D é o coeficiente de difusão. Se a libertação ocorrer em condições ideais, podem assumir-se as seguintes condições iniciais e fronteira:

$$\begin{array}{lll} t=0 & -d/2 < x < d/2 & C=C_0 \\ t>0 & x=\pm d/2 & C=C_1 \end{array}$$

onde C_0 é a concentração inicial do fármaco no dispositivo e C_1 é a concentração na interface polímero-água. A equação para estas condições foi inicialmente proposta por Crank [38] e, considerando valores baixos de t , pode ser escrita como

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2\left(\frac{Dt}{\delta^2}\right)^{1/2} = at^{1/2} \quad (28)$$

Assim, se a difusão é o principal mecanismo de libertação, nas condições referidas, há uma relação linear entre a quantidade libertada e a raiz quadrada do tempo. Sob algumas situações experimentais, o mecanismo de libertação é desviado da Equação de Fick, seguindo um comportamento não-Fickiano. Nesses casos é usada uma equação mais genérica

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad (29)$$

Peppas [39] usou este valor de n para caracterizar diferentes mecanismos de libertação, concluindo que, para $n=0,5$ a difusão é fickiana e para $0,5 < n \leq 1,0$ a transferência de massa segue um modelo não-Fickiano. Este modelo é geralmente usado para analisar a libertação de formas poliméricas de dosagem farmacêutica, quando o mecanismo de libertação não é bem conhecido ou quando envolve mais de um tipo de libertação.

Foi desenvolvida uma forma modificada desta equação [40-44] para atender ao *time lag* (θ) no início da libertação:

$$\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty} = a(t-l)^n \quad (30)$$

ou, na versão logarítmica,

$$\log\left(\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty}\right) = \log a + n \log(t-l) \quad (31)$$

Quando há a possibilidade de um efeito *burst*, b , esta equação torna-se [42]

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n + b \quad (32)$$

Na ausência de *time lag* ou efeito *burst*, os valores θ e b serão zero e só é usado at^n . Este modelo tem sido frequentemente utilizado para descrever a liberação de várias formas de dosagem farmacêutica [42,45,46].

2. Parte Experimental

2.1. Reagentes e soluções

Na síntese dos hidrogéis foi usado poli(álcool vinílico) (PVA 10-98) (massa molecular 61 000 g mol⁻¹, grau de polimerização ~1400, grau de hidrólise 98,0-98,8 mol%) fornecido pela Fluka.

O dimetilsulfóxido (DMSO) (78,13 g mol⁻¹) foi fornecido pela Fisher Scientific.

As porfirinas TPP, TPPCl₄(OH)₄ e TPPBr₄(OH)₄ foram cedidas pela Professora Doutora Marta Piñeiro e sintetizadas no laboratório de Síntese Química do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra:

- TPP – 5, 10, 15, 20 – *tetraquis*fenilporfirina (massa molecular 614,74 g mol⁻¹);
- TPPCl₄(OH)₄ – 5, 10, 15, 20 – *tetraquis*(2-cloro-5-hidroxifenil) porfirina (massa molecular 816,51 g mol⁻¹);
- TPPBr₄(OH)₄ – 5, 10, 15, 20 – *tetraquis*(2-bromo-5-hidroxifenil) porfirina (massa molecular 994,32 g mol⁻¹).

O ibuprofeno (IBUPROFEN 50) (massa molecular 206,28 g mol⁻¹) é da Boots Chemicals, proveniente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e cedido pelo Professor Doutor João José Sousa.

A solução-tampão PBS 7,4 (*phosphate-buffered saline*) foi preparada com hidrogenofosfato de sódio (Na₂HPO₄) (massa molecular 141,96 g mol⁻¹) fornecido pela Merck, dihidrogenofosfato de potássio (KH₂PO₄) (massa molecular 136,09 g mol⁻¹) e cloreto de sódio (NaCl) (massa molecular 58,44 g mol⁻¹) fornecidos pela Panreac.

Todos os solventes e reagentes usados nas experiências foram utilizados sem tratamento prévio.

Todas as soluções foram preparadas usando água Millipore-Q, excepto a solução-tampão PBS que foi preparada com água destilada.

2.2. Equipamento

Balanças

Foi usada uma balança analítica Scaltec SBC 22 (mín. 0,00001 g, \pm 0,01 mg) para medir a massa das porfirinas e de ibuprofeno e uma balança ADA 120 LE (mín. 0,0001 g, \pm 0,1 mg) para medir a massa de PVA, dos sais que constituem a solução-tampão PBS e as massas dos hidrogéis para determinação do grau de intumescência.

Banho termoestático

Foi usado o banho termoestático Phoenix II da Thermo Scientific (Figura 8) para manter a temperatura constante durante as experiências de libertação controlada.

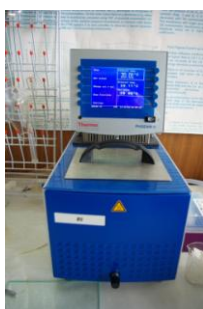


Figura 8: Banho termoestático Phoenix II da Thermo Scientific.

Espectrofotômetro UV-vis

Para determinar a concentração de porfirina e de ibuprofeno libertado existente nos hidrogéis preparados foi utilizada a espectroscopia UV-vis.

Os espectros foram obtidos com o espectrofotômetro UV-2450 da Shimadzu (Figura 9) com células de quartzo QS-10,00 mm da Hellma. O *software* usado foi UV Probe ver. 2.31.



Figura 9: Espectrofotômetro UV-2450 usado no presente trabalho.

Medidor de pH

Foi usado um medidor de pH PHM240 da MeterLab para ajustar o pH a 7,4 da solução-tampão PBS.

2.3. Síntese dos hidrogéis

Síntese do hidrogel de PVA

Foi preparada uma solução aquosa de PVA a 14% (m/V), dissolvendo 14 g de PVA em pó em água Millipore-Q a 80 °C com agitação contínua durante 3 horas. A solução foi posteriormente arrefecida até à temperatura ambiente.

A preparação dos hidrogéis foi feita com 1 mL da solução de PVA (Tabela 1) que foi colocada em vasos cilíndricos com cerca de 2 cm de diâmetro e submetida a congelamento durante 12 horas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguida de descongelamento por 12 horas a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os ciclos de congelamento/descongelamento foram repetidos três vezes.

Tabela 1: Composição dos hidrogéis sintetizados com solução de PVA a 14% (m/V).

I.	PVA (1 mL)
II.	PVA (1 mL) + $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ 0,1 mg/mL (0,1 mL)
III.	PVA (1 mL) + $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
IV.	PVA (1 mL) + $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
V.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,01 g)
VI.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,001 g)
VII.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,002 g)
VIII.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,01 g) + $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
IX.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,001 g) + $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
X.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,002 g) + $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
XI.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,01 g) + $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
XII.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,001 g) + $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)
XIII.	PVA (1 mL) + Ibuprofeno (0,002 g) + $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL (0,1 mL)

Síntese do hidrogel PVA-porfirina

Foram preparadas soluções da porfirina $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ (na concentração 0,5 mg/mL) e $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ (nas concentrações 0,1 mg/mL e 0,5 mg/mL) em DMSO:H₂O (5:100).

A preparação dos hidrogéis de PVA-porfirina através do processo de congelamento/descongelamento referido anteriormente foi feita com a mistura de 1 mL da solução de PVA a 14% (m/V) com 0,1 mL de solução de porfirina (Tabela 1).

Os hidrogéis de PVA-TPPCl₄(OH)₄ apresentam-se esverdeados e os de PVA-TPPBr₄(OH)₄ apresentam uma aparência ligeiramente acastanhada, cores indicativas da incorporação das porfirinas nas membranas.

Síntese dos hidrogéis PVA-ibuprofeno e PVA-porfirina-ibuprofeno

A síntese destes hidrogéis seguiu um procedimento semelhante aos descritos anteriormente, tendo sido adicionado ibuprofeno (0,01 g, 0,001 g ou 0,002 g) à solução de PVA ou solução de PVA-porfirina (Tabela 1).

Os hidrogéis de PVA-porfirina e PVA-porfirina-ibuprofeno apresentam boa resistência mecânica. No entanto, ficam menos resistentes a 37 °C uma vez que poderá haver um aumento da elasticidade do gel, na medida em que as flutuações das cadeias dos polímeros também aumentam.

2.4. Libertação de porfirina dos hidrogéis em DMSO:H₂O

Antes de se proceder ao desenvolvimento de diferentes sistemas contendo ibuprofeno, efectuaram-se alguns estudos dos hidrogéis de PVA contendo porfirinas.

Para estudar a libertação de porfirina os hidrogéis PVA-TPPBr₄(OH)₄ (a 0,1 mg/mL) e PVA-TPPCl₄(OH)₄ (a 0,5 mg/mL) em 20 mL de solvente

DMSO:H₂O (5:100) e os géis PVA-TPPBr₄(OH)₄ (a 0,5 mg/mL) em 60 mL na referida mistura de solventes. As experiências decorreram à temperatura de 20 °C e com agitação contínua, usando a montagem apresentada nas Figuras 10 e 11.



Figura 10: Montagem preparada para a realização de experiências de libertação de porfirina de géis de PVA.



Figura 11: Recipiente utilizado nas experiências de liberação dos hidrogéis PVA-porfirina na mistura de solventes DMSO:H₂O (5:100).

Após a imersão da matriz polimérica no solvente, foram recolhidas amostras da solução resultante da libertação de porfirina cuja concentração foi determinada por espectroscopia UV-visível, em intervalos de tempo definidos para cada uma das composições dos hidrogéis.

Nos hidrogéis PVA-TPPBr₄(OH)₄ (a 0,1 mg/mL) foram recolhidas amostras da solução a cada 10 minutos até aos 30 minutos de tempo de imersão, e a cada 20 minutos até aos 150 minutos. Nos dias seguintes, até ao oitavo dia, fez-se uma leitura diária.

Nos hidrogéis PVA-TPPBr₄(OH)₄ (a 0,5 mg/mL), as amostras foram recolhidas a cada 10 minutos até aos 90 minutos e a cada 20 minutos até

aos 150 minutos. Nos dias seguintes, até ao oitavo dia, fez-se uma única leitura diária.

As amostras dos hidrogéis PVA-TPP $\text{Cl}_4(\text{OH})_4$ (a 0,5 mg/mL) foram recolhidas a cada 10 minutos durante a primeira hora e na hora seguinte a monitorização foi feita a cada 20 minutos. Nos dias seguintes, até ao oitavo dia, fez-se uma leitura diária.

Foram traçadas rectas de calibração para as porfirinas TPPBr $_4(\text{OH})_4$ e TPP $\text{Cl}_4(\text{OH})_4$ em DMSO:H $_2\text{O}$ (5:100) através das leituras de absorvância para o comprimento de onda máximo de cada uma das porfirinas que serviram como base para as representações gráficas das experiências realizadas.

A concentração das porfirinas na mistura de solventes, na sequência da sua libertação, foi calculada com base nas rectas de calibração das soluções de porfirinas TPPBr $_4(\text{OH})_4$ e TPP $\text{Cl}_4(\text{OH})_4$ em DMSO:H $_2\text{O}$ (5:100), para um comprimento de onda de absorvância máxima de 441 nm e 438 nm, respectivamente.

2.5. Libertação de ibuprofeno dos hidrogéis em água e PBS pH 7,4

Foram realizadas experiências em que os hidrogéis PVA-ibuprofeno e PVA-porfirina-ibuprofeno foram imersos em 100 mL de água num banho à temperatura constante de 20 °C e de 37 °C, numa montagem idêntica à da Figura 10.

Foi utilizado o seguinte procedimento: recolheram-se amostras da solução em contacto com a matriz polimérica de 2 em 2 minutos nos primeiros 40 minutos e posteriormente de 5 em 5 minutos até perfazer 2 horas; em seguida procedeu-se à leitura da absorvância das amostras, por espectrofotometria de UV-vis, a um comprimento de onda máximo de 220

nm. Os valores das absorvâncias obtidos foram convertidos em concentrações com base na recta de calibração de ibuprofeno em água.

Foram preparadas soluções-tampão PBS 7,4, dissolvendo 1,44 g de hidrogenofosfato de sódio (Na_2HPO_4), 0,24 g de dihidrogenofosfato de potássio (KH_2PO_4) e 8,0 g de cloreto de sódio (NaCl) em 800 mL de água destilada, ajustando o pH para 7,4 com ácido clorídrico (HCl) ou hidróxido de sódio (NaOH) e perfazendo os 1000 mL com água destilada.

Foram realizadas experiências semelhantes às referidas anteriormente em que os hidrogéis PVA-ibuprofeno e PVA-porfirina-ibuprofeno foram imersos em 100 mL de solução-tampão de fosfato (PBS pH 7,4), num banho à temperatura constante de 37 °C.

Foram feitas três repetições de cada experiência, com o total de 45 perfis de libertação de ibuprofeno.

2.6. Espectroscopia de ultravioleta-visível

Como já foi referido, neste trabalho a concentração das amostras recolhidas da solução resultante da libertação, quer de porfirina quer de ibuprofeno dos hidrogéis baseados em PVA, foi determinada por espectroscopia de absorção molecular no ultravioleta-visível (UV-vis). Esta técnica baseia-se na Lei de Beer-Lambert que estabelece a proporcionalidade entre a absorvância (A) de uma solução de uma espécie absorvente, a um determinado comprimento de onda, e a sua concentração (C , em mol L^{-1}), através da expressão (33)

$$A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon l C \quad (33)$$

onde I_0 corresponde à intensidade da radiação incidente, I à intensidade da radiação transmitida, ε à absorvidade molar (em $\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) e l ao comprimento do percurso óptico (em cm).

2.7. Grau de intumescência

O grau de intumescência de um polímero reticulado depende do polímero, do grau de reticulação e do solvente (em que o polímero está imerso). Sendo o solvente água, as propriedades de intumescência podem ser explicadas em detalhe com um mecanismo de transferência de água que pode ocorrer, principalmente, por difusão e/ou osmose. De uma forma geral, quando um polímero sólido é colocado em contacto com um líquido ou vapor, os compostos penetram por difusão no polímero e este sofre uma variação do grau de intumescência [47].

Neste trabalho, os hidrogéis (PVA, PVA-porfirina, PVA-ibuprofeno, PVA-porfirina-ibuprofeno) foram pesados e imersos em água destilada durante uma semana. Depois deste tempo, as membranas foram removidas da água e a sua massa foi medida novamente.

O grau de intumescência, Q , do hidrogel em água pode ser calculado pela massa do hidrogel seco (m_1) e depois de estar imerso em água (m_2), através de [48]

$$Q = \frac{m_2}{m_1} \quad (34)$$

2.8. Microscopia electrónica de varrimento

A microscopia electrónica de varrimento (SEM - *scanning electron microscopy*) foi utilizada neste trabalho para estudar a topologia da superfície morfológica da estrutura dos hidrogéis.

O SEM emprega um feixe de electrões que colidem com a superfície da amostra, previamente metalizada, e libertam electrões secundários [49]. A preparação do material compreende duas etapas principais: a desidratação e a metalização. As membranas foram colocadas em azoto líquido no dia anterior à análise SEM e permaneceram à temperatura ambiente até ao início da microscopia. As amostras foram sujeitas a vácuo e previamente metalizadas com a deposição de uma fina camada de ouro. No microscópio de varrimento (Jeol JSM-5310, do Instituto Pedro Nunes em Coimbra) foi novamente feito vácuo; foram obtidas várias imagens para os hidrogéis sintetizados, de resolução x1000 e com tensão de 10 kV.

3. Resultados e Discussão

3.1. Caracterização dos hidrogéis de PVA contendo porfirinas

De forma a melhor compreendermos quais os factores que podem influenciar a libertação de ibuprofeno a partir de matrizes de criogéis baseados em PVA, com a incorporação de porfirinas e/ou ibuprofeno, as referidas amostras foram caracterizadas através do estudo do grau de intumescência e da morfologia superficial das membranas por microscopia electrónica de varrimento (SEM). A cinética de desorção e o coeficiente de solubilidade das porfirinas, incorporadas nos referidos géis, em DMSO e em H₂O foi também estudada, de forma a inferir se existe co-libertação na presença de ibuprofeno.

3.1.1. Grau de intumescência

A Tabela 2 apresenta o grau de intumescência de géis baseados em PVA, contendo porfirinas e/ou ibuprofeno. Os resultados apresentados correspondem a uma média de, pelo menos, três amostras.

Da análise da Tabela 2, observamos que o grau de intumescência de PVA é similar aos valores previamente descritos para este tipo de géis [50]; verificamos, também, que a incorporação das porfirinas conduz a um aumento de cerca de 10% nos valores de Q. Este aumento pode ser interpretado pelo papel que a porfirina, como macrociclo, pode apresentar na obtenção de estruturas macroporosas [51], aumentando assim o volume livre disponível para a sorção de água. Nesta circunstância é, também, expectável que não existam interacções específicas com a estrutura polimérica do gel e, portanto, a referida incorporação seja

predominantemente física; por outras palavras, a ocorrer interacção química, actuando de forma semelhante a um reticulante, o valor de Q tenderia a diminuir [52].

Tabela 2: Grau de intumescência, Q, dos hidrogéis sintetizados em equilíbrio com água.

<i>Hidrogel</i>	$Q_{\text{médio}} \pm \text{desvio padrão}$
PVA	$6,2 \pm 0,2$
PVA-TPPBr ₄ (OH) ₄	$6,8 \pm 0,1$
PVA-TPPCl ₄ (OH) ₄	$6,9 \pm 0,3$
PVA-ibuprofeno	$5,78 \pm 0,04$
PVA-TPPBr ₄ (OH) ₄ -ibuprofeno	$6,20 \pm 0,08$
PVA-TPPCl ₄ (OH) ₄ -ibuprofeno	$6,25 \pm 0,04$

No entanto, essas interacções parecem existir entre PVA e ibuprofeno, pois a adição deste fármaco, por carregamento na solução de pré-gel, conduz, em todos os casos estudados, a uma diminuição do valor de Q. De facto, pela análise da estrutura do ibuprofeno, verifica-se a possibilidade de ocorrência de ligações de pontes de hidrogénio entre o grupo carboxílico do ibuprofeno e os grupos hidróxilo do PVA.

3.1.2. Análise por microscopia electrónica de varrimento

De forma a confirmar a incorporação das porfirinas nas matrizes poliméricas, bem como o efeito dessa incorporação nas propriedades físico-químicas dos géis resultantes procedeu-se à análise morfológica da superfície das membranas por microscopia electrónica de varrimento (SEM).

Como se pode observar na imagem da Figura 12 relativa ao hidrogel de PVA obtido pela técnica de congelamento/descongelamento, a estrutura

é homogénea, organizada e porosa. Os poros apresentam dimensões de cerca de 2-4 μm , situando-se em zonas elevadas da estrutura. Os poros são gerados pelos cristais de gelo que fundem à temperatura ambiente após o processo de descongelamento [53].

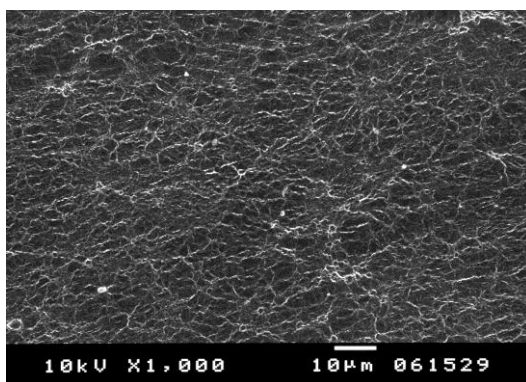


Figura 12: Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA.

Nas Figuras 13 e 14 podem observar-se as imagens de SEM dos hidrogéis de PVA-porfirina, com PVA-TPPBr₄(OH)₄ e PVA-TPPCL₄(OH)₄, respectivamente. Da análise morfológica da superfície dos géis contendo porfirinas podemos concluir que: a) não há separação de fases e b) a superfície é homogénea, isotrópica e sem características definidas. Esta caracterização mostra que há compatibilidade entre PVA e porfirinas e que o efeito destes macrociclos ocorre apenas no *bulk* da membrana, explicando assim os valores de Q. Mesmo assim, existem diferenças não negligenciáveis entre a superfície do PVA (Figura 12) e as das amostras contendo porfirinas (Figuras 13 e 14); o gel contendo PVA-TPPBr₄(OH)₄ apresenta uma superfície de maior rugosidade, enquanto o gel contendo PVA-TPPCL₄(OH)₄ apresenta um padrão bem definido, de menor rugosidade e de maior organização, comparativamente com o gel de PVA.

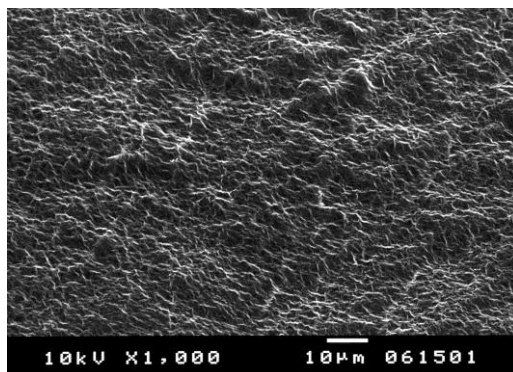


Figura 13: Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-TPPBr₄(OH)₄.

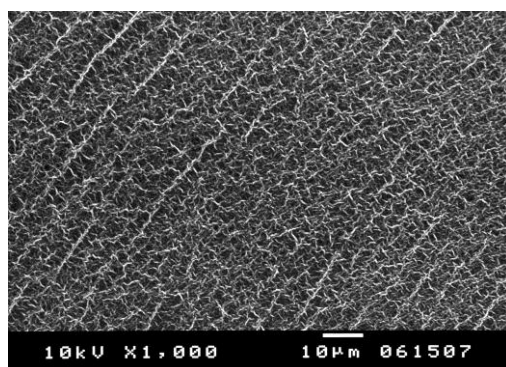


Figura 14: Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-TPPCL₄(OH)₄.

Relativamente aos hidrogéis de PVA-ibuprofeno e de PVA-ibuprofeno-TPPCL₄(OH)₄, como se pode observar nas Figuras 15 e 16, não há evidências de alteração significativa da morfologia da superfície da membrana, quando comparadas com as membranas sem ibuprofeno. Uma pequena mudança que pode ser registada é que a adição de ibuprofeno no gel contendo a porfirina torna a superfície mais plana e zonas de maior densidade de polímero ou aditivo (ibuprofeno e/ou porfirina), observável pela existência de zonas mais brilhantes.

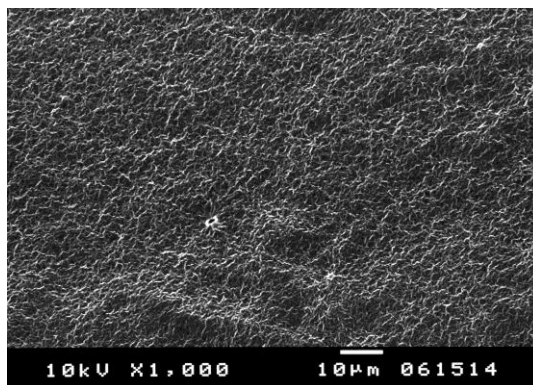


Figura 15: Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-ibuprofeno.

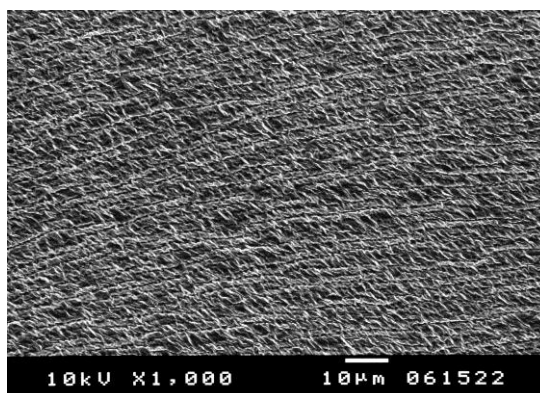


Figura 16: Imagem obtida por microscopia electrónica de varrimento do hidrogel de PVA-ibuprofeno-TPPCL₄(OH)₄.

3.1.3. Dessorção em DMSO:H₂O

Nas secções anteriores foi discutido o efeito da incorporação das porfirinas nos géis de PVA, bem como a sua natureza, tendencialmente física. De modo a concluir de que forma as porfirinas se encontram incorporadas na matriz do gel, procedeu-se ao estudo da cinética de

libertação desses macrociclos para o solvente inicialmente usado para a sua solubilização - misturas de DMSO:H₂O (5:100, v/v).

A Figura 17 apresenta as cinéticas de libertação de TPPBr₄(OH)₄ a partir de matrizes de PVA-TPPBr₄(OH)₄ com diferentes concentrações iniciais de TPPBr₄(OH)₄ no gel: 0,1 e 0,5 mg/mL.

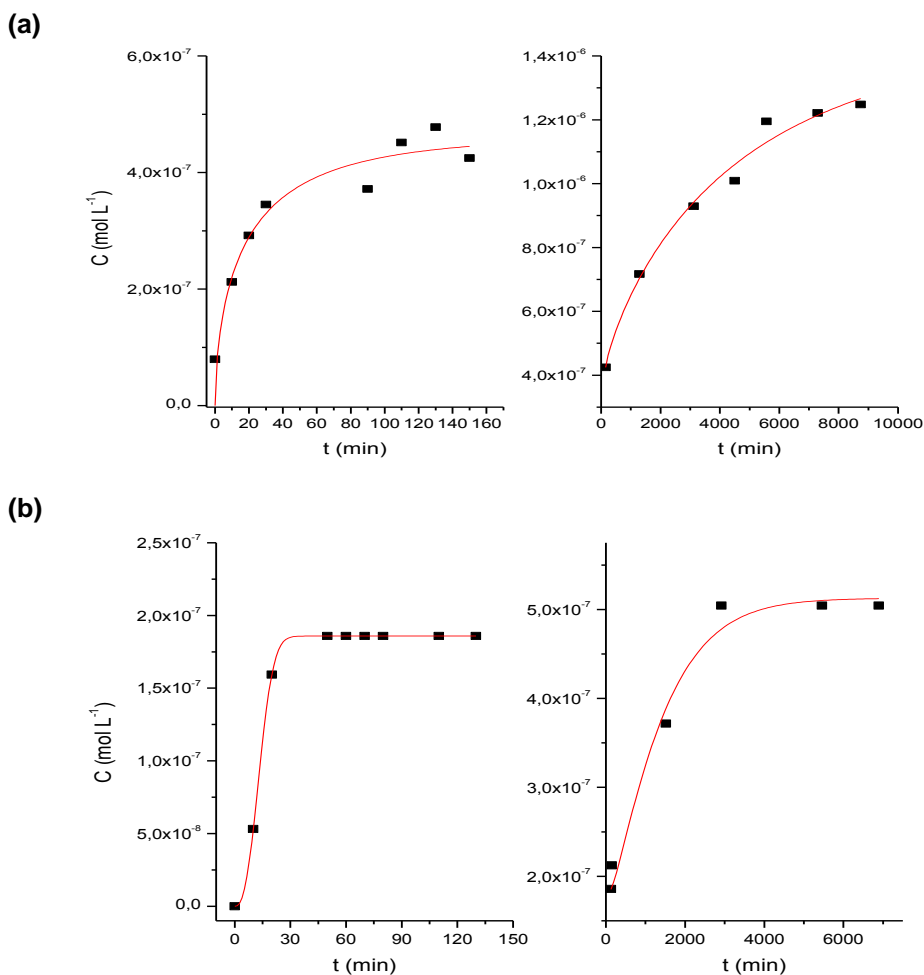


Figura 17: Cinética de libertação de TPPBr₄(OH)₄, de géis PVA-TPPBr₄(OH)₄ 0,1 mg/mL (a) e 0,5 mg/mL (b), em DMSO:H₂O (5:100), à temperatura de 20 °C. (As linhas correspondem ao ajuste dos dados experimentais à Equação 35 de acordo com os parâmetros descritos na Tabela 3. A separação dos dados experimentais em dois gráficos, para o mesmo sistema, visa uma melhor análise dos mesmos.)

A Figura 18, por sua vez, representa a cinética de libertação da porfirina clorada, $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$, a partir do hidrogel PVA- $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ (0,5 mg/mL). Todas as experiências decorreram a 20 °C.

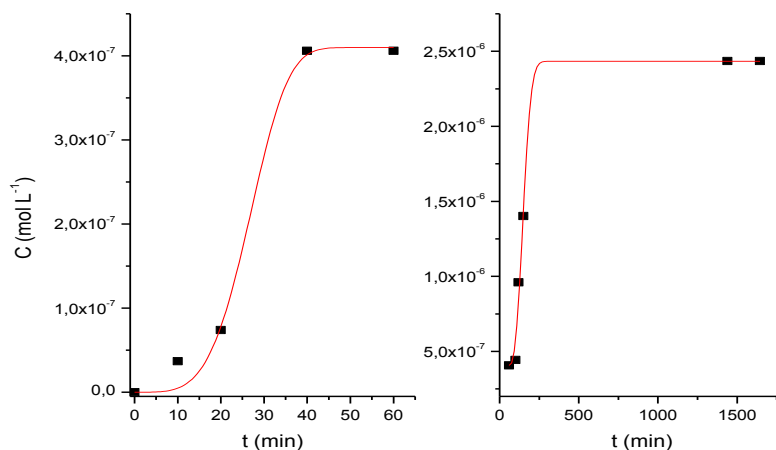


Figura 18: Cinética de libertação de $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$, de géis de PVA- $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$ 0,5 mg/mL, em DMSO:H₂O (5:100), à temperatura de 20 °C. (As figuras representam os resultados experimentais obtidos numa mesma experiência em tempos consecutivos. As linhas correspondem ao ajuste dos dados experimentais à Equação 35 de acordo com os parâmetros descritos na Tabela 3.)

Da análise de ambas as figuras (Figuras 17 e 18) podemos observar que o processo de libertação ocorre em dois passos distintos: um primeiro passo ocorre numa libertação na primeira hora, seguida de um intervalo de tempo em que não se observa qualquer libertação (até cerca de 2-2,5 h); a partir deste tempo tem lugar um segundo processo de libertação. A libertação rápida que ocorre inicialmente pode ser interpretada como sendo um processo devido à adsorção superficial das porfirinas; por outro lado, o segundo processo observado, mais lento, poderá corresponder, de facto, à difusão das porfirinas desde o interior do gel.

Para podermos analisar quantitativamente as cinéticas de libertação das porfirinas, procedeu-se ao ajuste dos dados experimentais à função de Weibull (Equação 14), que pode ser reescrita na forma

$$C_t = C_0 + C_\infty [1 - \exp(-k(t - t_0))^b] \quad (35)$$

Os parâmetros resultantes do ajuste da Equação 35 aos dados experimentais encontram-se apresentados na Tabela 3. Faz-se notar que devido ao número não elevado de pontos experimentais e a alguma dispersão, a análise quantitativa não será efectuada em detalhe, especialmente no que diz respeito à análise do mecanismo de libertação. Da análise dos referidos dados podemos concluir que numa primeira etapa ocorre a libertação de 20 a 35% da porfirina com elevadas constantes cinéticas, enquanto no segundo passo há uma diminuição de até duas ordens de grandeza na respectiva constante cinética. É de notar ainda que a constante cinética do $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ aumenta cerca de 50 vezes quando a concentração de porfirina incorporada aumenta 5 vezes, o que indica que o processo de libertação é claramente não-Fickiano tal como indicado pelos elevados valores de b . Verifica-se também que a diminuição dos valores de k , do primeiro para o segundo passo de libertação, para o gel contendo a maior concentração de $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$, é muito significativa quando comparado com os restantes géis.

Saliente-se ainda que a mudança de regime de libertação ocorre para tempos menores no sistema contendo $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$, sendo no sistema com $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ em menor quantidade o mais lento na mudança do mecanismo de dessorção. As quantidades libertadas no primeiro regime não parecem, contudo, ter relação com esta ordem. Note-se, ainda, que as quantidades assintóticas previstas para a libertação não se relacionam nos dois géis com $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ com a quantidade de porfirina inicialmente carregada.

Tabela 3: Parâmetros de ajuste dos dados experimentais da cinética de libertação de porfirinas de géis de PVA à função de Weibull (Equação 35).

	$C_0 / \mu\text{M}$	t_0 / h	$C_\infty / \mu\text{M}$	$k / (\text{h}^{-1})$	b	R^2
TPPBr ₄ (OH) ₄ ^a	0	0	0,5 (±0,1)	3 (±2)	0,6 (±0,4)	0,87
	0,42	2,5	1,2 (±0,3)	0,013 (±0,009)	0,8 (±0,2)	0,98
TPPBr ₄ (OH) ₄ ^b	0	0	0,18	150	2,5	1,00
	0,19	2,17	0,50 (±0,01)	0,042 (±0,006)	1,2	0,98
TPPCL ₄ (OH) ₄ ^b	0	0	0,41 (±0,01)	2,1 (±0,3)	4 (±1)	0,99
	0,41	1,0	2,44 (±0,07)	0,58 (±0,04)	2,6 (±0,6)	0,99

^a Concentração de porfirina no gel de 0,1 mg/mL

^b Concentração de porfirina no gel de 0,5 mg/mL.

Para que se possa ter uma análise mais detalhada do processo de libertação das porfirinas a partir das matrizes poliméricas, efectuou-se um estudo da quantidade de porfirina desorvida através da quantificação do coeficiente de partição, em condições de equilíbrio. Pelas razões apontadas anteriormente, considerou-se que a concentração da porfirina em solução predominantemente aquosa, é aquela que corresponde ao último ponto experimental expresso nas Figuras 17 e 18, respectivamente 1,2 μM , 0,50 μM e 2,44 μM , para concentrações iniciais de porfirina no gel de TPPBr₄(OH)₄ - 0,1 mg/mL, TPPBr₄(OH)₄ - 0,5 mg/mL e TPPCL₄(OH)₄ - 0,5 mg/mL, respectivamente. Sendo o coeficiente de partição, K , definido como a razão entre a quantidade de substância de porfirina no polímero, n_f^P , e a da solução, n_f^S (Tabela 4), em condições de equilíbrio, podemos concluir que no caso da TPPCL₄(OH)₄ a situação de equilíbrio é atingida em condições equimolares em ambas as fases. No entanto, para a menor concentração inicial do TPPBr₄(OH)₄, o processo de libertação é dificultado, enquanto, no caso da mesma porfirina, embora com maior concentração de incorporação no gel, há uma maior quantidade a ser libertada para a fase

“aquosa”; esta mostra, ainda, que a solubilidade do $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ na fase “aquosa” é maior do que a porfirina $\text{TPP}\text{Cl}_4(\text{OH})_4$.

Tabela 4: Quantidade de porfirina inicial (n_i^P) e final (n_f^P) no polímero resultante da dessorção em $\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ e coeficiente de partição (K).

Hidrogel	n_i^P/mol	n_f^P/mol	$K=n_i^P/n_f^S$
PVA- $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ (0,1 mg/mL)	$1,01 \times 10^{-8}$	$9,56 \times 10^{-9}$	17,7
PVA- $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ (0,5 mg/mL)	$5,03 \times 10^{-8}$	$3,72 \times 10^{-9}$	0,08
PVA- $\text{TPP}\text{Cl}_4(\text{OH})_4$ (0,5 mg/mL)	$6,16 \times 10^{-8}$	$3,30 \times 10^{-8}$	1,2

O valor de K para o gel contendo a maior concentração de $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$ ajuda-nos a compreender o elevado valor de constante de velocidade; na verdade, embora a concentração inicial seja elevada, a concentração final no polímero é inferior à verificada para o gel de menor concentração de porfirina. Uma possível justificação para esta observação é que com uma maior concentração de porfirina os poros da matriz aumentam facilitando o processo de dessorção.

Foram também efectuados estudos similares para a libertação de porfirinas em água, não se tendo verificado qualquer dessorção no intervalo temporal em que ocorreu a experiência, no mesmo limite do espectro UV.

3.2. Libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA

Nesta secção será analisada a libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA sintetizados, apresentando os respectivos perfis (baseados na concentração de ibuprofeno obtida por espectroscopia de UV-vis) que foram posteriormente sujeitos a modelação (com *software*

desenvolvido para estudar modelos matemáticos aplicados à libertação de fármacos).

3.2.1. Apresentação dos perfis de libertação

A quantificação da libertação de ibuprofeno de géis baseados em PVA foi efectuada através de espectroscopia de UV-vis. A Figura 19 apresenta um espectro de absorção típico de uma solução aquosa de ibuprofeno, onde se observa uma banda de absorção, com um máximo de absorvância a um comprimento de onda 220 nm.

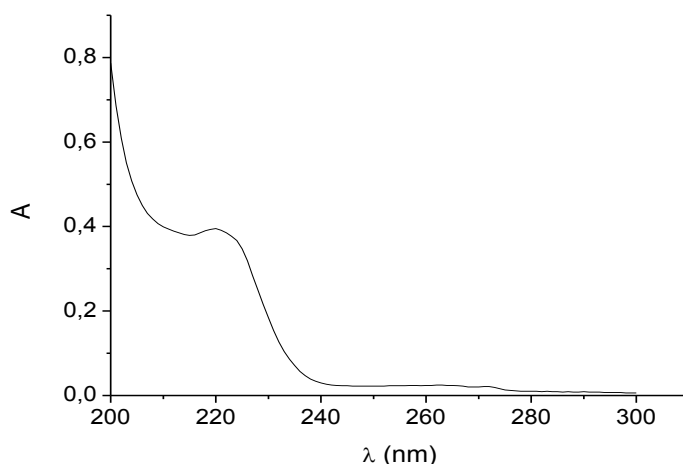


Figura 19: Espectro de absorção duma solução aquosa de ibuprofeno $5,14 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹.

A Figura 20 apresenta os perfis de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-ibuprofeno-TPPBr₄(OH)₄ e PVA-ibuprofeno-TPPCL₄(OH)₄ em água a 20 °C, nas várias concentrações de fármaco (0,001 g, 0,002 g e 0,01 g) em cada hidrogel preparado. Os dados experimentais apresentados correspondem, em todos os estudos

efectuados, a uma média de três medidas independentes da libertação de ibuprofeno nas mesmas condições experimentais.

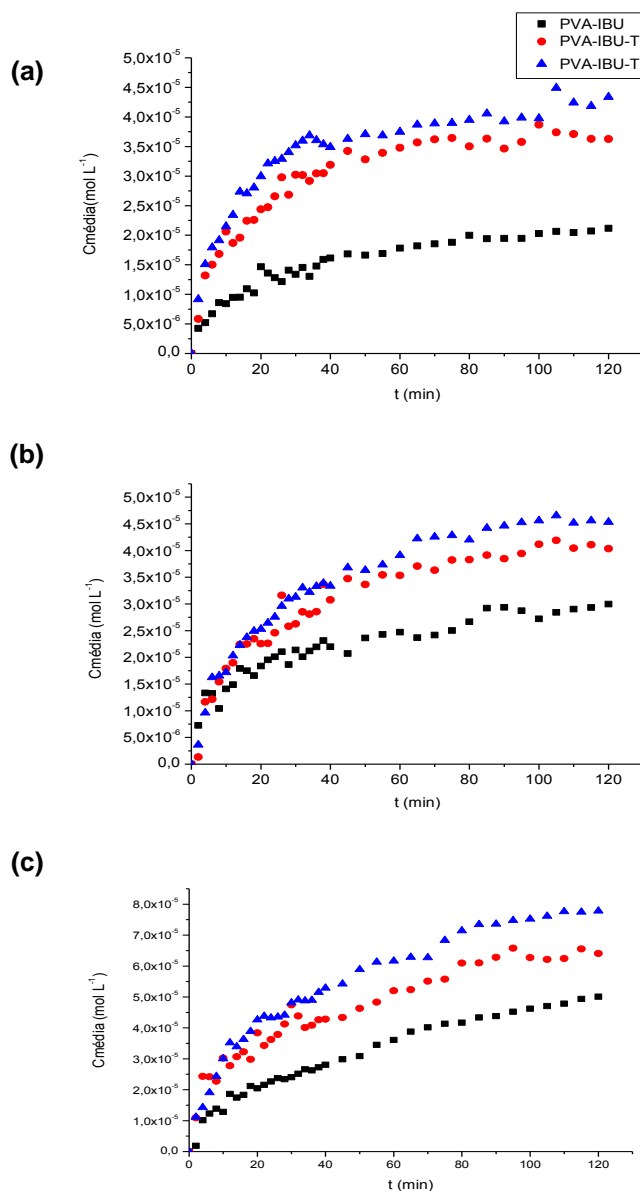


Figura 20: Perfil de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-ibuprofeno-TPPBr₄(OH)₄ e PVA-ibuprofeno-TPPCl₄(OH)₄ em água, à temperatura de 20 °C, com massa de ibuprofeno 0,001 g (a), 0,002 g (b) e 0,01 g (c).

Analisando a Figura 20, verifica-se um comportamento geral idêntico da concentração de ibuprofeno libertado em função do tempo, independentemente da presença de porfirina nos hidrogéis. No entanto, há diferenças no que diz respeito aos valores nominais; a quantidade de fármaco libertada é sistematicamente menor nos hidrogéis de PVA-ibuprofeno, aumentando nos hidrogéis de PVA-ibuprofeno-TPPCL₄(OH)₄. Comparando o efeito da massa inicial do fármaco carregado nos géis na concentração final de fármaco dessorvido, nas três diferentes amostras, verifica-se que em (a) e (b) os valores são semelhantes, embora com ligeiro aumento em (b), mas em (c) a concentração de ibuprofeno é claramente superior. De facto, verifica-se que a libertação do ibuprofeno é menor no PVA do que nos géis compósitos, o que pode ser justificado por uma maior fracção do volume livre da água no gel, nos últimos, de acordo com a análise do grau de intumescência.

No caso do PVA, a libertação máxima de ibuprofeno parece ser independente da quantidade inicialmente inserida na matriz polimérica, o que poderá ser justificado pela ocorrência de interacções, por pontes de hidrogénio, entre o fármaco e a estrutura polimérica, deixando apenas uma pequena fracção de ibuprofeno livre para difundir.

Em géis contendo porfirinas, as interacções de PVA-ibuprofeno diminuem pelo efeito de distanciamento das cadeias de PVA quer pelo aumento de canais proporcionados pelas porfirinas, aumentando não só a quantidade máxima de ibuprofeno libertada, mas tornando essa dependente da concentração inicial.

Foram também efectuados estudos semelhantes à temperatura de 37 °C. Na Figura 21 está apresentado o perfil de libertação de ibuprofeno com massa 0,01 g para água, a esta temperatura. A sua observação revela que, a 37 °C, os valores da concentração de ibuprofeno libertado são idênticos, independentemente da presença de porfirinas nas matrizes poliméricas.

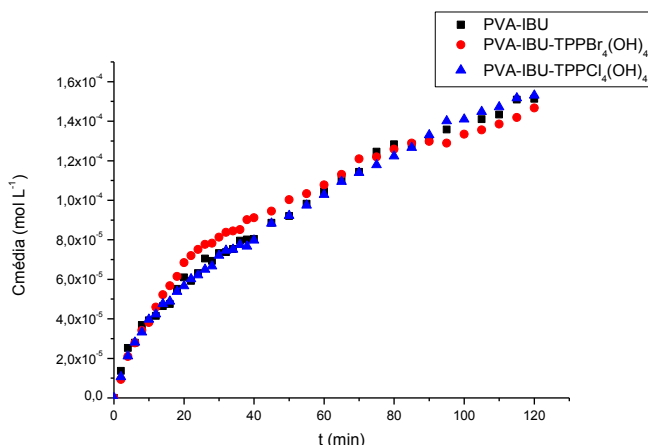


Figura 21: Perfil de liberação de ibuprofeno ($m=0,01$ g) de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-TPPBr₄(OH)₄-ibuprofeno e PVA-TPPCL₄(OH)₄-ibuprofeno, em água, à temperatura de 37 °C.

Comparando as Figuras 20 e 21, para uma massa de ibuprofeno carregado de 0,01 g, verifica-se uma liberação superior a 37 °C, com concentração máxima de cerca $1,4 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, o dobro da máxima quantidade libertada a 20 °C. Com o aumento da temperatura, a liberação de ibuprofeno tende a aumentar não sendo possível discriminar qualquer efeito da presença de porfirinas; tal pode ficar a dever-se ao aumento da mobilidade das cadeias poliméricas, facilitando a liberação de ibuprofeno. Por outro lado, é de esperar que o efeito da temperatura seja mais significativo nos géis com menor distanciamento entre o esqueleto polimérico, o que de facto acontece, sendo o processo mais dependente da temperatura aquele que ocorre nos géis de PVA, sem porfirinas.

A Figura 22 apresenta o efeito da tamponização a pH 7,4, utilizando uma solução de PBS, na cinética de liberação de ibuprofeno de matrizes poliméricas de PVA-ibuprofeno, PVA-TPPBr₄(OH)₄-ibuprofeno e PVA-TPPCL₄(OH)₄-ibuprofeno, à temperatura fisiológica de 37 °C.

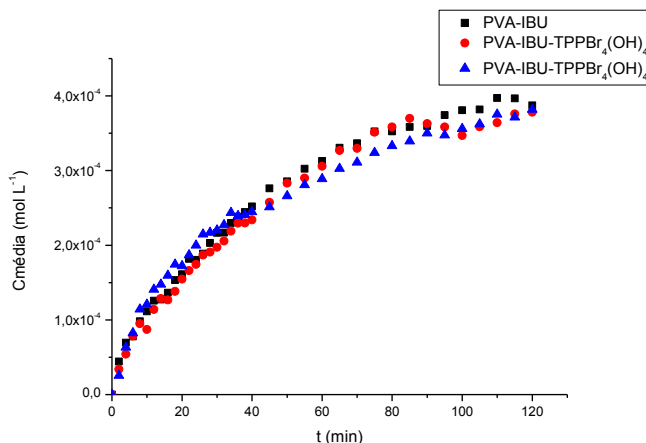


Figura 22: Perfil de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA-ibuprofeno, PVA-TPPBr₄(OH)₄-ibuprofeno e PVA-TPPCL₄(OH)₄-ibuprofeno com 0,01 g de fármaco, para uma solução de PBS pH 7,4 a 37 °C.

Através da análise da Figura 22, verifica-se que, tal como na Figura 21, há semelhanças nos valores de concentração de ibuprofeno independentemente da presença de porfirinas nos géis. Este efeito é semelhante ao do aumento da temperatura e, portanto, deverá ser justificado por isso. No entanto, nos sistemas a pH controlado, a quantidade máxima libertada de ibuprofeno é superior à que ocorre sem ajuste de pH (vide Figura 21). Na solução de PBS os valores de concentração são superiores (na ordem dos $3,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) aos da concentração de ibuprofeno em água, à mesma temperatura ($1,4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$). Assim, o meio fisiológico (PBS pH 7,4 a 37 °C) apresenta condições mais favoráveis à libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA. Uma possível justificação pode estar relacionada com o aumento da força iónica.

3.2.2. Modelação dos perfis de libertação de ibuprofeno

Os perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis baseados em PVA foram sujeitos a modelação com *software* baseado em Octave, desenvolvido para o estudo de modelos matemáticos aplicados a casos de dissolução/libertação de fármacos, com possibilidade de testar até duas funções simultâneas a um perfil de libertação. A Tabela 5 resume as cinco funções testadas em todos os perfis de libertação experimental – cinéticas de ordem zero e primeira ordem, Weibull, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. O formalismo com que se apresenta as funções na Tabela 5 difere do apresentado na secção 1.5 por ser aquele com que surge no programa de ajuste.

Tabela 5: Modelos de libertação de fármaco usados no ajuste aos dados experimentais de concentração de ibuprofeno libertado em função do tempo [15].

Ordem zero	$a_1 t$	Constante de velocidade de libertação
Primeira ordem	$a_1(1 - \exp(-a_2 t))$	Balanço de massa de primeira ordem
Weibull	$a_1(1 - \exp(-a_2 t)^{a_3})$	Função de distribuição de meia-vida
Higuchi	$a_1 t^{0.5}$	Mecanismo de difusão Fickiano
Korsmeyer-Peppas	$a_1 t^{a_2}$	Mecanismos baseados em difusão

3.2.2.1. Libertação a partir do gel de PVA

Nesta subsecção serão descritos e analisados os ajustes dos sistemas de libertação a partir dos hidrogéis de PVA-ibuprofeno nas várias condições experimentais (água – 20 °C e 37 °C e com solução tamponizada a pH 7,4 a 37 °C).

Na Tabela 6 estão apresentados os valores resultantes da aplicação do *software* supracitado, nomeadamente os valores dos parâmetros (a_1 e, eventualmente, a_2 e a_3) das funções testadas e o respectivo coeficiente de correlação para cada par formulação/função dos hidrogéis PVA-ibuprofeno em água, a 20 °C.

Apesar de todas as cinco funções terem sido testadas em todos os hidrogéis sintetizados nas condições referidas anteriormente, apenas se terá em consideração a representação gráfica de alguns ajustes e essa selecção será fundamentada.

Em testes preliminares, verificou-se que os coeficientes de correlação (R^2) dos ajustes efectuados com a cinética de ordem zero são baixos, pelo que se considerou que este modelo claramente não é adequado para caracterizar os perfis de libertação do fármaco em causa (a observação directa da representação gráfica dos resultados mostra um comportamento não linear, portanto em desacordo com a cinética de ordem zero). Os resultados correspondentes serão, assim, omissos no que se segue.

A Figura 23 apresenta o ajuste das funções, considerando os parâmetros de ajuste descritos na Tabela 6 aos perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno em água, a 20 °C, com a cinética de primeira ordem.

Tabela 6: Parâmetros de modelação da libertação (hidrogéis PVA-IBU, água, a 20 °C).

Função	m (IBU)g	a_1	a_2	a_3	R^2
Primeira ordem	0,001	$(1,97 \pm 0,04) \times 10^{-5}$	$(4,6 \pm 0,3) \times 10^{-2}$	–	0,9550
	0,002	$(2,66 \pm 0,07) \times 10^{-5}$	$(6,1 \pm 0,6) \times 10^{-2}$	–	0,8843
	0,01	$(5,0 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	$(2,4 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	–	0,9709
Weibull	0,001	$(2,5 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	$(2,5 \pm 0,6) \times 10^{-2}$	$(5,9 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	0,9813
	0,002	$(4,7 \pm 1,6) \times 10^{-5}$	$(8,4 \pm 12,3) \times 10^{-3}$	$(4, \pm 0,7) \times 10^{-1}$	0,9664
	0,01	$(2,1 \pm 2,1) \times 10^{-4}$	$(8,2 \pm 19,4) \times 10^{-4}$	$(5,5 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	0,9912
Higuchi	0,001	$(2,22 \pm 0,05) \times 10^{-6}$	–	–	0,9402
	0,002	$(3,17 \pm 0,09) \times 10^{-6}$	–	–	0,9145
	0,01	$(4,61 \pm 0,03) \times 10^{-6}$	–	–	0,9913
Korsmeyer- Peppas	0,001	$(4,2 \pm 0,2) \times 10^{-6}$	$(3,4 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	–	0,9704
	0,002	$(7,7 \pm 0,4) \times 10^{-6}$	$(2,8 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	–	0,9655
	0,01	$(4,5 \pm 0,2) \times 10^{-6}$	$(5,1 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	–	0,9912

O parâmetro a_1 está expresso em mol L⁻¹ para as funções de primeira ordem e Weibull, em min^{-0,5} para a função Higuchi e em min^{-a₂} para a função Korsmeyer-Peppas. O parâmetro a_2 está expresso em min⁻¹ para a função Weibull. Os parâmetros a_2 para primeira ordem e Korsmeyer-Peppas e a_3 para Weibull são adimensionais.

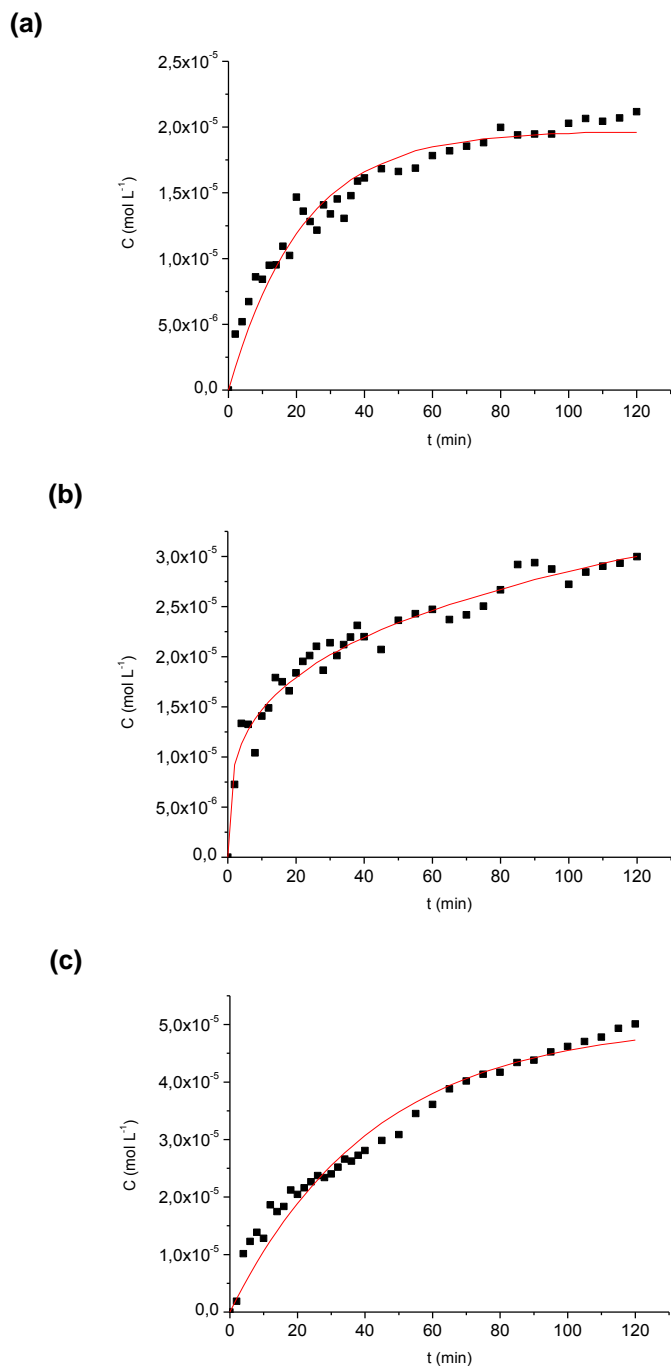


Figura 23: Perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno em água, a 20 °C; (a) 0,001 g de IBU, (b) 0,002 g de IBU, (c) 0,01 g de IBU e respectivos ajustes dos dados experimentais à Equação da cinética de primeira ordem.

Da análise dos resíduos resultantes do ajuste (vide Figura 23), pode inferir-se que a cinética de primeira ordem não é a função adequada para descrever a referida libertação, corroborando os relativamente baixos coeficientes de correlação - 0,9550, 0,8843 e 0,9709 para 0,001 g, 0,002 g e 0,01 g de fármaco, respectivamente. A função de ajuste apresenta, para tempos baixos e altos (zona de equilíbrio), desvios negativos aos valores experimentais, enquanto para tempos intermédios os desvios são positivos.

Na Figura 24 apresenta-se o ajuste relativo à libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA com maior massa de ibuprofeno (0,01 g), a 20 °C, com as funções Weibull, Higuchi e Korsmeyer-Peppas, respectivamente a), b) e c). Por simplicidade, apenas se apresenta os ajustes efectuados para um sistema de libertação.

A libertação de ibuprofeno destes hidrogéis de PVA sem porfirina, e nas condições referidas, tem como objectivo justificar a escolha da função que melhor caracteriza estes mecanismos de libertação. Da análise da Figura 24 verificamos que as respectivas funções são adequadas para modelar os resultados experimentais, pois todas apresentam elevados valores de coeficientes de correlação ($R^2 > 0,99$); de salientar ainda a concordância existente entre o expoente $a_2 = 0,51$ obtido através da Equação de Korsmeyer-Peppas e a Equação de Higuchi, dando clara indicação que estamos na presença dum mecanismo de libertação Fickiano.

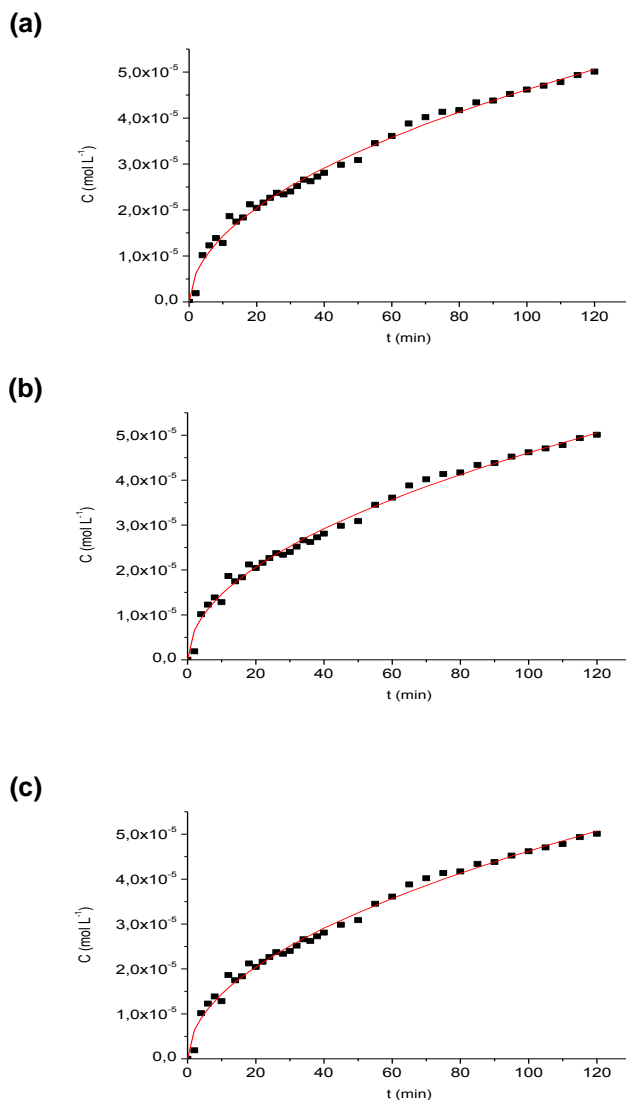


Figura 24: Ajuste nos perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno em água, a 20 °C (com 0,01 g de IBU), com a função (a) Weibull, (b) Higuchi e (c) Korsmeyer-Peppas.

A análise do parâmetro a_2 da função Korsmeyer-Peppas pode ser enriquecida através da Equação 29 da subsecção 1.5.5 pode ser reescrita na forma apresentada na Equação 36,

$$\frac{C_t}{C_\infty} = at^n \quad (36)$$

onde C_t/C_∞ é a fracção de fármaco libertado, a é uma constante que tem em conta as características estruturais e geométricas da forma de dosagem farmacêutica e n é o expoente de libertação - se for 0,5 o processo é Fickiano e se $n < 0,5$ é pseudo-Fickiano [38]. No primeiro caso, pode escrever-se a Equação 37 que traduz a proporcionalidade directa entre C_t/C_∞ e $t^{1/2}$

$$\frac{C_t}{C_\infty} = at^{1/2} \quad (37)$$

e

$$a = \frac{4\sqrt{D}}{\sqrt{\pi l}} \quad (38)$$

sendo D é o coeficiente de difusão e l a espessura; sendo a espessura dos géis de 0,5 cm, o valor de D para a matriz carregada com 0,01 g de IBU é $9,8 \times 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{min}$.

Com base nos parâmetros apresentados na Tabela 6 e na análise da representação gráfica do ajuste, verifica-se que o modelo Weibull é o que melhor caracteriza estes perfis de libertação (embora se verifique para as dosagens com 0,002 g e 0,01 g um erro elevado resultante da aplicação daquele modelo matemático). Note-se que este modelo faz uma previsão para a quantidade libertada assintoticamente (a_1) que é sempre superior à registada com a função de primeira ordem, como se pode verificar na Tabela 6; tal resulta num melhor ajuste da parte final da curva. A função de Higuchi apresenta-se pouco adequada para as duas doses menores de

fármaco, uma vez que apresenta valores baixos para o coeficiente de correlação (0,9402 para 0,001 g de ibuprofeno e 0,9145 para a formulação com 0,002 g de fármaco). O R^2 é amplamente corrigido na função de Korsmeyer-Peppas que é mais flexível, dado que tem dois parâmetros de modelação. Verifica-se ainda pela análise dos valores de a_2 relativos à Equação de Korsmeyer-Peppas que o mecanismo de libertação de ibuprofeno de géis de PVA carregados inicialmente com 0,001 g e 0,002 g de IBU pode ser considerado como pseudo-Fickiano.

A Tabela 7 apresenta os parâmetros de ajuste resultantes dos resultados experimentais (Figura 25) da modelação com a função Weibull da libertação de IBU de PVA-IBU a 37 °C, em água. Infere-se desta tabela uma maior quantidade libertada assintoticamente ($8,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), relativamente aos resultados registados para 20 °C ($2,1 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), com uma constante cinética semelhante, dentro do erro experimental ($5,1 \times 10^{-4}$ e $8,2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, respectivamente) e um coeficiente de forma (a_3) bastante semelhante. Na Tabela I dos Anexos constam todos os parâmetros das restantes funções testadas.

Tabela 7: Parâmetros de modelação com a função Weibull do hidrogel PVA-ibuprofeno (0,01g), em água, a 37 °C.

a_1 (mol L ⁻¹)	a_2 (min ⁻¹)	a_3	R^2
$(8,3 \pm 11,4) \times 10^{-4}$	$(5,1 \pm 14,7) \times 10^{-4}$	$(5,8 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	0,9927

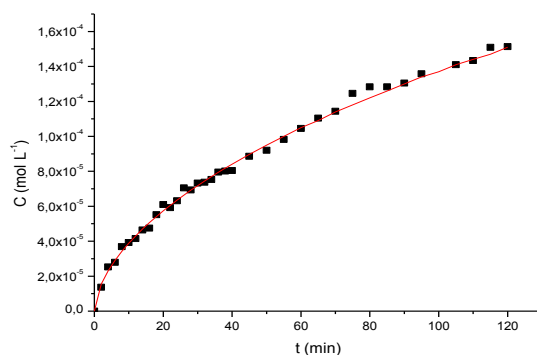


Figura 25: Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis com 0,01 g de ibuprofeno em água, a 37 °C, para o hidrogel PVA-IBU.

Na Tabela 8 estão apresentados os parâmetros de ajuste resultantes da modelação através da função Weibull à liberação do ibuprofeno desde o hidrogel PVA-ibuprofeno, a 37 °C, para uma solução tampão (pH 7,4) de PBS. De forma idêntica ao referido anteriormente, na Tabela I dos Anexos constam os parâmetros de todas as funções testadas. A liberação a esta temperatura, para a solução contendo o tampão PBS, apresenta-se bastante mais rápida ($a_2=1,7 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$) que para água ($a_2=5,1 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$), com um valor assintótico algo inferior mas da mesma ordem de grandeza ($10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$).

Na Figura 28 representa-se graficamente o perfil com os parâmetros descritos na Tabela 8, sendo um óptimo ajuste com $R^2=0,9967$.

Tabela 8: Parâmetros de modelação com a função Weibull do hidrogel PVA-ibuprofeno (0,01g), em PBS, a 37 °C.

a_1 (mol L ⁻¹)	a_2 (min ⁻¹)	a_3	R^2
$(4,9 \pm 0,2) \times 10^{-4}$	$(1,7 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(7,8 \pm 0,3) \times 10^{-1}$	0,9967

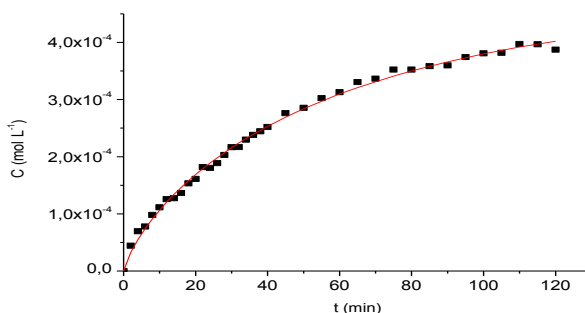


Figura 26: Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis com 0,01 g de ibuprofeno em PBS pH 7,4, a 37 °C, para o hidrogel PVA-IBU.

3.2.2.2. Liberação a partir do gel de PVA-TPPBr₄(OH)₄

Nos sistemas contendo porfirinas mantém-se a observação do modelo Weibull como o que melhor caracteriza os perfis de liberação, sendo, por isso, apenas apresentados os ajustes realizados com este modelo. Assim, a Tabela 9 inclui os parâmetros de modelação dessa função para os hidrogéis PVA-TPPBr₄(OH)₄-ibuprofeno, em água a 20 °C, sendo os restantes parâmetros dos modelos testados apresentados na Tabela II dos Anexos. A Figura 27 apresenta uma representação ilustrativa da aplicação do modelo aos dados experimentais de liberação de ibuprofeno.

Tabela 9: Parâmetros de modelação da função Weibull para a liberação de IBU dos hidrogéis de PVA-IBU-TPPBr₄(OH)₄ (água, a 20 °C).

m (IBU)/g	a_1 (mol L ⁻¹)	a_2 (min ⁻¹)	a_3	R^2
0,001	$(3,82 \pm 0,08) \times 10^{-5}$	$(5,5 \pm 0,4) \times 10^{-2}$	$(7,0 \pm 0,4) \times 10^{-1}$	0,9842
0,002	$(4,4 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	$(3,5 \pm 0,5) \times 10^{-2}$	$(7,0 \pm 0,6) \times 10^{-1}$	0,9764
0,01	$(2,8 \pm 5,4) \times 10^{-4}$	$(3,2 \pm 20,2) \times 10^{-4}$	$(4,0 \pm 0,8) \times 10^{-1}$	0,9730

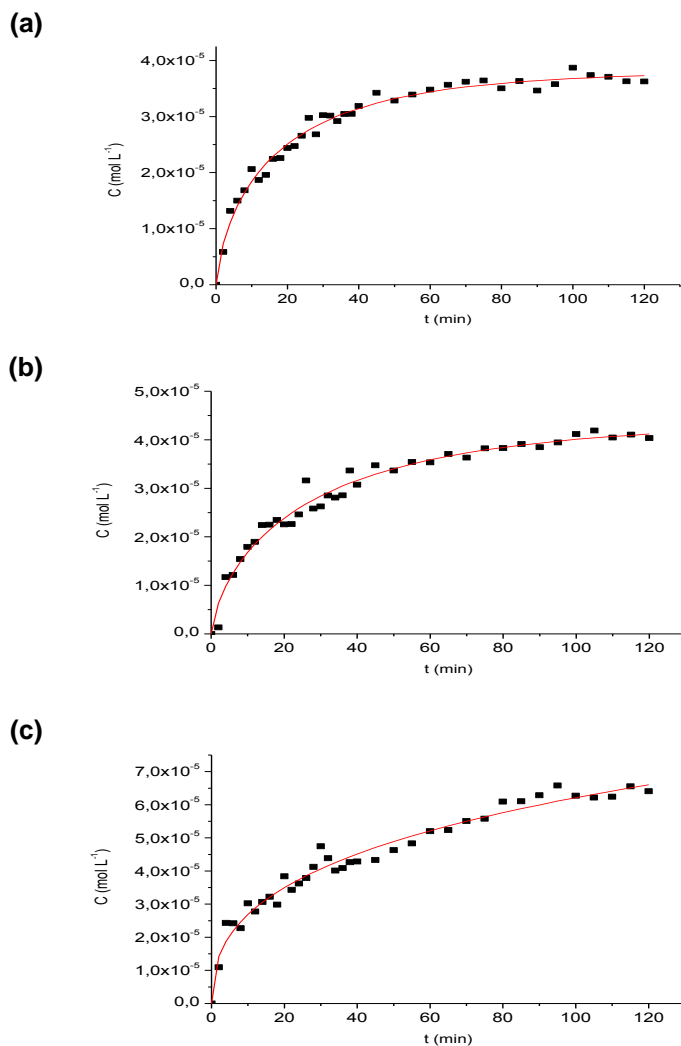


Figura 27: Ajuste com a função Weibull da libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno-TPPBr₄(OH)₄ em água, a 20°C, inicialmente carregados com (a) 0,001 g de IBU, (b) 0,002 g de IBU e (c) 0,01 g de IBU.

Duma forma geral podemos concluir que com o aumento da carga de IBU na matriz do gel ocorre um aumento de IBU libertado, acompanhado por uma diminuição na constante da velocidade de libertação.

A Tabela 10 apresenta os parâmetros de ajuste para a libertação a partir das mesmas matrizes poliméricas da Tabela 9, mas a 37 °C em água.

Os parâmetros das restantes funções testadas encontram-se nos Anexos - Tabela III.

Tabela 10: Parâmetros de modelação da função Weibull à libertação de IBU dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPBr₄(OH)₄ com m(IBU)=0,01g (água, 37 °C).

a_1 (mol L ⁻¹)	a_2 (min ⁻¹)	a_3	R^2
$(1,74 \pm 0,09) \times 10^{-4}$	$(1,7 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(7,3 \pm 0,3) \times 10^{-1}$	0,9958

Na Figura 30 surge o ajuste correspondente à Tabela 10.

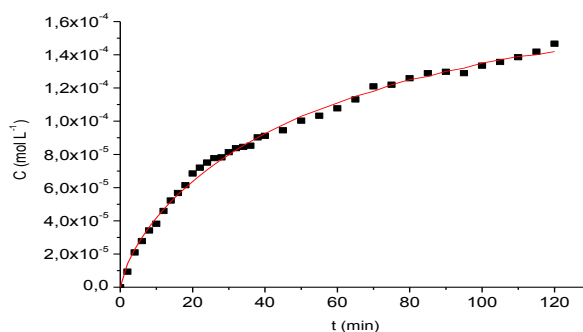


Figura 28: Ajuste com a função Weibull nos perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPBr₄(OH)₄ com 0,01 g de ibuprofeno em água, a 37 °C.

Comparando os parâmetros apresentados nas Tabelas 9 e 10 – mesmas matrizes poliméricas em água, a temperaturas diferentes – conclui-se que o valor assintótico é semelhante mas a libertação de fármaco é mais rápida a 37 °C pois a constante cinética é superior ($1,7 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$) comparativamente com 20 °C, cujo parâmetro a_2 é $3,2 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$.

Na Tabela 11 e Figura 29 temos a libertação correspondente em meio fisiológico (solução tamponizada com PBS a 37°C). Na Tabela III dos Anexos podem ser consultados os resultados de todos os ajustes efectuados para esta matriz polimérica. Neste meio, a libertação torna-se mais completa uma

vez que o valor assintótico é maior ($4,3 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) e mais rápida, com $a_2 = 2,1 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$.

Tabela 11: Parâmetros de modelação com a função Weibull dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPBr₄(OH)₄ com m(IBU)=0,01g (PBS, 37 °C).

$a_1 \text{ (mol L}^{-1}\text{)}$	$a_2 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	a_3	R^2
$(4,3 \pm 0,2) \times 10^{-4}$	$(2,1 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(9,0 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	0,9919

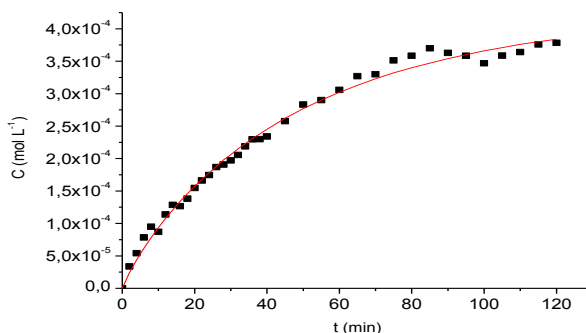


Figura 29: Ajuste com a função Weibull aos perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPBr₄(OH)₄ com 0,01 g de ibuprofeno em PBS pH 7,4, a 37 °C.

As constantes cinéticas são consideravelmente superiores com a porfirina logo a libertação é mais rápida do que sem esse macrociclo incorporado no gel, mas o valor assintótico, embora da mesma ordem de grandeza, é menor em todas as condições estudadas com a porfirina derivada de bromo. Em contrapartida, em meio fisiológico, os resultados são semelhantes aos obtidos na ausência da porfirina.

3.2.2.3. Liberação a partir do gel de PVA-TPPCL₄(OH)₄

Efectuou-se uma análise idêntica à subsecção anterior para os hidrogéis contendo a porfirina TPPCL₄(OH)₄.

As Tabelas 12 e 13 incluem os parâmetros de ajuste da função Weibull à liberação para os hidrogéis PVA-TPPCL₄(OH)₄-ibuprofeno, em água a 20 °C e a 37 °C, respectivamente. Nas Tabelas IV e V dos Anexos constam, respectivamente, os restantes parâmetros da modelação.

Tabela 12: Parâmetros de modelação com a função Weibull para os hidrogéis PVA-IBU-TPPCL₄(OH)₄ (água, a 20 °C).

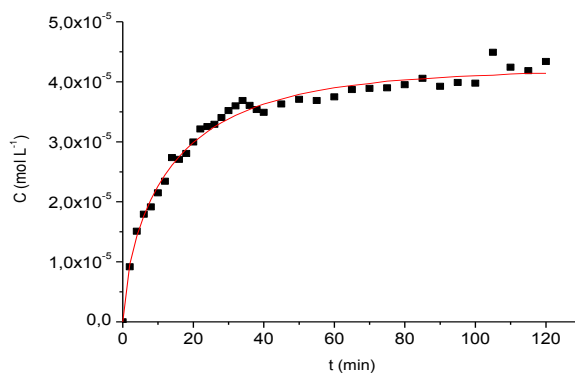
m (IBU)/g	a ₁ (mol L ⁻¹)	a ₂ (min ⁻¹)	a ₃	R ²
0,001	(4,21±0,07)×10 ⁻⁵	(6,8±0,4)×10 ⁻²	(6,8±0,4)×10 ⁻¹	0,9847
0,002	(5,0±0,2)×10 ⁻⁵	(3,2±0,3)×10 ⁻²	(7,1±0,3)×10 ⁻¹	0,9927
0,01	(1,1±0,1)×10 ⁻⁴	(1,2±0,4)×10 ⁻²	(5,8±0,4)×10 ⁻¹	0,9927

Tabela 13: Parâmetros de modelação com a função Weibull dos hidrogéis PVA + ibuprofeno + TPPCL₄(OH)₄ com m(IBU)=0,01g (água, 37 °C).

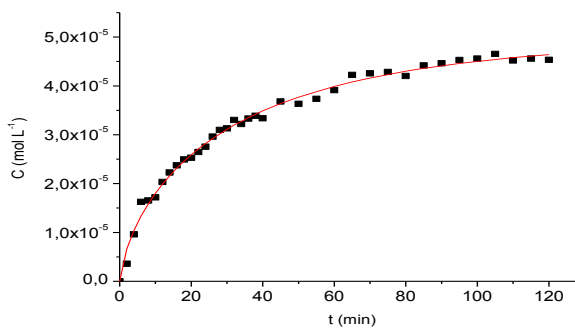
a ₁ (mol L ⁻¹)	a ₂ (min ⁻¹)	a ₃	R ²
(1,2±1,3)×10 ⁻³	(2,9±5,8)×10 ⁻⁴	(6,0±0,3)×10 ⁻¹	0,9983

As Figuras 30 e 31 correspondem aos ajustes das Tabelas 12 e 13, respectivamente.

(a)



(b)



(c)

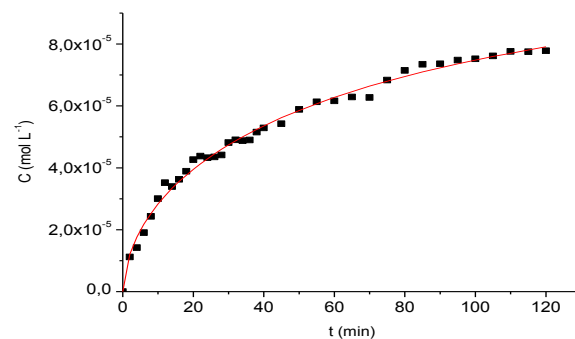


Figura 30: Ajuste com a função Weibull dos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-ibuprofeno-TPPCI₄(OH)₄ em água, a 20 °C; (a) 0,001 g de IBU, (b) 0,002 g de IBU, (c) 0,01 g de IBU.

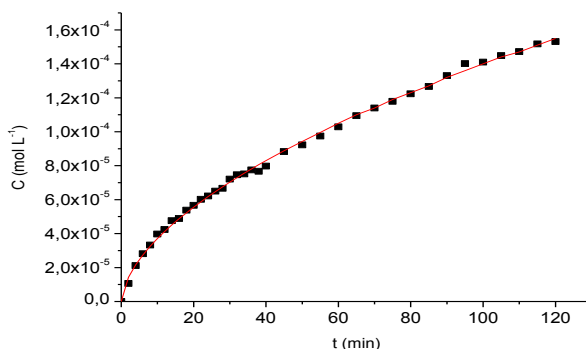


Figura 31: Ajuste com a função Weibull nos perfis de liberação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPCL₄(OH)₄ com 0,01 g de ibuprofeno em água, a 37 °C.

A liberação apresenta maior valor assintótico à temperatura mais elevada. No entanto, com o aumento da temperatura a cinética de liberação diminui de $1,2 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, a 20 °C, para $2,9 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ a 37 °C. Para a maior quantidade de fármaco no hidrogel, e para a temperatura mais elevada, a presença desta porfirina parece retardar a liberação em relação ao que sucede na ausência de porfirina e relativamente à porfirina anteriormente focada, dado que o parâmetro a_2 é inferior.

Na Tabela 14 e Figura 32 estão apresentados os parâmetros da modelação com a função Weibull da liberação dos hidrogéis a 37 °C, em tampão PBS pH 7,4, para o hidrogel PVA-ibuprofeno-TPPCL₄(OH)₄, podendo ser consultados os parâmetros de todas as funções testadas na Tabela V dos Anexos. Comparativamente com a água, à mesma temperatura, a liberação é mais rápida mas com valor assintótico uma ordem de grandeza menor. Nas condições idênticas de liberação da matriz polimérica sem porfirina e com a porfirina referida na subsecção anterior, verifica-se que não são significativas as diferenças dos parâmetros relativos ao valor assintótico e à constante cinética, tendo a mesma ordem de grandeza.

Tabela 14: Parâmetros de modelação com a função Weibull dos hidrogéis PVA+ibuprofeno+TPPCL₄(OH)₄ com m(IBU)=0,01g (PBS, 37 °C).

a_1 (mol L ⁻¹)	a_2 (min ⁻¹)	a_3	R^2
$(4,8 \pm 0,3) \times 10^{-4}$	$(1,5 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(6,7 \pm 0,3) \times 10^{-1}$	0,9959

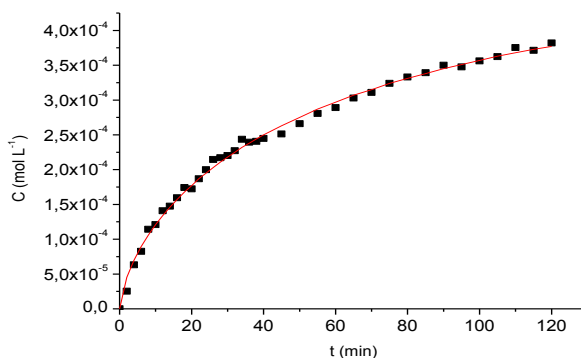


Figura 32: Ajuste com a função Weibull nos perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis PVA-IBU-TPPCL₄(OH)₄ com 0,01 g de ibuprofeno em PBS pH 7,4, a 37 °C.

Genericamente, a função Weibull é a que melhor caracteriza os perfis de libertação de ibuprofeno das matrizes poliméricas estudadas. A discussão baseia-se essencialmente na constante cinética (a_2) e no valor assintótico (a_1), que é, em todos os casos apresentados, superior ao valor máximo da concentração apresentado no gráfico. Por outro lado, o modelo de Korsmeyer-Peppas indica que os regimes são difusivos pois o parâmetro a_2 é próximo de 0,5 (nunca sendo superior).

4. Conclusões

Nos dias de hoje há um grande interesse no desenvolvimento de diferentes sistemas de libertação de fármacos devido à sua aplicabilidade com fins terapêuticos. Geralmente, um sistema de libertação com um fármaco numa estrutura polimérica é usado para otimizar as suas propriedades terapêuticas. Um dos polímeros mais utilizados é o PVA porque não é tóxico, não é cancerígeno, é biocompatível, biodegradável e apresenta propriedades físicas desejáveis.

O sistema PVA-porfirina-ibuprofeno mostra características importantes para aplicações farmacêuticas e, por isso, desejável na libertação do fármaco. Assim, neste trabalho foram estudados os perfis de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA contendo porfirinas por espectroscopia de ultravioleta-visível. No caso da libertação de porfirinas dos hidrogéis de PVA, concluiu-se que as porfirinas libertam em solventes orgânicos mas não em solventes aquosos.

A incorporação das porfirinas nos géis de PVA é tendencialmente física. Conduz a um ligeiro aumento do grau de intumescência, verificando-se, no entanto, uma diminuição quando o fármaco está presente. Por microscopia electrónica de varrimento (SEM), verificou-se que o hidrogel de PVA apresenta estrutura homogénea, organizada e porosa. Com porfirinas concluiu-se que não há separação de fases e que a superfície é também homogénea mas sem características definidas. Relativamente aos hidrogéis de PVA-ibuprofeno e de PVA-ibuprofeno-TPPCL₄(OH)₄, não há evidências de alteração significativa da morfologia da superfície da membrana, quando comparadas com as membranas sem ibuprofeno.

Procedeu-se ao ajuste dos dados experimentais à função de Weibull, para podermos analisar quantitativamente as cinéticas de libertação das porfirinas em DMSO:H₂O. Este mecanismo decorre em duas

etapas, uma libertação rápida no início e uma posterior diminuição da velocidade. A mudança de regime de libertação ocorre primeiramente no sistema contendo a porfirina $\text{TPPCl}_4(\text{OH})_4$, seguido do com $\text{TPPBr}_4(\text{OH})_4$.

Os perfis de libertação de ibuprofeno dos hidrogéis baseados em PVA foram estudados através dos modelos matemáticos cinéticas de ordem zero e de primeira ordem, Weibull, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. Concluiu-se que o meio de libertação, a temperatura e as variações introduzidas na formulação provocaram alterações variadas na libertação de ibuprofeno, embora a forma geral desse perfil seja idêntica em praticamente todos os sistemas e bem descrita por uma função do tipo Weibull ou Korsmeyer-Peppas, embora com ajustes de qualidade geralmente inferior para esta última.

Verificou-se que a libertação é mais rápida a temperatura mais elevada e que a presença das porfirinas parece acelerar a libertação, mas o valor assintótico é menor. Verificou-se, ainda, que a libertação é mais eficaz aquando da tamponização do sistema uma vez que é mais rápida neste meio de libertação. Assim, o meio fisiológico (PBS pH 7,4 a 37 °C) apresenta condições mais favoráveis à libertação de ibuprofeno dos hidrogéis de PVA.

Os resultados obtidos mostram consistência e podem providenciar informação experimental útil na importância das condições de libertação de ibuprofeno de hidrogéis de PVA contendo porfirinas. Além disso, mostram que é possível controlar a libertação de ibuprofeno, que, juntamente com as boas propriedades mecânicas apresentadas por estes géis, são resultados promissores para o avanço do desenvolvimento de mais matrizes poliméricas de PVA (por exemplo, com diferentes misturas de solventes não-tóxicos para solubilizar as porfirinas e/ou com massas mais elevadas de ibuprofeno) para aplicações biomédicas e farmacêuticas.

5. Bibliografia

[1] J.S.S. Melo, M.J. Moreno, H.D. Burrows, M.H. Gil, Química de Polímeros, Imprensa da Universidade, Coimbra, 2004.

[2] C.S. Satish, K.P. Satish, H.G. Shivakumar, Hydrogels as controlled drug delivery systems: synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Ind. J. Pharm. Sci.*, **68**, 2006, 133–140.

[3] N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, Hydrogels in pharmaceutical formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 2000, 27-46.

[4] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pva.png>, dia 9 de Agosto de 2010.

[5] C. Hassan, N. Peppas, Structure and Applications of Poly (vinyl Alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freeze/Thawing Methods, *Adv. Polymer Science*, **153**, 2000, 37-65.

[6] S.J Kim, K.J. Lee, I.Y. Kim, Y.M. Lee, S.I. Kim, Swelling Kinetics of Modified Poly (Vinyl Alcohol) Hydrogels, *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 2003, 3310-3313.

[7] J.K. Li, N. Wang, X.S. Wu, Poly(vinyl alcohol) nanoparticles prepared by freeze-thawing process for protein/peptide drug delivery, *J. Control. Release*, **56**, 1998, 117-126.

[8] C.C. DeMerlis, D.R. Sconeker, Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA), *Food Chem. Toxicol.*, **41**, 2003, 319-326.

[9] L.R. Milgrom, *The Colours of Life*, Oxford University Press, Oxford-New York-Tokyo, 1997.

[10] S.M. Mihaila, *Porphyrinic compounds' stabilization using PVA* [Dissertação], Coimbra, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Coimbra, Portugal, 2007.

[11]<http://chsfpc5.chem.ncsu.edu/~franzen/CH795Z/ps/2002/lecture/aromatics/aromatics.html>, *dia 30 de Agosto de 2010*.

[12] Osswald, Walter, *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia, 4ª edição, Porto Editora, Porto, 2001.

[13] H.E.P.P.J. Almeida, *Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno* [Dissertação], Porto, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Portugal, 2009.

[14] L. Marques, *Ibuprofeno: Um fármaco com Sucesso*, Departamento e Centro de Química da Universidade de Évora, http://www.videos.uevora.pt/quimica_para_todos/qpt_ibuprofeno.pdf, *dia 19 de Julho de 2009*.

[15] F.O. Costa, J.J.S. Sousa, A.A.C.C. Pais, S.J. Formosinho, *Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets*, *J. Control. Release*, **89**, 2003, 199–212.

[16] P. Costa, J.M.S. Lobo, *Modeling and comparison of dissolution profiles*. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**, 2001, 123–133.

- [17] A. Sood, R. Panchagnula, Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems, *STP Pharm. Sci.*, **9**, 1999, 157–168.
- [18] D.R. Lu, K. Abu-Izza, F. Mao, Nonlinear data fitting for controlled release devices: an integrated computer program, *Int. J. Pharm.*, **129**, 1996, 243–251.
- [19] T. Koizumi, G.C. Ritthidej, T. Phaechamud, Mechanistic modeling of drug release from chitosan coated tablets, *J. Control. Release*, **70**, 2001, 277–284.
- [20] G.V.M.M. Babu, C.D.S. Prasad, K.H. Sankar, C.P.S. Narayan, K.V.R. Murthy, Evaluation of gum karaya as a carrier in the design of oral controlled-released hydrophilic matrix systems, *Acta Pharm.*, **51**, 2001, 273–287.
- [21] X.Y. Su, R. Al-Kassas, A.L.W. Po, Statistical modeling of ibuprofen release from spherical lipophilic matrices, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **40**, 1994, 73–76.
- [22] M. Gibaldi, S. Feldman, Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations - theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1967, 1238–1242.
- [23] J.G. Wagner, Interpretation of percent dissolved–time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1969, 1253–1257.
- [24] F. Langenbucher, Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 1972, 979–981.
-

- [25] J.A. Goldsmith, N. Randall, S.D. Ross, On methods of expressing dissolution rate data. *J. Pharm. Pharm.*, **30**, 1978, 347–349.
- [26] P. Romero, J.B. Costa, X. Castel-Maroteaux, D. Chulia, Statistical optimization of a controlled release formulation obtained by a double compression process: application of a hadamard matrix and a factorial design. In: J.I. Wells, M.H. Rubinstein (Eds.). *Pharmaceutical Technology, Controlled Drug Release*, Vol. 2. Ellis Harwood, New York, 1991.
- [27] G.K. Vudathala, J.A. Rogers, Dissolution of fludrocortisone from phospholipid coprecipitates. *J. Pharm. Sci.*, **82**, 1992, 282–286.
- [28] Pedersen, J.W. Myrick, Versatile kinetic approach to analysis of dissolution data. *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1978, 1450–1455.
- [29] F.N. Christensen, F.Y. Hansen, H. Bechgaard, Physical interpretation of parameters in the Rosin–Rammler–Sperling–Weibull distribution for drug release from controlled release dosage forms. *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 1980, 580–582.
- [30] T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.*, **50**, 1961, 874–875.
- [31] T. Higuchi, Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1963, 1145–1149.
- [32] W.I. Higuchi, Analysis of data on the medicament release from ointments. *J. Pharm. Sci.*, **51**, 1962, 802–804.
-

[33] H. Leuenberger, L. Holman, M. Usteri, S. Winzap, Percolation theory, fractal geometry and dosage form. *Pharm. Acta Helv.*, **64**, 1989, 34–39.

[34] J.E. Hastedt, J.L. Wright, Diffusion in porous materials above the percolation threshold. *Pharm. Res.*, **7**, 1990, 893–901.

[35] J.D. Bonny, H. Leuenberger, Matrix type controlled release systems. I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics. *Pharm. Acta Helv.*, **66**, 1991, 160–164.

[36] D. Stauffer, A. Aharony, Introduction To Percolation Theory, Revised 2nd Edition, Taylor and Francis, London, Washington, 1994.

[37] R.W. Korsmeyer, R. Gurny, E.M. Doelker, P. Buri, N.A. Peppas, Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, **15**, 1983, 25–35.

[38] J. Crank, The Mathematics of Diffusion, 2nd Edition, Oxford University Press Inc, New York, 1975.

[39] N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 1985, 110–111.

[40] R.S. Harland, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, P. Colombo, N.A. Peppas, Drug–polymer matrix swelling and dissolution. *Pharm. Res.*, **5**, 1988, 488–494.

- [41] J.L. Ford, K. Mitchell, P. Rowe, D.J. Armstrong, P.N.C. Elliott, C. Rostron, J.E. Hogan, Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: effect of temperature. *Int. J. Pharm.*, **71**, 1991, 95–104.
- [42] H. Kim, R. Fassihi, Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. *J. Pharm. Sci.*, **86**, 1997, 323–328.
- [43] S.K. El-Arini, H. Leuenberger, Dissolution properties of praziquantel–PVP systems. *Pharm. Acta Helv.*, **73**, 1998, 89–94.
- [44] V. Pillay, R. Fassihi, In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. *J. Control. Release*, **59**, 1999, 29–242.
- [45] S.Y. Lin, J.C. Yang, In vitro dissolution behaviour of some sustained-release theophylline dosage forms. *Pharm. Acta Helv.*, **64**, 1989, 236–240.
- [46] M.E. Sangalli, P. Giunchedi, L. Maggi, U. Conte, A. Gazzaniga, Inert monolithic device with a central hole for constant drug release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **40**, 1994, 370–373.
- [47] S.J Kim, K.J. Lee, I.Y. Kim, Y.M. Lee, S.I. Kim, Swelling Kinetics of Modified Poly (Vinyl Alcohol) Hydrogels, *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 2003, 3310-3313.
-

[48] J.P. Baker, D.R. Stephens, H.W. Blanch, J.M. Prausnitz, Swelling equilibria for acrylamide-based polyampholyte hydrogels. *Macromolecules*, **25**, 1992, 1955-1958.

[49] <http://www.dbio.uevora.pt/jaraujo/biocel/metecnicas.htm>, *dia 21 de Agosto de 2010*.

[50] A. Papancea, A.J.M. Valente, S. Patachia, M.G. Miguel, B. Lindman, *Langmuir* 2008, **24**, 273–279.

[51] A.J.M. Valente, A.J.F.N. Sobral, A. Jiménez, S. Patachia, A.R.C.B. Oliveira, V.M.M. Lobo, *Eur. Polym J.* 2006, **42**, 2059–2068.

[52] A. Papancea, A.J.M. Valente, S. Patachia, *J. Appl. Polym. Sci.* 2010, **118**, 1567-1573.

[53] S. Patachia, A.J.M. Valente, A. Papancea, V.M.M. Lobo, *Poly(Vinyl Alcohol) [PVA]-Based Polymer Membranes*, Nova Science, New York, 2009.

6. Anexos

Tabela I: Parâmetros de modelação dos hidrogéis PVA-IBU com $m(\text{IBU})=0,01\text{g}$, a $37\text{ }^\circ\text{C}$.

Função	Meio de libertação	a_1	a_2	a_3	R^2
Primeira ordem	Água	$(1,54\pm 0,05)\times 10^{-4}$	$(2,1\pm 0,1)\times 10^{-2}$	–	0,9799
	PBS	$(4,10\pm 0,06)\times 10^{-4}$	$(2,52\pm 0,09)\times 10^{-2}$	–	0,9937
Weibull	Água	$(8,3\pm 11,4)\times 10^{-4}$	$(5,1\pm 14,7)\times 10^{-4}$	$(5,8\pm 0,5)\times 10^{-1}$	0,9927
	PBS	$(4,9\pm 0,2)\times 10^{-4}$	$(1,7\pm 0,2)\times 10^{-2}$	$(7,8\pm 0,3)\times 10^{-1}$	0,9967
Higuchi	Água	$(1,35\pm 0,01)\times 10^{-5}$	–	–	0,9920
	PBS	$(3,84\pm 0,03)\times 10^{-5}$	–	–	0,9884
Korsmeyer-Peppas	Água	$(1,13\pm 0,05)\times 10^{-5}$	$(5,4\pm 0,1)\times 10^{-1}$	–	0,9925
	PBS	$(3,8\pm 0,2)\times 10^{-5}$	$(5,0\pm 0,1)\times 10^{-1}$	–	0,9882

O parâmetro a_1 está expresso em mol L^{-1} para as funções de primeira ordem e Weibull, em $\text{min}^{-0,5}$ para a função Higuchi e em min^{-a_2} para a função Korsmeyer-Peppas. O parâmetro a_2 está expresso em min^{-1} para a função de primeira ordem e Weibull. Os parâmetros a_3 para Weibull e a_2 para Korsmeyer-Peppas são adimensionais.

Tabela II: Parâmetros de modelação (hidrogéis PVA-IBU-TPPBr₄(OH)₄, água, a 20 °C).

Função	m (IBU)/g	a ₁	a ₂	a ₃	R ²
Primeira ordem	0,001	(3,59±0,05)×10 ⁻⁵	(6,2±0,3)×10 ⁻²	–	0,9680
	0,002	(3,1±0,1)×10 ⁻⁵	(1,1±0,2)×10 ⁻¹	–	0,8093
	0,01	(6,1±0,2)×10 ⁻⁵	(4,1±0,4)×10 ⁻²	–	0,9132
Weibull	0,001	(3,82±0,08)×10 ⁻⁵	(5,5±0,4)×10 ⁻²	(7,0±0,4)×10 ⁻¹	0,9842
	0,002	(4,4±0,2)×10 ⁻⁵	(3,5±0,5)×10 ⁻²	(7,0±0,6)×10 ⁻¹	0,9764
	0,01	(2,8±5,4)×10 ⁻⁴	(3,2±20,2)×10 ⁻⁴	(4,0±0,8)×10 ⁻¹	0,9730
Higuchi	0,001	(4,2±0,1)×10 ⁻⁶	–	–	0,8642
	0,002	(4,43±0,01)×10 ⁻⁶	–	–	0,9188
	0,01	(6,7±0,1)×10 ⁻⁶	–	–	0,9585
Korsmeyer- Peppas	0,001	(1,03±0,07)×10 ⁻⁵	(2,8±0,2)×10 ⁻¹	–	0,9404
	0,002	(8,1±0,6)×10 ⁻⁶	(3,6±0,2)×10 ⁻¹	–	0,9520
	0,01	(1,18±0,07)×10 ⁻⁵	(3,6±0,1)×10 ⁻¹	–	0,9732

Unidades de acordo com a Tabela I.

Tabela III: Parâmetros de modelação das matrizes PVA-IBU-TPPB₄(OH)₄ com m(IBU)=0,01g, a 37 °C.

Função	Meio de libertação	a_1	a_2	a_3	R^2
Primeira ordem	Água	$(1,40 \pm 0,03) \times 10^{-4}$	$(2,9 \pm 0,1) \times 10^{-2}$	–	0,9871
	PBS	$(4,00 \pm 0,07) \times 10^{-4}$	$(2,43 \pm 0,09) \times 10^{-2}$	–	0,9916
Weibull	Água	$(1,74 \pm 0,09) \times 10^{-4}$	$(1,7 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(7,3 \pm 0,3) \times 10^{-1}$	0,9958
	PBS	$(4,3 \pm 0,2) \times 10^{-4}$	$(2,1 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(9,0 \pm 0,5) \times 10^{-1}$	0,9919
Higuchi	Água	$(1,38 \pm 0,01) \times 10^{-5}$	–	–	0,9850
	PBS	$(3,70 \pm 0,04) \times 10^{-5}$	–	–	0,9777
Korsmeyer-Peppas	Água	$(1,54 \pm 0,08) \times 10^{-5}$	$(4,7 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	–	0,9873
	PBS	$(3,4 \pm 0,3) \times 10^{-5}$	$(5,2 \pm 0,2) \times 10^{-1}$	–	0,9767

Unidades de acordo com a Tabela I.

Tabela IV: Parâmetros de modelação (hidrogéis PVA-IBU-TPPCL₄(OH)₄, água, a 20 °C).

Função	m (IBU)/g	a ₁	a ₂	a ₃	R ²
Primeira ordem	0,001	(3,96±0,05)x10 ⁻⁵	(7,6±0,4)x10 ⁻²	–	0,9659
	0,002	(3,5±0,2)x10 ⁻⁵	(1,1±0,2)x10 ⁻¹	–	0,8075
	0,01	(5,6±0,3)x10 ⁻⁵	(8,5±1,8)x10 ⁻²	–	0,8088
Weibull	0,001	(4,21±0,07)x10 ⁻⁵	(6,8±0,4)x10 ⁻²	(6,8±0,4)x10 ⁻¹	0,9847
	0,002	(5,0±0,2)x10 ⁻⁵	(3,2±0,3)x10 ⁻²	(7,1±0,3)x10 ⁻¹	0,9927
	0,01	(1,1±0,1)x10 ⁻⁴	(1,2±0,4)x10 ⁻²	(5,8±0,4)x10 ⁻¹	0,9927
Higuchi	0,001	(4,8±0,2)x10 ⁻⁶	–	–	0,8343
	0,002	(4,92±0,09)x10 ⁻⁶	–	–	0,9450
	0,01	(7,91±0,01)x10 ⁻⁶	–	–	0,9776
Korsmeyer- Peppas	0,001	(1,34±0,09)x10 ⁻⁵	(2,5±0,2)x10 ⁻¹	–	0,9379
	0,002	(8,4±0,5)x10 ⁻⁶	(3,7±0,2)x10 ⁻¹	–	0,9712
	0,01	(1,16±0,05)x10 ⁻⁵	(4,1±0,1)x10 ⁻¹	–	0,9882

Unidades de acordo com a Tabela I.

Tabela V: Parâmetros de modelação dos hidrogéis PVA-IBU-TPPCI₄(OH)₄ com m(IBU)=0,01g, a 37 °C.

Função	Meio de libertação	a_1	a_2	a_3	R^2
Primeira ordem	Água	$(1,64 \pm 0,06) \times 10^{-4}$	$(1,9 \pm 0,1) \times 10^{-2}$	–	0,9844
	PBS	$(3,65 \pm 0,07) \times 10^{-4}$	$(3,2 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	–	0,9811
Weibull	Água	$(1,2 \pm 1,3) \times 10^{-3}$	$(2,9 \pm 5,8) \times 10^{-4}$	$(6,0 \pm 0,3) \times 10^{-1}$	0,9983
	PBS	$(4,8 \pm 0,3) \times 10^{-4}$	$(1,5 \pm 0,2) \times 10^{-2}$	$(6,7 \pm 0,3) \times 10^{-1}$	0,9959
Higuchi	Água	$(1,35 \pm 0,01) \times 10^{-5}$	–	–	0,9963
	PBS	$(3,72 \pm 0,03) \times 10^{-5}$	–	–	0,9836
Korsmeyer-Peppas	Água	$(1,00 \pm 0,02) \times 10^{-5}$	$(5,73 \pm 0,05) \times 10^{-1}$	–	0,9984
	PBS	$(4,7 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	$(4,4 \pm 0,1) \times 10^{-1}$	–	0,9891

Unidades de acordo com a Tabela I.