

**DISPERSÕES AQUOSAS DE POLIURETANO COMO
MATERIAL BASE PARA O DESENVOLVIMENTO DE
SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA DE
CETOPROFENO**

Érica Cristina Almeida Leite

Relatório Final do Trabalho de Projeto / Estágio apresentado à

Escola Superior de Tecnologia e Gestão

Instituto Politécnico de Bragança

Para obtenção do grau de Mestre em

Tecnologia Biomédica

Este trabalho foi efetuado sob orientação de:

Professora Doutora Filomena Barreiro (IPB)

Professor Doutor Armando Silva Cunha Júnior (UFMG)

Setembro 2013

Agradecimentos

Em primeiro lugar queria agradecer a Deus e aos meus pais por me terem dado a oportunidade e todo o apoio necessário, pois sem eles não teria feito o percurso que conduziu à realização deste projeto.

Agradeço imensamente à minha orientadora, Professora Filomena Barreiro, por me ter acompanhado na realização do projeto dando-me apoio e esclarecendo-me dúvidas, pois sem a sua colaboração não seria possível a realização deste trabalho.

Agradeço também ao meu orientador, Professor Armando Silva Cunha Júnior, por me ter recebido na UFMG-Brasil de uma forma muito amável, me ter proposto um tema muito interessante e me ter disponibilizado todos os meios necessários para a realização de uma parte deste projeto.

Agradeço também à Professora Eliane Ayres por me ter ajudado e apoiado no esclarecimento de dúvidas sobre o tema das dispersões aquosas de poliuretano.

De seguida, um agradecimento muito especial, a Eng.^a Isabel Fernandes pela assistência técnica prestada, pelo apoio e esclarecimento de dúvidas.

Agradeço também às alunas do Professor Armando, Júlia Mazôco, Gabriela Cunha e Lívia Silva, pela assistência técnica e ajuda durante a minha estadia no Brasil.

Por último o meu muito obrigado a todos aqueles que de certa forma contribuíram para a realização deste projeto.

Resumo

O cetoprofeno (ácido 2-(3-benzoilfenil) propiónico) é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) utilizado no tratamento de uma grande variedade de doenças inflamatórias agudas e crônicas incluindo a artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante. A sua administração oral prolongada está associada a diversas reações gastrointestinais, tais como irritações e ulcerações. Neste contexto, é importante desenvolver sistemas alternativos, nomeadamente sistemas de libertação controlada para administração oral, transdérmica ou intradérmica.

Este trabalho tem como objetivo testar a possibilidade de utilização de dispersões aquosas de poliuretano (PUDs) como material de suporte para a produção de sistemas de libertação controlada de cetoprofeno. Numa primeira etapa, foram sintetizadas PUDs de base poliéster (policaprolactona, PCL) e poliéter (polipropileno-glicol, PPG) utilizando o método de pré-polímero modificado. As dispersões obtidas foram caracterizadas em termos de pH, viscosidade, teor de sólidos e tamanho de partícula. Numa segunda etapa, foi testada a incorporação do cetoprofeno nas PUDs produzidas utilizando duas estratégias para incrementar a sua solubilidade em água: (i) utilização de um co-solvente (acetona, DMSO e HYD) e (ii) utilização de um surfactante não iónico (Tween 80). A incorporação foi testada para teores de 5% e 10% (razão fármaco/polímero, m/m). Os filmes produzidos pelo método da evaporação do solvente foram avaliados quanto à sua homogeneidade e caracterizados por FTIR e DSC. Numa terceira fase realizaram-se estudos de libertação em tampão de fosfato salino (PBS) de pH 7.5 tendo como objetivo avaliar a viabilidade de desenvolvimento de diferentes tipologias de dispositivos dependendo de um compromisso entre as propriedades dos filmes e o comportamento de libertação.

Os resultados obtidos podem ajudar na seleção do material de base mais adequado para um determinado fim. Adicionalmente, e mais importante, comprovou-se a viabilidade de utilizar PUDs como material base para o desenvolvimento de sistemas de libertação controlada, utilizando como exemplo o cetoprofeno. A avaliação da toxicidade e da atividade anti-inflamatória dos filmes produzidos foi considerada estando em curso neste momento no grupo do Professor Armando Cunha Júnior.

Palavras chave: Cetoprofeno, Dispersões aquosas de poliuretano, Libertação controlada

Abstract

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to treat a wide variety of acute and chronic inflammatory diseases, e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and ankylosing spondylitis. Its prolonged oral administration is associated with various gastrointestinal reactions such as irritation and ulceration. In this context, developing alternative devices such as controlled release systems for oral, transdermal or intradermal administration is of high interest.

This study aims to test the possibility of using polyurethane aqueous dispersions (PUDs) as the support material to produce devices for controlled release of ketoprofen. As a first step, polyester-based (polycaprolactone, PCL) and polyether-based (polypropylene glycol, PPG) PUDs were synthesized using a modified prepolymer method. The obtained dispersions were characterized in terms of pH, viscosity, solids content and particle size. In a second step ketoprofen incorporation was studied by means of two strategies: (i) by using a co-solvent (acetone, DMSO and HYD), and (ii) by using a nonionic surfactant (Tween 80). The incorporation was tested at contents of 5 and 10% (drug/polymer ratio, w/w). The films produced by the solvent casting method were evaluated for their homogeneity and characterized by FTIR and DSC. In a third phase release studies were conducted in a phosphate saline (PBS) buffer of pH 7.5 aiming at evaluate the feasibility of developing different types of devices depending on a compromise between film properties and release behaviour.

The results can help in the selection of the base material most suitable for a particular purpose. In addition, and most importantly, demonstrated the viability of using PUDs as base materials for the development of controlled release systems, using ketoprofen as an example. The evaluation of the toxicity and anti-inflammatory activity of the films produced was being considered currently ongoing in the group of teacher Armando Cunha Júnior.

Keywords: Ketoprofen, Aqueous polyurethane dispersions, Controlled release

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice	iv
Lista de abreviaturas	vi
Lista de Tabelas	viii
Lista de Figuras	ix
1 Motivação e objetivos	1
2 Introdução	4
2.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)	4
2.2 Cetoprofeno	7
2.3 Poliuretanos (PU)	9
2.4 Dispersões aquosas de poliuretano	12
2.5 Sistemas de Liberação Controlada (SLC)	18
3 Desenvolvimento experimental	23
3.1 Estratégia Experimental	23
3.2 Técnicas Experimentais	23
3.3 Síntese de Dispersões Aquosas de Poliuretano	27

3.4 Produção de filmes à base de PUDs incorporando cetoprofeno	30
3.5 Teste de libertação do cetoprofeno	37
4 Conclusões e perspectivas de trabalho futuro	45
5 Referencias bibliográficas	48
Anexos	51

Lista de abreviaturas

AA – Ácido Araquidónico

AAS – Ácido N-(2-aminoetil)-2-aminoetano sulfónico

AINE- Anti-inflamatório não esteroide

Ceto – Cetoprofeno

COX – Cicloxigenase

COX1 – Cicloxigenase1

COX2 – Cicloxigenase2

DBDTL – Dibutil dilaurato de estanho

DMBA- Ácido dimetilol butanóico

DMF – Dimetilformamida

DMPA – Ácido dimetilol propiónico

DMSO - Dimetilsulfóxido

DSC – Calorimetria diferencial de varrimento

EDA – 1,2-etileno diamina

FL – Fosfolipase

FTIR – Espetroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

HMDI – Diisocianato de 4,4'-metilenobisciclohexilo

HYD – Hidrazina monohidratada

IPDI – Diisocianato de isoforona

LPO – Lipoxigenase

LT – Leucotrieno

MDI – Diisocianato de metileno 4,4'-difenileno

MEK – Metil-etil-cetona

NMP – N-2-metil-pirrolidona

PBS – Tampão fosfato salino

PCL – Policaprolactona

PG – Prostaglandina

PPG – Polipropileno glicol

PU – Poliuretano

PUD – Dispersão aquosa de poliuretano

TDI – Diisocianato de tolueno

THF – Tetrahidrofurano

TMXDI- Diisocianato de m-tetrametilxilileno

TX – Tromboxano

Lista de tabelas

<i>Tabela 2.1. Aplicações biomédicas dos poliuretanos (Lamba et al., 1998)</i>	12
<i>Tabela 2.2. Exemplos de sistemas de libertação controlada com aplicação em anti-inflamatórios</i>	22
<i>Tabela 3.1. Sistema Químico utilizado na síntese de cada uma das PUDs</i>	27
<i>Tabela 3.2. Caracterização das dispersões produzidas: pH, teor de sólidos, viscosidade e tamanho de partícula</i>	29
<i>Tabela 3.3. Formulação usada na produção dos filmes incorporando cetoprofeno</i>	33
<i>Tabela 3.4. Registo e tratamento dos resultados experimentais para um dos ensaios realizados com a amostra PUD1-5% (massa inicial de fármaco incorporado=5,1350 mg</i>	39
<i>Tabela 3.5. Registo da duração máxima dos filmes e correspondente teor de cetoprofeno libertado. Adicionalmente apresenta-se o valor libertado ao fim de 8 horas</i>	44

Lista de figuras

<i>Figura 2.1. Cascata do ácido araquidónico (Monteiro et al., 2008).</i>	6
<i>Figura 2.2. Estrutura química do cetoprofeno (Rençber et al., 2009)</i>	7
<i>Figura 2.3. Enantiómeros R(-) e S(+) do cetoprofeno (Rençber et al., 2009)</i>	8
<i>Figura 2.4. Representação das reações do grupo isocianato</i>	11
<i>Figura 2.5. Representação esquemática do processo da acetona (Fernandes, 2008)</i>	14
<i>Figura 2.6. Representação esquemática processo do pré-polímero (Fernandes, 2008)</i>	15
<i>Figura 2.7. Exemplo de um dispositivo para libertação controlada de fármacos (Shaik et al., 2012)</i>	18
<i>Figura 3.1. Representação esquemática do método do pré-polímero modificado</i>	28
<i>Figura 3.2. Reator utilizado na síntese das PUDs</i>	29
<i>Figura 3.3. Dispersões aquosas de Poliuretano (PUDs)</i>	29
<i>Figura 3.4. Aspeto dos filmes produzidos com a utilização de um co-solvente</i>	31
<i>Figura 3.5. Imagens dos filmes obtidos com e sem a incorporação de cetoprofeno</i>	34
<i>Figura 3.6. FTIR para os filmes produzidos com PUD1 (PCL, EDA) puro (PUD1) e incorporando cetoprofeno (PUD1-5%)</i>	35
<i>Figura 3.7. FTIR para os filmes produzidos com PUD3 (PPG, EDA) puro (PUD3) e incorporando cetoprofeno (PUD1-5%)</i>	36
<i>Figura 3.8. Termogramas obtidos com os filmes produzidos com PUD2 e PUD4. A linha a vermelho representa o 1º varrimento e a azul o 2º</i>	37
<i>Figura 3.9. Curva de calibração do cetoprofeno</i>	38
<i>Figura 3.10. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD1-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B)</i>	40
<i>Figura 3.11. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD1-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B)</i>	40
<i>Figura 3.12. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD2-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B)</i>	41

- Figura 3.13.** Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD2-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B) 41
- Figura 3.14.** Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD3-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B) 42
- Figura 3.15.** Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD3-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B) 42
- Figura 3.16.** Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD4-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B) 43
- Figura 3.17.** Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD4-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B) 43

1. Motivação e objetivos

O processo de inflamação consiste na resposta do organismo à lesão tecidual ou infecção. Este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão. Em resultado da lesão tecidual, dá-se a acumulação de prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores bioquímicos que provocam a sensação de dor periférica. O processo inflamatório daí decorrente possui duas fases: aguda e crónica. A fase aguda é caracterizada por febre, dor e edema, enquanto a fase crónica é caracterizada pela proliferação celular. A inflamação aguda é de curta duração, origina fenómenos vasculares tais como exsudação plasmática e migração de neutrófilos. A inflamação crónica apresenta uma duração mais prolongada e está associada à presença de linfócitos e macrófagos, à proliferação de vasos sanguíneos e necrose tecidual (Lenz, 2009).

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) representam uma das classes de fármacos mais utilizados no tratamento de processos inflamatórios, apresentando uma boa atividade terapêutica. Esta classe de fármacos possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética, sendo frequentemente utilizados no tratamento de inflamações agudas e crónicas. A maioria dos AINEs podem causar efeitos colaterais significativos quando administrados por via oral, tais como irritação da mucosa gástrica, toxicidade hepática e renal. Neste contexto, várias estratégias têm sido propostas de forma a evitar os efeitos colaterais causados pelos AINEs (Lenz, 2009). Estas dificuldades associadas com a administração parenteral e baixa biodisponibilidade oral permitem a exploração de novas alternativas na administração de fármacos, que incluem administração pulmonar, ocular, nasal, retal, transdermal, sublingual, vaginal e bucal (Wypych, 2009).

A constante busca da indústria farmacêutica por novas soluções tem vindo a estimular o desenvolvimento de novos dispositivos para a administração de fármacos, nomeadamente sistemas de libertação controlada. A libertação controlada de um fármaco tem como principal objetivo o controlo temporal e espacial da concentração do fármaco para que o benefício clínico deste seja maximizado e os efeitos adversos minimizados

(Surayvanshi et al., 2003; Coimbra, 2010). Estes novos sistemas apresentam inúmeras vantagens quando comparados com os métodos convencionais, entre estas, maior eficácia terapêutica decorrente da libertação progressiva e controlada do fármaco, redução significativa da toxicidade, maior tempo de permanência no organismo e melhoria do conforto e adesão do paciente ao tratamento (Carmignan, 2006; Azevedo, 2002).

Existem vários materiais suscetíveis de serem utilizados como base para o desenvolvimento de sistemas de libertação controlada, sendo os polímeros materiais bastante promissores para serem aplicados nesta área. Estes devem apresentar duas características fundamentais: biodegradabilidade e biocompatibilidade (aceitabilidade mútua entre o polímero e o ambiente fisiológico) (Lins, 2012). Assim, ao longo dos últimos anos, os sistemas de libertação controlada utilizando polímeros biocompatíveis ou biodegradáveis têm sido alvo de investigação e desenvolvimento intensivo (Duarte et al., 2006).

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de sistemas de libertação controlada de cetoprofeno (AINEs) utilizando como material base o poliuretano na forma de dispersão aquosa. Os poliuretanos são reconhecidos como polímeros biocompatíveis e biodegradáveis (no caso de serem de base poliéster). Pretende-se desta forma contribuir para o desenvolvimento de novos sistemas de libertação que minimizem os efeitos colaterais do cetoprofeno sugerindo formas alternativas de administração.

Existem poucos trabalhos publicados sobre a alternativa a ser estudada, sendo neste contexto pioneiro o trabalho do grupo liderado pelo Professor Armando Silva-Cunha Júnior da Universidade Federal de Minas Gerais (Pinto et al., 2012), onde parte desta dissertação foi realizada. Os desafios principais deste trabalho consistiram em: (i) propor PUDs potencialmente menos tóxicas para desenvolver os dispositivos; (ii) promover a incorporação do cetoprofeno, fármaco pouco solúvel em água, nas PUDs produzidas e (iii) avaliar o perfil de libertação do fármaco para as várias soluções propostas (4 PUDs utilizando a combinação de dois poliois (PCL e PPG), dois extensores de cadeia (HYD e EDA) e dois teores de cetoprofeno (5 e 10%)). A avaliação da toxicidade e da atividade anti-inflamatória dos filmes produzidos foi considerada estando em curso neste momento, razão pela qual os resultados não são apresentados no presente trabalho.

A tese está organizada da seguinte forma:

No **Capítulo 2** faz-se uma introdução focando os temas de interesse para o desenvolvimento experimental: Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), Cetoprofeno, Poliuretanos (PU), Dispersões aquosas de poliuretano (PUDs) e Sistemas de libertação controlada.

No **Capítulo 3** é apresentado o desenvolvimento experimental focando os seguintes pontos: (i) síntese e caracterização das PUDs, (ii) produção dos filmes à base de PUDs com incorporação de cetoprofeno e (iii) avaliação dos perfis de libertação do cetoprofeno.

A presente dissertação encerra com o **Capítulo 4** onde se apresentam as principais conclusões e perspectivas de trabalho futuro.

2. Introdução

2.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroides ou AINEs estão entre os fármacos mais usados. Atualmente há mais de 50 AINEs diferentes no mercado global. Estes compostos proporcionam alívio sintomático da dor e do edema na artropatia crónica, que ocorre, por exemplo, na osteoartrite e na artrite reumatoide. Este efeito é também registado nas afecções inflamatórias mais agudas, como lesões desportivas, fraturas, entorses e outras lesões musculares. Proporcionam também o alívio da dor pós-operatória, dentária, menstrual e da cefaleia e enxaqueca. Este tipo de fármaco está disponível no mercado para venda livre, sendo frequentemente tomados sem prescrição médica para outros tipos de dores menores (Date et al., 2006).

Os três principais efeitos terapêuticos dos AINEs são (Date et al., 2006):

- Efeito anti-inflamatório (modificação da reação anti-inflamatória);
- Efeito analgésico (redução de certos tipos de dor);
- Efeito antipirético (redução da temperatura corporal patologicamente elevada).

Os AINEs são classificados com base na sua estrutura química como salicilatos, propiônicos, enólicos, acéticos e derivados do ácido fenâmico; seletivos da cicloxigenase-2 (cox-2), inibidores da sulfonamídeos e outros (Rençber et al., 2009). Constituem um grupo heterogéneo de compostos, sendo constituídos a nível molecular por um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupo funcional ácido. São estes ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados através da ligação à albumina plasmática. Estes fármacos não atravessam imediatamente a barreira hematoencefálica e são metabolizados principalmente pelo fígado. Todos os AINEs são convertidos em metabolitos inativos pelo fígado sendo predominantemente excretados pela urina, embora existam alguns AINEs e correspondentes metabolitos que são excretados pela bÍlis (Monteiro et al., 2008).

Os AINEs mais lipossolúveis como, cetoprofeno, naproxeno e ibuprofeno, penetram no sistema nervoso central mais facilmente e estão associados a alterações ligeiras do humor e na função cognitiva (Monteiro et al., 2008).

As prostaglandinas (PGs) são produtos originados a partir do ácido araquidónico (AA), o qual é obtido diretamente a partir da alimentação ou do ácido linoleico. O AA apresenta um papel regulador chave na fisiologia celular. Consiste num ácido gordo composto por uma cadeia molecular de 20 carbonos sendo libertado a partir dos fosfolípidos das membranas celulares, através da ação da enzima fosfolipase A2 (FLA2). O AA pode ser libertado por ação de estímulos, tais como: a lesão celular, complexo antígeno-anticorpo, bradicinina, entre outros. Uma vez libertado pode seguir por duas vias de metabolização diferentes, nomeadamente: a da lipoxigenase (LPO) e a da cicloxigenase (COX-1, COX-2 e COX-3). As lipoxigenases transformam o AA em leucotrienos (LT), principalmente em LTC₄ e LTD₄, sendo estes broncoconstritores. As cicloxigenases, por sua vez, formam tromboxanos (TX) e prostaglandinas: PGF₂ (broncoconstritores), PGD₂ (espasmógena) e PGE₂ (broncodilatadores, vasodilatadores) (Monteiro et al., 2008; Eusina et al., 2008; Kummer e Coelho, 2002).

O principal mecanismo de ação dos AINEs consiste na inibição específica da COX e consequente redução da conversão do AA em prostaglandinas (**Figura 2.1**). A PGD₂ é liberada a partir dos mastócitos ativados por estímulos alérgicos. A PGE₂ inibe a ação de linfócitos e outras células que participam das respostas alérgicas ou inflamatórias. Além de promoverem vasodilatação, sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação. A prostaglandina I₂ (prostaciclina) predomina no endotélio vascular e atua causando vasodilatação e inibição da adesividade. O TX encontra-se predominantemente nas plaquetas e causa efeitos opostos como vasoconstrição e agregação plaquetária (Monteiro et al., 2008).

Os leucotrienos aumentam a permeabilidade vascular e atraem os leucócitos para o sítio da lesão. A histamina e a bradicina aumentam a permeabilidade capilar e ativam os recetores nocigénicos. Existem pelo menos duas formas isoméricas de COX que apresentam diferentes efeitos regulatórios. A atividade de ambas é inibida por todos os AINEs em graus variáveis (Monteiro et al., 2008).

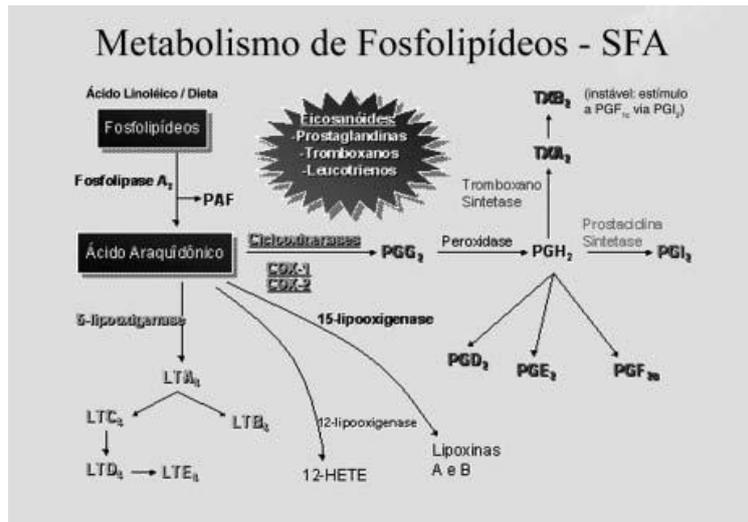


Figura 2.1. Cascata do ácido araquidônico (Monteiro et al., 2008).

As COX-1, ditas como constitutivas, encontram-se na maioria dos tecidos, inclusive nas plaquetas do sangue. Desempenham funções de “manutenção” no organismo, estando associadas à homeostase dos tecidos, sendo responsáveis pela produção de prostaglandinas envolvidas, por exemplo, na citoproteção gástrica, na regeneração plaquetária, na autorregulação do fluxo sanguíneo renal e no início do parto (Monteiro et al., 2008; Date et al., 2007).

A COX-2 é uma enzima induzível, geralmente indetetável na maioria dos tecidos, sendo a sua expressão superior em processos inflamatórios. Esta surge no cérebro, rins, ossos e provavelmente no sistema reprodutor feminino. A sua atividade é importante na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço hidroeletrólítico, sendo inibida pelos glicocorticóides, o que explica os seus efeitos anti-inflamatórios (Monteiro et al., 2008).

Os AINEs apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como analgésico, anti-inflamação, anti-pirético e profilaxia contra doenças cardiovasculares. Os AINEs são importantes instrumentos no tratamento da dor pós-operatória, pois possuem excelente eficácia analgésica. Em casos de dor moderada a grave, podem ser usadas em associação com outros compostos (Kummer e Coelho, 2002).

Devido ao facto de as prostaglandinas estarem envolvidas na citoproteção gástrica, na agregação plaquetária, na autorregulação vascular renal e na indução de trabalho de parto entre outros efeitos, pode esperar-se que todos os AINEs compartilhem um perfil

semelhante de efeitos colaterais estando este dependente de seu mecanismo de ação (Date et al., 2007). De uma forma geral, a carga de efeitos colaterais indesejáveis dos AINEs é alta, sendo os efeitos gastrointestinais adversos os mais indesejáveis e comuns. Estes incluem: desconforto gástrico, dispepsia, diarreia, náuseas e vômitos e, em alguns casos hemorragias e ulceração gástricas (Date et al., 2007).

As doses terapêuticas de AINEs em indivíduos saudáveis possuem um efeito negativo pouco significativo na função renal. No entanto, em pacientes suscetíveis causam insuficiência renal aguda, sendo esta reversível quando se suspende o fármaco. Outros efeitos adversos muito menos comuns incluem efeitos no sistema nervoso central, distúrbios na medula óssea e alterações hepáticas, sendo estas duas últimas mais prováveis se já houver comprometimento renal (Date et al., 2007).

2.2 Cetoprofeno

O cetoprofeno foi originalmente sintetizado nos laboratórios da RHONE-POUTENE, em Paris, no ano de 1967, tendo sido inicialmente aprovado para uso clínico em França e no Reino Unido em 1973. Mais tarde, foi aprovado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide. Quimicamente corresponde ao ácido 2-(3-benzoilfenil) propiônico. A sua fórmula molecular é $C_{16}H_{14}O_3$ estando a sua estrutura química representada na **Figura 2.2**. O seu peso molecular é 254,3 g/mol (Rençber et al., 2009).

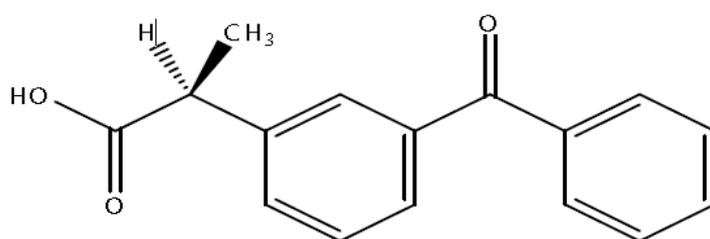


Figura 2.2. Estrutura química do cetoprofeno (Rençber et al., 2009).

Possui um átomo de carbono assimétrico (centro quiral), o que dá origem a dois enantiômeros: R(-) e S(+) (**Figura 2.3**). Os dois enantiômeros possuem atividades biológicas distintas. O enantiômero S(+) é responsável pelas propriedades farmacológicas e farmacodinâmicas. O enantiômero R(-) é menos ativo a nível terapêutico sendo incapaz de inibir a atividade da COX, podendo, no entanto, provocar efeitos gastrointestinais

adversos e induzir modificações nas funções dos neutrófilos e na permeabilidade intestinal (Allison et al., 2006; Rençber et al., 2009).

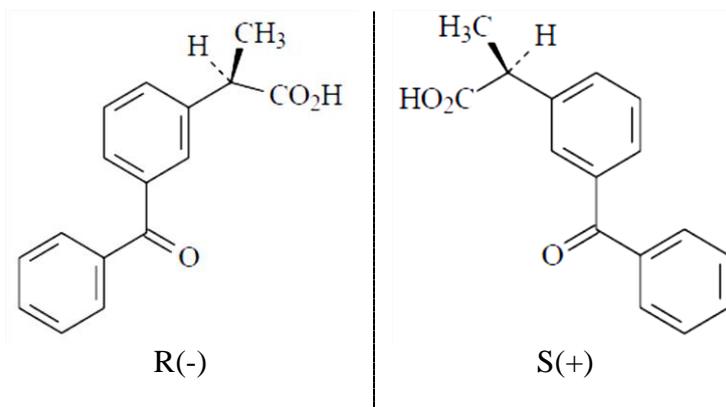


Figura 2.3. Enantiómeros R(-) e S(+) do cetoprofeno (Rençber et al., 2009).

É utilizado no tratamento de uma grande variedade de doenças agudas crônicas inflamatórias incluindo a artrite reumatoide, osteoartrite espondilite anquilosante, bem como cólicas abdominais menstruais. Recentemente surgiu um interesse adicional nos benefícios terapêuticos do cetoprofeno para prevenção de vários tipos de cancro, incluindo cancros colo-retal e do pulmão, e até mesmo no tratamento de doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

Tal como acontece com todos os AINEs, a atividade farmacodinâmica do cetoprofeno resulta da inibição da cicloxigenase por ação do metabolismo do AA, sendo este um dos inibidores mais potentes da cicloxigenase, para concentrações dentro da gama das terapêuticas plasmáticas (Rençber et al., 2009).

Possui uma rápida absorção no trato gastrointestinal sendo um bom candidato para o desenvolvimento de formulações orais de libertação controlada/prolongada, pois apresenta um tempo de meia vida plasmática curto, sendo necessário proceder a administrações regulares. Além disso, têm sido registadas reações gastrintestinais adversas quando administrado por via oral (Oliveira et al., 2011; Moreira et al., 2012).

O cetoprofeno é atualmente comercializado em todo o mundo numa grande variedade de formas: cápsulas, comprimidos, soluções, soluções injetáveis, supositórios ou géis tópicos. A dose habitual por via oral é de 150 mg duas vezes ao dia devendo ser administrada juntamente com alimentação. Na sua forma para libertação controlada são suficientes 200 mg uma vez ao dia. O seu metabolismo é simples e apresenta uma janela

terapêutica ampla, sem que ocorra acumulação no organismo após administrações múltiplas. É metabolizado pelo fígado e excretado na urina e nas fezes, embora em menor grau (Rençber et al., 2009; Allison et al., 2006).

O cetoprofeno é inodoro, sendo fornecido na forma de pó branco cristalino apresentado um ponto de fusão para temperaturas entre 93-96 °C. É totalmente solúvel em acetona, etanol e diclorometano. A sua solubilidade em água é dependente do pH, sendo solúvel a pH alcalino e insolúvel a pH ácido. A sua baixa solubilidade conduz geralmente a uma baixa biodisponibilidade, o que constitui um desafio importante no desenvolvimento de formulações contendo este fármaco (Rençber et al., 2009).

Atualmente existem algumas preparações tópicas contendo cetoprofeno que foram apresentados como eficazes e sem o registo dos efeitos secundários associados à administração oral. Algumas destas aplicações na forma de creme de cetoprofeno são utilizadas para o tratamento das seguintes patologias:

- Doença periodontal, sendo aplicado na gengiva;
- Osteopenia, dor de cabeça do tipo tensional, enxaqueca e na redução da dor de garganta pós-operatória;
- Locais cirúrgicos para produzir maior efeito analgésico.

Existem adicionalmente alguns estudos sobre o efeito de diferentes bases de pomada na eficácia das preparações tópicas do cetoprofeno, na taxa de dissolução de géis contendo cetoprofeno na forma de nanopartículas e na administração transdérmica de microemulsões do cetoprofeno (Rençber et al., 2009).

2.3 Poliuretanos (PU)

Os poliuretanos constituem uma família de polímeros heterógena, uma vez que o grupo uretano não é na maior parte dos casos o grupo funcional maioritário presente na cadeia molecular. A capacidade de incorporar outros grupos funcionais na cadeia do polímero, contribui para a vasta gama de propriedades destes materiais. Dependendo do tipo de aplicação pretendido, é possível encontrar uma ampla gama de produtos que abrange materiais rígidos, flexíveis, elastómeros, revestimentos e adesivos. Este leque de materiais só é possível porque os poliuretanos podem assumir diferentes formas físicas: sólidos semi-cristalinos, sólidos segmentados, vidros amorfos ou sólidos viscoelásticos.

Os poliuretanos são reconhecidos como materiais adequados para produção de dispositivos médicos, sendo comumente utilizados como biomateriais devido às suas boas propriedades físicas e mecânicas. Geralmente, os poliuretanos termoplásticos são os mais utilizados na produção de dispositivos implantáveis, uma vez que apresentam propriedades tais como: boa resistência à tração, à abrasão e à degradação, para além da biocompatibilidade que sustenta a sua utilização como um biomaterial (Lamba et al., 1998). Normalmente são utilizados na produção de lentes de contacto, cateteres e em sistemas de libertação controlada de fármacos (Harisha et al., 2010; Zia et al., 2007; Howard, 2002).

A reação de formação dos poliuretanos (reação entre um diol e um diisocianato), embora não ocorra a eliminação de uma molécula pequena (p.ex. molécula de água), pode ser classificada como uma reação de condensação (Lamba et al., 1998).

Na síntese dos poliuretanos, os grupos isocianato (NCO) reagem com compostos que tenham hidrogénios ativos. Os compostos envolvidos na reação têm de ser no mínimo difuncionais (ou polifuncionais) para que ocorra a formação de polímero (Hepburn, 1992).

O grupo uretano é formado a partir da reação do grupo isocianato com o grupo hidroxilo (OH) (reação 1). Para além desta podem ocorrer reações entre o grupo isocianato e outros grupos funcionais, como por exemplo a reação com aminas que origina grupos ureia (reação 2). A reação do isocianato com a água forma um composto intermediário que depois se decompõe em amina e dióxido de carbono (reação 3). Por sua vez, a reação do isocianato com um ácido orgânico origina uma amida e liberta de dióxido de carbono (reação 4). O isocianato pode também reagir com o uretano dando origem a alofanatos (reação 5) e com o grupo ureia dando origem a biuretos (reação 6) (Hepburn, 1992). De referir que quando se pretende obter poliuretanos lineares, deve evitar-se a formação de ligações alofanato e biureto. Os alofanatos formam-se a baixas temperaturas (na presença de isocianato em excesso) mas também a temperaturas entre 120-150 °C. A formação de biuretos ocorre a temperaturas entre 100-150 °C (Fernandes, 2008). A **Figura 2.4** mostra as reações do grupo isocianato envolvidas na síntese de poliuretanos.

Os poliuretanos lineares são obtidos a partir da reação de monómeros difuncionais (diisocianatos e diois). Os diisocianatos podem ser aromáticos ou alifáticos e os diois (na realidade poliois) podem ser de dois tipos principais: de base poliéster ou base poliéter. De forma a evitar o aparecimento de reticulação (formação de grupos alofanato e biureto), a temperatura de síntese não deve exceder os 80 °C (Fernandes, 2008).

O sucesso das aplicações dos dispositivos médicos não depende apenas das propriedades do biomaterial utilizado na sua produção. Fatores tais como, o processo de produção e processamento do material e a aplicação específica em si desempenham também um papel importante. Além disso, o desempenho clínico do dispositivo é também influenciado pela técnica cirúrgica utilizada, bem como pelo estado de saúde do indivíduo alvo.

Neste contexto, os poliuretanos são muito utilizados como materiais para a produção de dispositivos médicos devido às suas boas propriedades mecânicas e à sua boa compatibilidade com o sangue. Por exemplo, os poliuretanos apresentam uma resistência à flexão elevada quando comparados com a maioria dos elastómeros, tornando-se assim num dos principais candidatos como biomaterial para a produção de implantes cardiovasculares (Lamba et al., 1998).

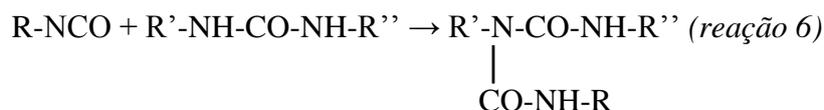
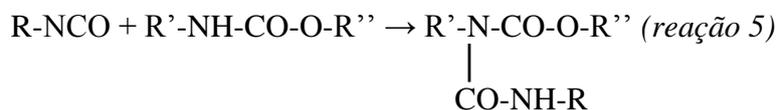
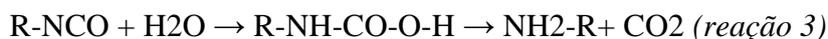


Figura 2.4. Representação das reações do grupo isocianato.

No entanto, os dispositivos biomédicos utilizados como implantes internos, estão limitados pelos efeitos adversos devido à degradação do polímero e reações de calcificação. Nos últimos anos observou-se uma evolução significativa no desenvolvimento de novas formulações de PUs para aplicações biomédicas (Griesser, 1991). A **Tabela 2.1** apresenta um resumo dos vários tipos de dispositivos biomédicos onde se utilizam poliuretanos (Lamba et al., 1998).

Tabela 2.1. Aplicações biomédicas dos poliuretanos (Lamba et al., 1998).

Aplicações cardiovasculares
✓ Cateteres
✓ Isolamento dos fios condutores do Pacemaker
✓ Próteses Vasculares
✓ Dispositivos de assistência cardíaca
Órgãos Artificiais
✓ Coração artificial
✓ Hemodialise
✓ Pulmão Artificial/Oxigenadores do sangue
✓ Hemoperfusão
✓ Pâncreas Artificial
✓ Filtros Sanguíneos
Aumento e substituição de tecidos
✓ Implantes Mamários
✓ Pensos Curativos
✓ Reconstrução facial
✓ Adesivos
Outras aplicações
✓ Contracetivos
✓ Libertação controlada de fármacos

2.4 Dispersões aquosas de poliuretano

A crescente preocupação com questões ambientais, atualmente já sob regulamentação legal, vem contribuindo muito para o desenvolvimento de sistemas químicos menos agressivos como é o caso das dispersões aquosas, entre as quais se destacam as dispersões aquosas de base poliuretano. As dispersões aquosas de poliuretano são utilizadas como adesivos e revestimentos em diversas áreas industriais, tais como: têxtil, automóvel e calçado. São também utilizadas no desenvolvimento de membranas, para a recupe-

ração de CO₂ a partir do petróleo, remoção de hélio do gás natural e separações de misturas O₂/N₂, CO₂/N₂ entre outras (Coutinho e Delpech, 2002).

As PUDs, cujo desenvolvimento se iniciou na década de 60, são definidas como um sistema coloidal binário no qual as partículas de poliuretano estão dispersas e estabilizadas num meio aquoso contínuo (Kim, 1996). Estas partículas são normalmente constituídas por cadeias lineares de poliuretano e/ou poliuretano-ureia de elevada massa molecular. Para aplicações onde é vantajosa a aplicação de um polímero reticulado utiliza-se a adição de monómeros tri-funcionais.

Os poliuretanos convencionais não são solúveis em água, sendo por isso necessário alterar a sua estrutura química para viabilizar a formação de dispersões aquosas estáveis (Coutinho e Delpech, 2002). Esta alteração passa pela introdução de grupos iónicos na espinha dorsal do polímero.

Existem vários processos para a síntese de PUDs, sendo o processo da acetona (*Figura 2.5*) o mais antigo. Neste processo, a primeira etapa consiste na produção de um pré-polímero terminado em grupos NCO. Seguidamente é adicionado em solução de acetona o composto que funciona como extensor de cadeia e emulsionante interno (ácido N-(2-aminoetil)-2-aminoetano sulfónico (AAS)). A utilização da acetona tem como principal objetivo dissolver o emulsionante interno e ao mesmo tempo controlar a viscosidade na etapa da inversão de fases. Esta é realizada pela adição de água à mistura de polímero em acetona, sob agitação forte, promovendo assim a inversão de fases que resulta na dispersão do polímero em água (Kim, 1996; Dieterich, 1981). Após remoção da acetona por destilação obtém-se uma dispersão aquosa de poliuretano-ureia de elevado peso molecular e isenta de solvente (Lee et al., 2006; Barni e Levi, 2003; Dieterich, 1981; Kim, 1996).

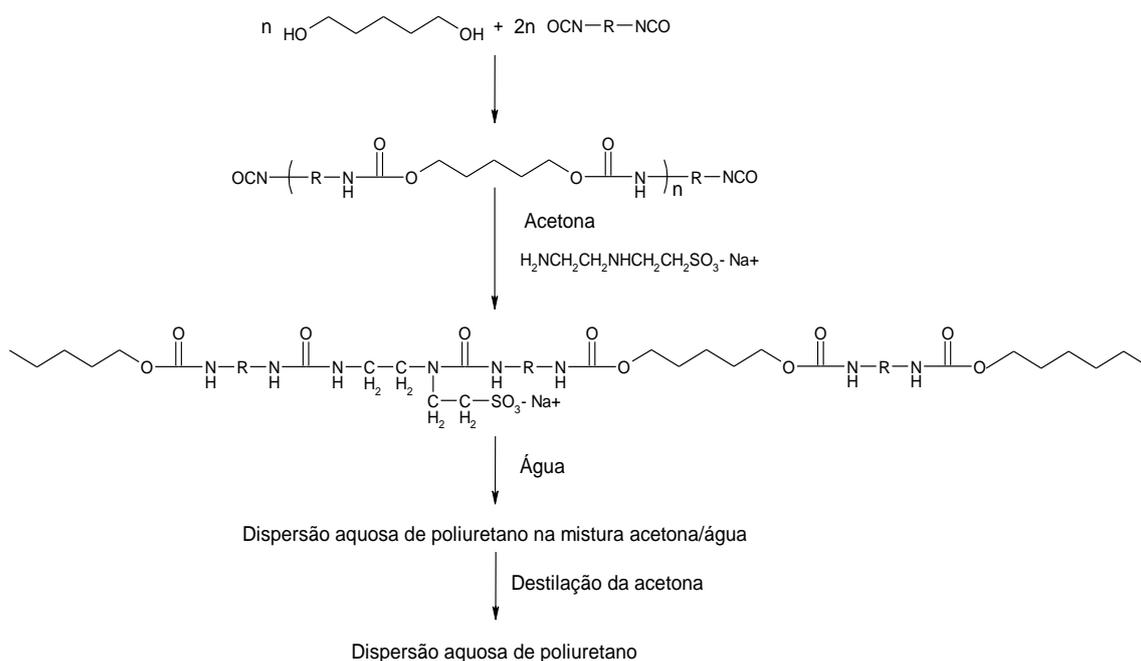


Figura 2.5. Representação esquemática do processo da acetona (Fernandes, 2008).

Um outro processo, também bastante utilizado para a obtenção de dispersões aquosas, é o processo do pré-polímero (**Figura 2.6**). Neste processo evita-se a utilização de uma grande quantidade de solvente orgânico. A primeira etapa consiste na síntese do pré-polímero terminado em NCO partindo da reação do diisocianato com o polioliol e o emulsionante interno (normalmente utiliza-se o ácido dimetilol propiónico (DMPA) em solução de N-metil pirrolidona (NMP)). A etapa seguinte consiste na neutralização dos grupos ácidos do emulsionante através da reação deste com uma amina terciária. Seguidamente é adicionada água ao pré-polímero, sob agitação forte, para formar a dispersão aquosa de poliuretano. A última etapa do processo corresponde à reação de extensão de cadeia através da adição de diaminas à dispersão. Durante o processo de extensão de cadeia, os grupos NCO reagem preferencialmente com os grupos amina, ao invés da água. Tal deve-se à elevada reatividade do grupo NCO com o grupo NH_2 , que é aproximadamente 1000 vezes mais rápida que a reação do grupo NCO com a água (Lee et al., 2006).

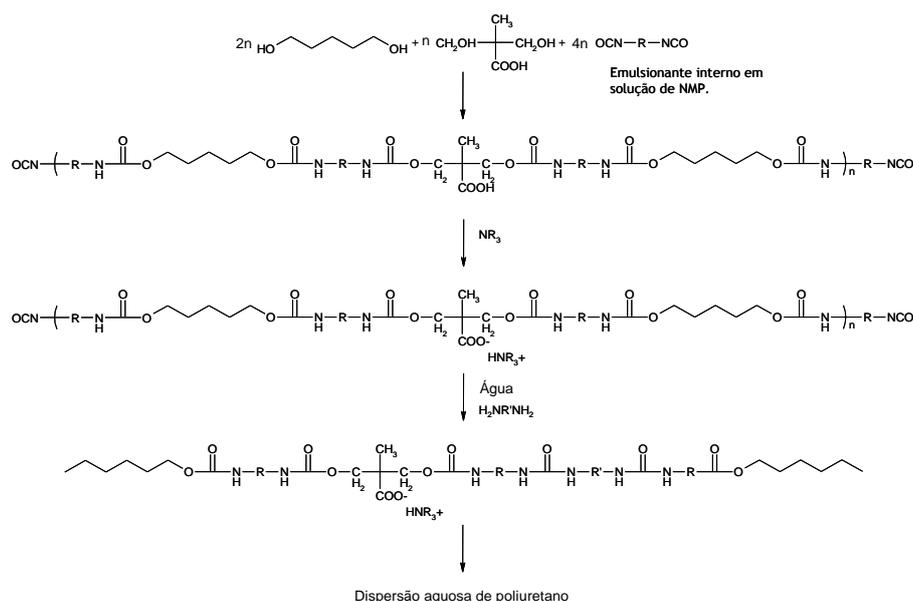


Figura 2.6. Representação esquemática do processo do pré-polímero (Fernandes, 2008).

A síntese de adesivos de base aquosa requer a utilização dos componentes básicos necessários para a formação de um poliuretano elastomérico: polioli, diisocianato e extensor de cadeia. Para além destes utilizam-se também: emulsionante interno, catalisador e agente de neutralização. Em alguns processos são também utilizados solventes.

A escolha das matérias-primas está relacionada com as propriedades pretendidas para o produto final, com o processo de síntese utilizado, restrições ambientais e restrições da aplicação final.

De forma resumida, as matérias-primas utilizadas na síntese de PUD são:

- Polioli: de base poliéter ou poliéster, policarbonato e ainda diois acrílicos;
- Diisocianato: aromático ou alifático;
- Agente de extensão de cadeia: diol ou diamina de cadeia curta;
- Emulsionante interno: iónicos ou não iónicos;
- Catalisadores: principalmente compostos à base de estanho;
- Agente de neutralização: depende diretamente do tipo de emulsionante interno utilizado;
- Solventes: acetona, N-metil pirrolidona (NMP), metil-etil-cetona (MEK), tetrahydrofurano (THF) e dimetilformamida (DMF).

Seguidamente vai ser feita uma descrição mais detalhada das matérias-primas utilizadas e das propriedades que cada uma delas pode conferir ao produto final (Fernandes, 2008).

Poliois: Os dois tipos de poliois mais utilizados na síntese das PUDs são os de base poliéter e poliéster. Os poliéteres contêm o grupo funcional éter (-CO-) enquanto os poliésteres são polímeros que contêm o grupo funcional éster (-COO-).

Os poliéteres possuem as seguintes vantagens: baixa viscosidade, baixo custo, originam produtos finais com elevada resistência à hidrólise, boa resistência química, térmica e microbiana. Por outro lado apresentam as seguintes desvantagens: envelhecimento por ação da luz, propriedades adesivas e resistência mecânica fracas.

Os poliésteres por sua vez possuem como vantagens uma boa estabilidade à luz, originam produtos com elevada flexibilidade, boas propriedades adesivas e boa resistência mecânica e térmica. Apresentam, no entanto, como desvantagens, o preço, a viscosidade elevada e uma estabilidade à hidrólise inferior à dos poliéteres (Durrieu, 2002).

Diisocianatos: Os diisocianatos, convencionalmente denominados apenas por isocianatos, podem ser aromáticos ou alifáticos. As desvantagens apresentadas pelos isocianatos aromáticos restringem a sua aplicação na síntese de PUD. Possuem uma reatividade elevada com a água e conduzem a produtos de viscosidade elevada o que dificulta o processo de fabrico. No que concerne aos isocianatos alifáticos, os mais utilizados incluem diisocianato de isoforona (IPDI), o diisocianato de m-tetrametilxilileno (TMX-DI) e o 4,4'-metilenobisciclohexilo (HMDI). A utilização deste tipo de isocianatos apresenta como vantagens a sua baixa reatividade com a água, uma viscosidade do pré-polímero também baixa e o fato de originar produtos finais com boa resistência ao envelhecimento por ação de luz. Por outro lado, apresentam como desvantagens o seu custo superior e o fato de requerem a adição de catalisadores e temperaturas de síntese superiores (80 a 100 °C), quando comparados com os isocianatos aromáticos (Lamba et al., 1998; Fernandes, 2008).

Extensores de cadeia: Os extensores de cadeia têm a função de reagir com os isocianatos residuais incrementando a massa molecular do poliuretano. São compostos de cadeia curta, normalmente diois (1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol) ou diaminas (1,2-etileno

diamina, hidrazina), permitindo obter polímeros predominantemente lineares. Para a produção de polímeros reticulados utilizam-se compostos tri ou poli-funcionais (por ex., o dietileno triamina). Se o extensor de cadeia for um diol formam-se grupos uretano, se for uma diamina forma-se grupos ureia. Na síntese de PUD, as diaminas são as mais utilizadas devido à sua elevada reatividade com o grupo NCO, o que permite realizar a extensão em meio heterogêneo, isto é, quando as partículas de poliuretano estão já dispersas em água. Os diois são utilizados principalmente em processos em que a etapa de extensão de cadeia é feita antes da etapa de dispersão em água, de forma a evitar a competição entre os grupos OH do extensor e a água (Jang et al., 2002).

Emulsionante interno: Os emulsionantes internos são incorporados por reação química na cadeia do pré-polímero permitindo a sua dispersão em água. A quantidade de emulsionante introduzida na cadeia molecular do poliuretano não só influencia as propriedades da dispersão mas também o processo de dispersão em água e as propriedades finais do filme produzido a partir da PUD. Os grupos hidrofílicos dos emulsionantes podem ser de natureza iônica (aniônica e catiônica) ou não iônica. Os emulsionantes aniônicos são os mais apropriados para a síntese de PUD (Markusch e Tirpak, 1990).

De acordo com a literatura os emulsionantes aniônicos mais utilizados são o ácido dimetil propiônico (DMPA) e o ácido N-(2-aminoetil)-2-aminoetano sulfônico (AAS). Recentemente surgiram algumas referências sobre o ácido dimetil butanoico (DMBA), que apresenta a vantagem de ser mais solúvel na mistura reacional (Fernandes, 2008).

Agentes de neutralização: O tipo de agente de neutralização depende diretamente do tipo de emulsionante interno utilizado. Para os emulsionantes internos aniônicos podemos utilizar como agentes de neutralização aminas terciárias (triethylamina) e bases orgânicas (hidróxido de sódio e hidróxido de potássio). Para os catiônicos utilizam-se ácidos fortes (ácido clorídrico e ácido fosfórico) e agentes alquilantes (compostos de bromo) (Dieterich, 1981).

Solventes: Em alguns processos de síntese é necessário a adição de solventes orgânicos. No processo da acetona a adição do solvente é feita apenas com a intenção de baixar a viscosidade do polímero de forma a facilitar a síntese. No processo do pré-polímero é necessário a adição do solvente para dissolver o emulsionante interno na mistura reativa, de forma a permitir a sua incorporação na cadeia de polímero em formação. Ao lon-

go do processo, se a viscosidade for muito elevada é comum também adicionar solvente para diluir o meio. Os solventes a utilizar devem cumprir os seguintes requisitos: não reativos com os isocianatos, baixo custo, miscíveis com a água, não terem odor forte, boa capacidade de dissolução do emulsionante interno e baixo ponto de ebulição.

Os solventes mais adequados para a síntese de PUD são: acetona, metil-etil-cetona (MEK), tetrahidrofurano (THF), N-metil pirrolidona (NMP) e dimetilformamida (DMF) (Dieterich, 1981).

2.5 Sistemas de libertação controlada (SLC)

Nas últimas décadas tem-se dado grande relevo ao desenvolvimento de sistemas de libertação controlada de fármacos, em parte porque a utilização da maioria dos compostos terapêuticos está limitada pela impossibilidade de utilizar doses elevadas. Adicionalmente, os problemas associados à utilização de concentrações elevadas conduziram à necessidade de se desenvolverem sistemas capazes de transportar os fármacos até ao alvo específico a tratar, diminuindo assim os efeitos colaterais indesejáveis resultantes da sua ação em outros locais (Henrique et al., 2006).

Nestes sistemas o fármaco está protegido por um material que é responsável por controlar as propriedades físico-químicas limitantes do fármaco, melhorando desta forma, a farmacodinâmica e a farmacocinética e os efeitos toxicológicos dos mesmos (Henrique et al., 2006). A **Figura 2.7** mostra um exemplo de um sistema de libertação controlada (microesferas) e o mecanismo de libertação associado (difusão no meio envolvente). O material utilizado para a produção das microesferas é normalmente um polímero.

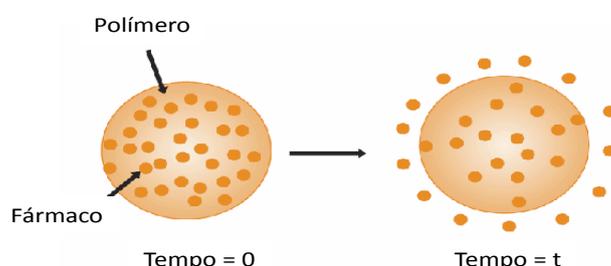


Figura 2.7. Exemplo de um dispositivo para libertação controlada de fármacos (Shaik et al., 2012).

A libertação controlada de um fármaco tem como principal objetivo o controlo temporal e espacial da concentração do fármaco para que o benefício clínico da administração destes seja maximizada e os efeitos adversos minimizados (Surayvanshi et al, 2003); Coimbra, 2010). Implica a associação, química ou física dos fármacos com materiais biocompatíveis em sistemas que quando administrados, tenham a capacidade de controlar de forma pré-definida a taxa de libertação do fármaco a partir deste sistema e/ou conduzir o fármaco até ao local específico em que este deve atuar (Coimbra, 2010).

Quando comparados com os sistemas convencionais de administração de fármacos, os sistemas de libertação controlada oferecem a vantagem de manter a concentração do fármaco constante na faixa terapêutica por um período prolongado, utilizando-se uma dosagem única, o que não acontece nos sistemas convencionais, onde a concentração do fármaco na corrente sanguínea apresenta um pico máximo, baixando seguidamente (Henrique et al., 2006).

Os SLC são classificados de acordo com os mais variados critérios, incluindo a classe de materiais utilizados (poliméricos ou não poliméricos), tipo de agente terapêutico incorporado (moléculas de baixo peso molecular, proteínas, material genético), estado físico (líquido, semi-sólido ou sólido), via de administração, forma como o fármaco se encontra imobilizado no sistema e a natureza do mecanismo que controla a libertação destes (Coimbra, 2010).

O desenvolvimento de um SLC eficaz é uma tarefa complexa, envolvendo o conhecimento diversos requisitos/especificações:

- As propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco;
- A via de administração e as consequentes barreiras fisiológicas e bioquímicas impostas à absorção do fármaco;
- As propriedades do material base (propriedades físico-químicas, biocompatibilidade e possíveis interações com o fármaco);
- Os métodos e tecnologias envolvidas de produção adequados.

Os materiais poliméricos, pela sua variedade, versatilidade e propriedades, são a classe de materiais mais investigados no desenvolvimento de SLC. Uma grande variedade de polímeros, sintéticos, naturais ou semi-sintéticos, podem encontrar aplicações no desen-

volvimento de um SLC. Um requisito fundamental para que os materiais poliméricos possam ser utilizados é que tanto estes como os seus produtos de degradação não sejam tóxicos, e que apresentem uma boa biocompatibilidade, pelo menos com os tecidos com os quais vão estar em contacto direto. Outra propriedade determinante para a viabilidade da utilização de um dado polímero é se este é ou não biodegradável. Os poliésteres e os poliuretanos são exemplos de classes de polímeros sintéticos biodegradáveis utilizados na construção de SLC (Coimbra, 2010). Como exemplo de polímeros naturais temos os polímeros de base proteica e os polissacarídeos. Outros materiais que também podem ser utilizados são os materiais de natureza lipídica e inorgânica.

Alguns polímeros podem ainda ser classificados de bioerodíveis, isto é embora não sofram uma degradação química são suscetíveis de serem dissolvidos em condições fisiológicas. Estes podem também ser boas escolhas para o desenvolvimento de SLC (Coimbra, 2010).

A libertação controlada de um fármaco apresenta vantagens e desvantagens (Surayvanshi, 2003):

Vantagens:

- Redução da flutuação em níveis de estado estacionário;
- Redução da dose necessária;
- Redução do custo nos cuidados com a saúde;
- Aumento da segurança de fármacos com elevada potência.

Desvantagens:

- Diminuição da disponibilidade sistemática;
- Pobre correlação in-vitro e in-vivo;
- Possibilidade de *dumping*;
- Não é possível a remoção da dosagem;
- Aumento do custo de formulação.

Os sistemas de libertação controlada podem ser aplicados em diferentes situações (Surayvanshi, 2003; Verma e Garg, 2001):

- Sistema de libertação de fármaco muco-adesivo;

- Sistema de liberação de fármaco no cólon;
- Sistema de liberação de fármaco pulmonar;
- Sistemas de liberação de fármaco ocular;
- Sistema de liberação via oral;
- Sistemas de liberação de fármaco via nasal;
- Sistema de liberação de fármaco transdérmica;
- Sistema de liberação de fármaco no estômago;
- Sistema de liberação de fármaco vaginal.

Na **Tabela 2.2** estão reunidos de forma sucinta alguns exemplos de aplicação de sistemas de liberação controlada para administração de anti-inflamatórios.

Tabela 2.2. Exemplos de sistemas de liberação controlada com aplicação em anti-inflamatórios.

Anti-inflamatórios	Tipo de dispositivo/alvo	Referência
Diclofenaco de sódio, Meloxicam e Cetoprofeno	Microesferas de quitosano para liberação controlada	(Ozanski e Andrade, 2012)
Cetorolaco de Trometamina	Micropartículas de PLGA para liberação prolongada intraocular	(Rosaneizi, 2008)
Nimesulida	Nanocápsulas e hidrogel para liberação controlada via tópica	(Lenz, 2009)
Flurbiprofeno, Flurbiprofeno sódico, Sulfato de Gentamicina	Micropartículas, hidrogéis para liberação específica no cólon ou liberação prolongada e localizada	(Coimbra, 2010)
Ibuprofeno	Microesferas para a liberação prolongada via parenteral	(Carmignan, 2006)
Celecoxibe	Sistema de liberação tópico mucoadesivo para tratamento do cancro oral	(Cid, 2009)
Cetoprofeno	Micropartículas compostas revestidas por quitosano para liberação controlada	(Lins, 2012)
Cetoprofeno	<i>Patch</i> para sistemas de liberação transdérmicos	(Hussain et al., 2012; Barhate, 2009)
Cetoprofeno	Comprimidos contendo microesferas de cetoprofeno como sistema de liberação bifásica	(Moreira et al., 2012)

3. Desenvolvimento experimental

3.1 Estratégia experimental

A estratégia experimental seguida no presente trabalho pode ser descrita nas seguintes etapas:

Etapa 1. Síntese das dispersões aquosas de poliuretano: Foram sintetizadas quatro PUDs (PUD1, PUD2, PUD3 e PUD4) utilizando dois poliois (um de base poliéster (PCL) e outro de base poliéter (PPG)) e dois extensores de cadeia (EDA e HYD) pelo método do pré-polímero modificado. As PUDs produzidas foram caracterizadas quanto ao teor de sólidos, pH, viscosidade e tamanho de partícula.

Etapa 2. Produção de filmes à base de PUDs com incorporação de cetoprofeno: Foram produzidos filmes pelo método da evaporação de solvente incorporando cetoprofeno. Numa primeira fase realizaram-se testes para a otimização das condições de preparação dos filmes e subsequentemente fez-se a incorporação do cetoprofeno. Foram testadas duas estratégias para solubilizar o cetoprofeno: (i) utilizando um co-solvente (acetona, DMSO e HYD) e (ii) utilizando um emulsionante (Tween 80). Os filmes produzidos foram caracterizados por meio FTIR e DSC.

Etapa 3. Avaliação dos perfis de libertação do cetoprofeno: Os testes foram efetuados a 37 °C utilizando um tampão PBS de pH 7.5. Os perfis de libertação foram determinados recorrendo à técnica de UV ($\lambda=300$ nm) e registados até libertação total do cetoprofeno ou, alternativamente, até à desintegração do filme.

3.2 Técnicas Experimentais

Neste item serão descritos os vários procedimentos utilizados para a caracterização das PUDs e dos filmes produzidos, assim como na determinação dos perfis de libertação do cetoprofeno incorporado nos filmes.

3.2.1 Caracterização das PUDs

As PUDs foram caracterizadas em termos de pH, viscosidade, teor de sólidos e tamanho de partícula de acordo com os seguintes procedimentos:

Determinação do teor de sólidos da dispersão: A determinação do teor de sólidos foi realizada de acordo com o procedimento descrito na norma europeia EN 827:1996. Resumidamente efetuam-se os seguintes passos:

1. Preparar o material: lavar as caixas de petri, secar na estufa e deixar arrefecer no exsiccador;
2. Pesas as caixas de petri e anotar a sua massa;
3. Tarar a balança e recolher a amostra de PUD diretamente da embalagem original;
4. Pesas aproximadamente 1 g de dispersão. Anotar a massa exata (m_i);
5. Introduzir na estufa a 100 °C durante 30 minutos;
6. Retirar da estufa e colocar no exsiccador até arrefecer;
7. Pesas, anotando a massa exata (m_f) e colocar novamente no exsiccador;
8. Repetir a pesagem sucessivamente em intervalos de 30, até que a diferença entre 3 pesagens consecutivas não seja superior a 2 mg.
9. Relacionar a massa final com a massa inicial de acordo com a equação 3.1.

$$\text{Teor de sólidos} = \frac{m_f}{m_i} * 100 \quad \text{eq.(3.1)}$$

Determinação do pH da dispersão: A determinação do pH foi feita com um eletrodo de vidro combinado *SenTix 81* ligado à interface *inoLab pH720*, WTW. A calibração do eletrodo foi feita com padrões WTW de pH 4.0, 7.0, 10.0. Resumidamente, o procedimento adotado foi o seguinte:

1. Antes de iniciar a medição deve-se garantir que a temperatura da água destilada e das amostras seja idêntica. Agitar ligeiramente a PUD para promover a sua homogeneização;
2. Introduzir o eletrodo na PUD. Aguardar a estabilização do valor de pH e registar o valor lido;
3. Retirar o eletrodo, lavá-lo cuidadosamente com água destilada e secá-lo;
4. Repetir a medição do pH. Se em duas medições consecutivas o valor de pH não diferir mais de 0.1, a medição está concluída. Caso contrário repetir até obter valores que cumpram este requisito.

Determinação da viscosidade da dispersão: A medição da viscosidade é realizada de acordo com o procedimento descrito na norma europeia EN 12092:2001. O viscosímetro utilizado corresponde ao modelo *Visco Star Fungilab*, de geometria de cilindros concêntricos (viscosímetro rotacional), equipado com um sistema de aquecimento/refrigeração *Electro Temp*. O *Spindle* adequado é o TL5, ao qual corresponde um volume de amostra de 8 ml. De acordo com a norma, a viscosidade deve ser medida à temperatura de 25 ± 0.5 °C. Os passos a executar são os seguintes:

1. Verificar a calibração do viscosímetro para o *spindle* utilizado;
2. Definir a temperatura do compartimento de amostragem para 25 °C. Aguardar que esta estabilize;
3. Introduzir a amostra no compartimento de amostragem. Aguardar que esta atinja a temperatura estabelecida;
4. Iniciar a medição. Começar pelas velocidades de corte inferiores. Escolher aquela que permita obter valores de 95% para o parâmetro de controlo do viscosímetro;
5. Manter a leitura até que se atinja um valor de viscosidade constante. Caso tal não ocorra, aceitar o valor desde que este se mantenha constante durante 1 minuto;
6. Desligar o viscosímetro e aguardar que o sistema atinja o estado de repouso. Iniciar nova medição. Repetir a medição até que não exista uma diferença superior a 3% entre duas medições consecutivas;
7. O valor da viscosidade da dispersão resulta da média entre os valores de duas medições consecutivas.

Determinação do tamanho de partícula: O tamanho de partícula foi determinado utilizando um equipamento *Malvern Zetasizer Nano ZS*. As medidas foram realizadas utilizando as dispersões diluídas com água.

3.2.2 Caracterização dos filmes

Os filmes produzidos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelhos com transformada de Fourier (FTIR) e por calorimetria diferencial de varrimento (DSC). Neste último caso só foi feita a caracterização dos filmes base (sem cetoprofeno).

FTIR: Foi utilizado um equipamento da marca *Perkin Elmer – Spectrum BX* dotado com um cristal de diamante. Os espectros foram registados na gama do infravermelho

médio (600 a 4000 cm^{-1}) utilizando 16 varrimentos. O procedimento para a aquisição de um espectro foi o seguinte:

1. Adquirir um background nas mesmas condições de análise da amostra;
2. Cortar uma amostra de filme com as dimensões aproximadas de 2X2 cm;
3. Colocar a amostra sobre o cristal e fazer a aquisição do espectro.

DSC: A análise por DSC foi efetuada utilizando um *DSC 204 F1 Phoenix*[®] utilizando o seguinte procedimento:

1. Pesar amostras com uma massa de aproximadamente 10 mg;
2. Selar as amostras num cadinho de alumínio;
3. Iniciar o ciclo de aquecimento (-50°C a 100°C), sob atmosfera de azoto (20 ml/min) e usando uma taxa de aquecimento de 10°C/min. Cada amostra foi submetida a dois varrimentos.
4. Analisar os resultados utilizando o *software Proteus*[®].

3.2.3 Quantificação do cetoprofeno por UV para obtenção dos perfis de libertação

A quantificação do cetoprofeno foi efetuada por espectroscopia de ultravioletas (UV) utilizando um espectrofotómetro *Varian* modelo *Cary 50*. O comprimento de onda utilizado foi de 300 nm. O comprimento de onda foi selecionado com base no espectro de absorção do cetoprofeno (após subtração do branco). O procedimento foi o seguinte:

1. Definir o comprimento de onda para 300 nm;
2. Preparar as amostras, procedendo à sua diluição quando necessário (de forma a o valor lido ficar dentro da gama de concentrações utilizada para a calibração: 5 a 250 ppm);
3. Lavar a cuvete com tampão PBS;
4. Fazer a leitura do branco (o branco corresponde a um ensaio de libertação realizado com um filme base produzido sem o cetoprofeno mas contendo o emulsionante);
5. Lavar a cuvete com o Tampão PBS;
6. Fazer a leitura da amostra e anotar o valor da absorção;
7. Com base na curva de calibração, diluição utilizada e dimensão do ensaio de libertação calcular a massa de cetoprofeno libertada.

3.3 Síntese de Dispersões Aquosas de Poliuretano

As dispersões aquosas de poliuretano foram produzidas utilizando o método do pré-polímero modificado desenvolvido no LSRE-IPB (Fernandes et al., 2010). Produziram-se quatro PUDs diferentes, tendo sido utilizados dois tipos de poliol: um de base poliéter (polipropileno glicol- PPG de massa molecular 2000) e outro de base poliéster (poli-caprolactona- PCL de massa molecular 2000); e duas diaminas como extensores de cadeia: hidrazina (HYD) e etilenodiamina (EDA). A **Tabela 3.1** mostra o sistema químico utilizado na síntese de cada uma das PUDs. O catalisador foi o dibutil-estanho dilaurato (DBDTL) e o co-solvente utilizado a acetona.

Tabela 3.1. Sistema Químico utilizado na síntese de cada uma das PUDs.

	PUD1	PUD2	PUD3	PUD4
Poliol	PCL	PCL	PPG	PPG
Diisocianato	IPDI	IPDI	IPDI	IPDI
Catalisador	DBDTL	DBDTL	DBDTL	DBDTL
Emulsionante Interno	DMPA	DMPA	DMPA	DMPA
Agente de Neutralização	TEA	TEA	TEA	TEA
Extensor de Cadeia	EDA	HYD	EDA	HYD
Co-Solvente	Acetona	Acetona	Acetona	Acetona

A **Figura 3.1** representa de forma esquemática o processo do pré-polímero modificado desenvolvido no LSRE-IPB e adotado neste trabalho. Na **Figura 3.2** mostra-se o sistema experimental utilizado. Este processo é constituído por três etapas principais (síntese do pré-polímero, inversão de fases e extensão de cadeia) que podem ser descritas da seguinte forma:

Síntese do pré-polímero: a síntese do pré-polímero foi realizada em massa por reação dos grupos isocianato (NCO) do diisocianato de isoforona (IPDI) com os grupos hidroxilo (OH) do poliol (PCL ou PPG) e do emulsionante interno (ácido 2,2-bis(hidroximetil) propiónico (DMPA)) utilizando uma razão molar de grupos reativos $[NCO]/[OH] = 1.7$. O DMPA foi pré-neutralizado em solução de acetona utilizando como agente de neutralização a trietilamina (TEA). Como catalisador utilizou-se o dibutylestano dilaurato (DBDTL).

Formação da dispersão do pré-polímero em água: A inversão de fases é promovida através da adição de água ao pré-polímero a caudal controlado.

Extensão de cadeia: Os grupos terminais NCO do pré-polímero reagem com uma diamina (neste estudo utilizou-se HYD ou EDA) formando grupos ureia. A amina é adicionada em solução aquosa à mistura reacional, sob agitação. No final desta etapa faz-se a remoção da acetona, utilizada para diminuir a viscosidade e introduzir o emulsionante interno, obtendo-se a dispersão final que é posteriormente caracterizada.

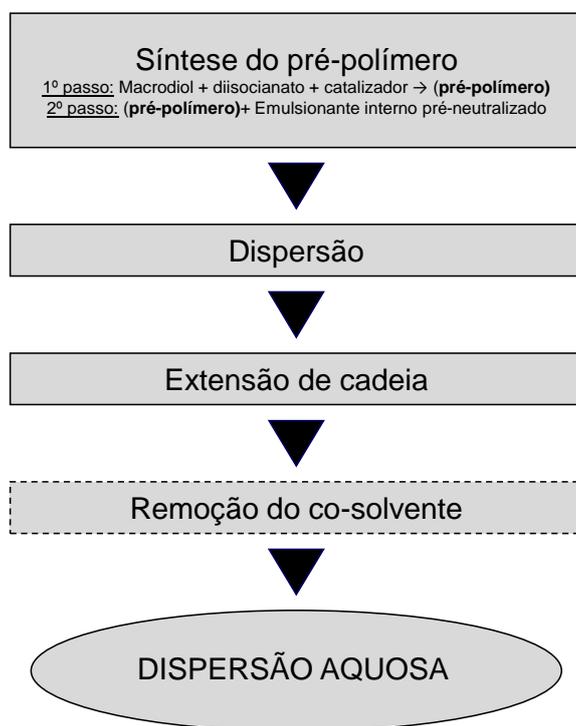


Figura 3.1. Representação esquemática do método do pré-polímero modificado.



Figura 3.2. Reator utilizado na síntese das PUDs.

As PUDs produzidas apresentavam um aspeto leitoso, fluido e não foi detetada a presença de resíduos sólidos como se pode visualizar na **Figura 3.3**. Posteriormente procedeu-se à sua caracterização quanto ao teor de sólidos, pH e viscosidade e tamanho de partícula de acordo com os procedimentos descritos no ponto 3.2.1. A **Tabela 3.2** apresenta um resumo das caracterizações efetuadas.



Figura 3.3. Dispersões aquosas de Poliuretano (PUDs).

Tabela 3.2. Caracterização das dispersões produzidas: pH, teor de sólidos, viscosidade e tamanho de partícula.

Amostra	pH	Teor de sólidos (%, (m/m))	Viscosidade (mPa.s)	Tamanho médio de partícula (nm) (*)
PUD1	7.60	35.9	253.9	57.09
PUD2	7.08	39.7	56.88	72.52
PUD3	7.43	37.0	21.3	143.0
PUD4	7.40	42.0	27.1	104.0

(*) Tamanho médio determinado com base na distribuição em número.

As dispersões produzidas possuem um pH próximo do neutro denotando que amina utilizada como extensor que permanece na forma livre no final do processo produtivo é residual. O teor de sólidos obtido está compreendido entre 35 e 42 %. Como seria de esperar, a viscosidade das PUDs de base poliéster é superior às de base poliéter.

3.4 Produção de filmes à base de PUDs incorporando cetoprofeno

3.4.1 Testes de incorporação

Esta etapa teve como objetivo incorporar o cetoprofeno nos filmes produzidos a partir das PUDs. Os ensaios realizados visaram obter filmes homogêneos sem o registo da formação de precipitado.

Numa primeira fase a incorporação do cetoprofeno foi realizada diretamente. Contudo, devido à baixa solubilidade deste fármaco em água houve necessidade de testar outras alternativas nomeadamente utilizando um co-solvente (HYD, acetona, DMSO) e um emulsionante (Tween 80, HLB=15). No primeiro caso o cetoprofeno foi adicionado ao solvente selecionado e a solução preparada adicionada à PUD. No segundo caso foi preparada intermediariamente uma suspensão em água na presença do emulsionante. De referir que o Tween 80, um emulsionante da família dos polisorbatos, é correntemente utilizado na indústria farmacêutica, indicando que esta alternativa pode ser muito atrativa para o fim em estudo.

Os testes realizados, numa primeira fase só com objetivos qualitativos, foram os seguintes:

1. Incorporação em solução de HYD;
2. Incorporação em solução de acetona;
3. Incorporação em solução de DMSO;
4. Incorporação com Tween 80.

Os solventes selecionados tiveram por base serem solúveis em água e solubilizarem o cetoprofeno. Adicionalmente, a HYD foi selecionada por fazer parte do processo produtivo de algumas das PUDs utilizadas. Contudo esta pode apresentar toxicidade na sua forma livre sendo de difícil remoção ($T_e = 113,5 \text{ }^\circ\text{C}$). Contrariamente, a acetona é de fácil remoção ($T_e = 56,0 \text{ }^\circ\text{C}$). O DMSO, sendo de difícil remoção ($T_e = 189,0 \text{ }^\circ\text{C}$) é fre-

quentemente utilizado na indústria farmacêutica sendo também aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*).

Numa primeira etapa, o cetoprofeno foi dissolvido no solvente selecionado, seguindo-se a sua adição à PUD, sob agitação magnética à temperatura ambiente. A mistura final foi vertida num molde e o filme deixado a secar à temperatura ambiente. Exemplos dos filmes produzidos são mostrados na **Figura 3.4**.

No caso da utilização da HYD e acetona, os filmes obtidos ficaram heterogêneos, tendo sido observada a formação de precipitado. No caso do DMSO, notou-se a formação de aglomerados logo após a adição da solução de cetoprofeno à PUD. Após vários dias a secar, verificou-se que os filmes ainda continham DMSO (apresentavam um aspeto gorduroso e estavam muito pegajosos), sendo que visualmente tinham uma coloração esbranquiçada e um aspeto homogêneo.

Devido à distribuição heterogênea do cetoprofeno no filme no caso da HYD e acetona, e à dificuldade em remover o DMSO, o método de incorporação utilizando um co-solvente foi abandonado.



Figura 3.4. *Aspeto dos filmes produzidos com a utilização de um co-solvente.*

Para a preparação dos filmes utilizando o Tween 80 optou-se por preparar intermедиariamente uma suspensão aquosa contendo o cetoprofeno e o emulsionante. Numa primeira fase a suspensão foi produzida com a ajuda de agitação magnética. Durante a sua adição à PUD observou-se a separação do emulsionante sob a forma de gotículas. Neste caso não se avançou para a preparação do filme uma vez que o aspeto final da mistura permitiu prever a formação de um filme heterogêneo. Numa segunda fase a preparação da suspensão foi realizada com a ajuda de um sistema de agitação tipo ultraturax. Neste caso o filme produzido apresentou-se homogêneo, passando este a ser o método adotado para produzir os filmes para caracterização e realização dos ensaios de libertação.

3.4.2 Produção dos filmes para caracterização e ensaios de liberação

Foram preparados filmes contendo 5 e 10 % de cetoprofeno (razão fármaco/polímero, m/m). A composição da suspensão teve por base a adição de um volume fixo de 8 ml à PUD de forma a obter filmes finais com uma massa de 4 g (base sem água) contendo o teor desejado de cetoprofeno. A quantidade de emulsionante utilizada foi calculada tendo por base obter filmes com 1% de Tween 80 (razão emulsionante/polímero, m/m). O procedimento adotado foi o seguinte:

1. Preparar a suspensão de cetoprofeno. Para tal introduziu-se, num tubo de ensaio, 40 ml de água, 0,2 g de Tween 80 e 1,0 ou 2,0 g de cetoprofeno, respetivamente para preparar os filmes contendo 5 e 10%. Seguidamente, a preparação foi agitada durante 5 min num homogeneizador tipo ultraturax (*CAT Unidrive X 1000*) a 11000 rpm. Decorrido este tempo as suspensões apresentaram um aspeto leitoso;
2. Incorporar a suspensão de cetoprofeno nas várias amostras de PUD Para o efeito pesou-se a quantidade calculada de PUD para um goblé, adicionaram-se 8 ml da suspensão anteriormente preparada e procedeu-se à agitação da mistura. O cálculo da quantidade de PUD a utilizar levou em consideração o teor de sólidos de cada uma das dispersões;
3. Verter a mistura preparada para um molde (placa de petri) e deixar secar à temperatura ambiente até peso constante.

Na **Tabela 3.3** são apresentadas as quantidades usadas na preparação de cada amostra de filme. A nomenclatura utilizada para classificar os filmes é a seguinte: nome da PUD-teor de cetoprofeno. Por exemplo o filme PUD1-5% corresponde ao filme produzido com a PUD 1 (ver formulação na **Tabela 3.1**) contendo 5% de cetoprofeno. Adicionalmente a estes filmes foram produzidos, para as várias PUDs, filmes referência a partir das dispersões puras e das dispersões contendo Tween 80 reproduzindo a concentração de 1% no filme seco.

Tabela 3.3. *Formulação usada na produção dos filmes incorporando cetoprofeno.*

Designação	Massa de PUD (g)	Volume de solução (ml), Composição da suspensão (água+Tween+cetoprofeno)
PUD1-5%	9.5238	8 (20 ml+0.2g+1g)
PUD2-5%	10.8108	8 (20 ml+0.2g+1g)
PUD3-5%	10.0756	8 (20 ml+0.2g+1g)
PUD4-5%	11.1421	8 (20 ml+0.2g+1g)
PUD1-10%	9.5238	8 (20 ml+0.2g+2g)
PUD2-10%	10.8108	8 (20 ml+0.2g+2g)
PUD3-10%	10.0756	8 (20 ml+0.2g+2g)
PUD4 10%	11.1421	8 (20 ml+0.2g+2g)

3.4.2 Caracterização dos filmes obtidos

A **Figura 3.5** mostra as imagens dos filmes obtidos com e sem incorporação de cetoprofeno. Fazendo uma avaliação qualitativa:

1. De uma forma geral os filmes apresentam-se homogêneos com uma boa distribuição do cetoprofeno na matriz de poliuretano;
2. Os filmes com cetoprofeno produzidos com as dispersões que utilizaram HYD como extensor de cadeia (PUD2 e PUD4) apresentaram uma coloração amarelada logo após a secagem. Comparativamente com os filmes que utilizaram uma PUD contendo EDA (PUD1 e PUD3) como extensor, apresentaram uma menor flexibilidade;
3. Comparativamente com os filmes produzidos com a PCL (PUD1 e PUD2), os filmes obtidos a partir das PUDs de base PPG (PUD3 e PUD4) apresentaram maior flexibilidade e elasticidade. Em ambos os casos observou-se que a adição do emulsionante melhorou a flexibilidade e elasticidade, quando comparados com os filmes obtidos a partir das PUD puras.

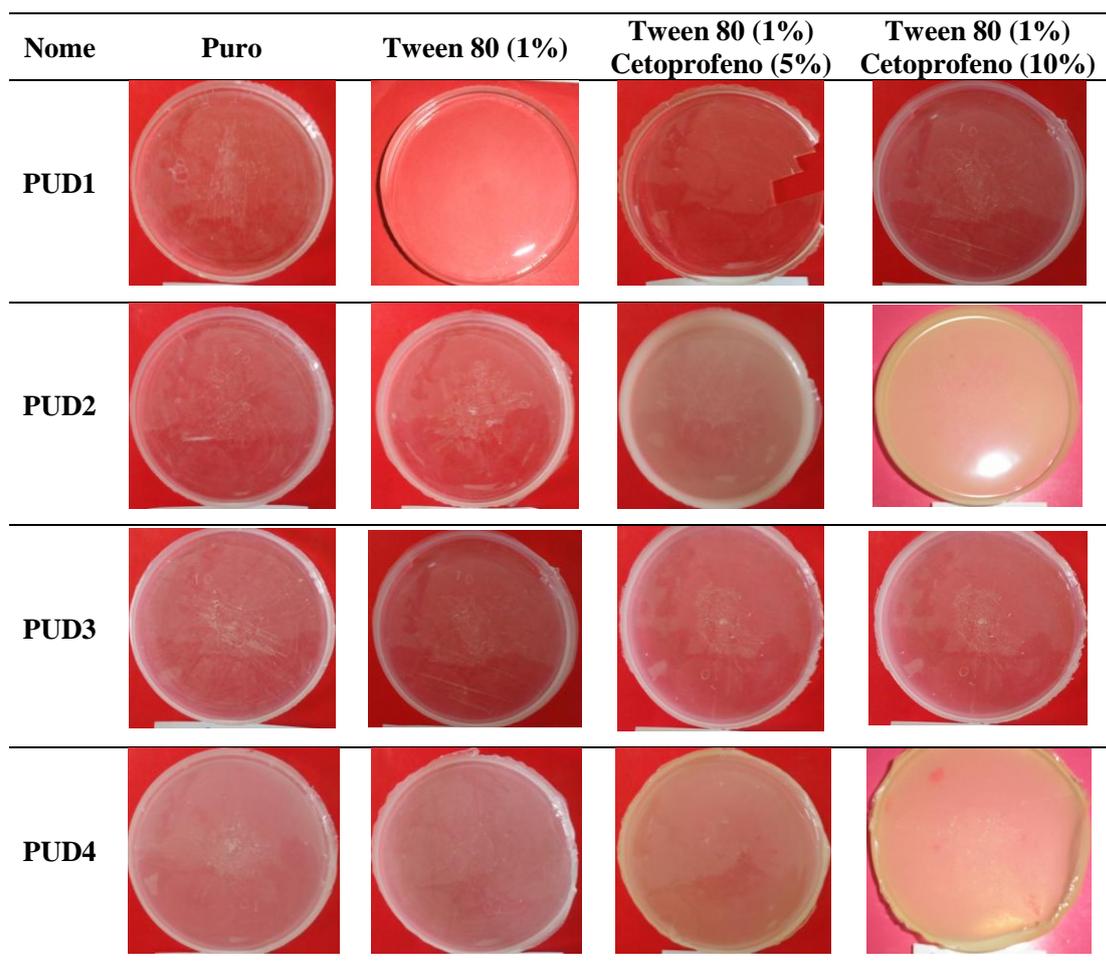


Figura 3.5. *Imagens dos filmes obtidos com e sem a incorporação de cetoprofeno.*

As **Figuras 3.6** e **3.7** mostram os espectros de FTIR para os filmes produzidos com PCL (PUD1-5%) e PPG (PUD3-5%), respetivamente. Nessas figuras faz-se a comparação com os filmes obtidos sem adição de cetoprofeno. Em termos de absorção no infravermelho, o cetoprofeno é caracterizado por apresentar as seguintes bandas típicas: 3050, 1670 e 1655 cm^{-1} correspondendo às vibrações por estiramento dos C-Hs, do C=O do grupo ácido e C=O do grupo cetona, respetivamente. Em ambas as figuras pode observar-se nitidamente o aparecimento/intensificação de um ombro na zona dos carbonilos (assinalado nas figuras com uma seta). Este facto evidencia que, nos filmes produzidos, existe cetoprofeno incorporado. A mesma tendência foi observada nos filmes com HYD.

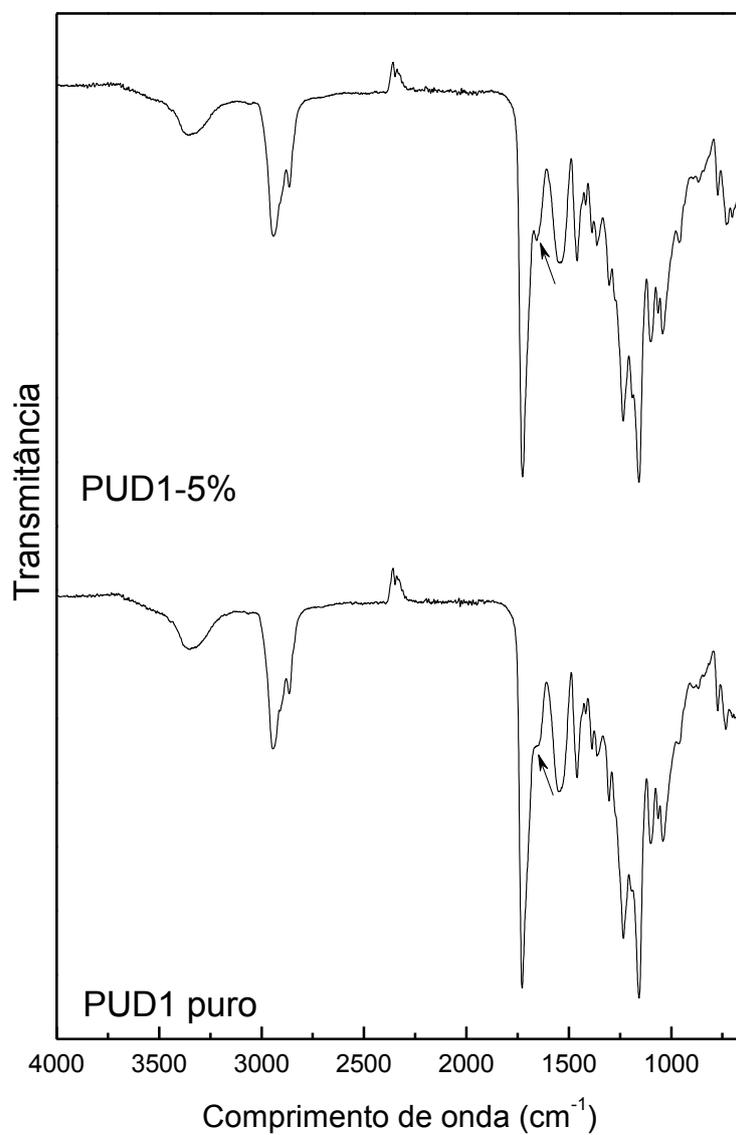


Figura 3.6. FTIR para os filmes produzidos com PUD1 (PCL, EDA) puro (PUD1) e incorporando cetoprofeno (PUD1-5%).

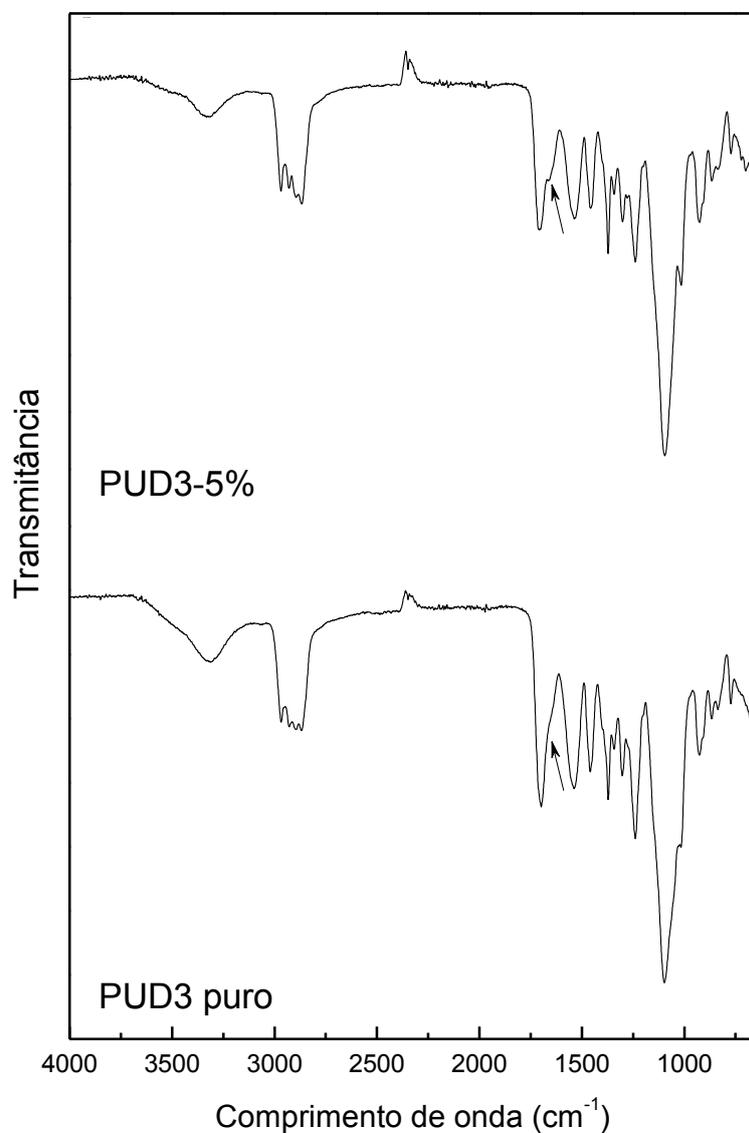


Figura 3.7. FTIR para os filmes produzidos com PUD3 (PPG, EDA) puro (PUD3) e incorporando cetoprofeno (PUD1-5%).

Os filmes produzidos sem cetoprofeno foram caracterizados por DSC. Em todas as amostras analisadas não se conseguiu visualizar de forma clara a temperatura de transição vítrea (T_g). Verificou-se ainda que os filmes produzidos com as PUD à base de PCL apresentaram cristalização, sendo esta mais evidente quando a HYD foi utilizada como extensor de cadeia. A **Figura 3.8** mostra os termogramas obtidos para as duas dispersões obtidas com HYD como extensor (PUD2 (PCL) e PUD4 (PPG)).

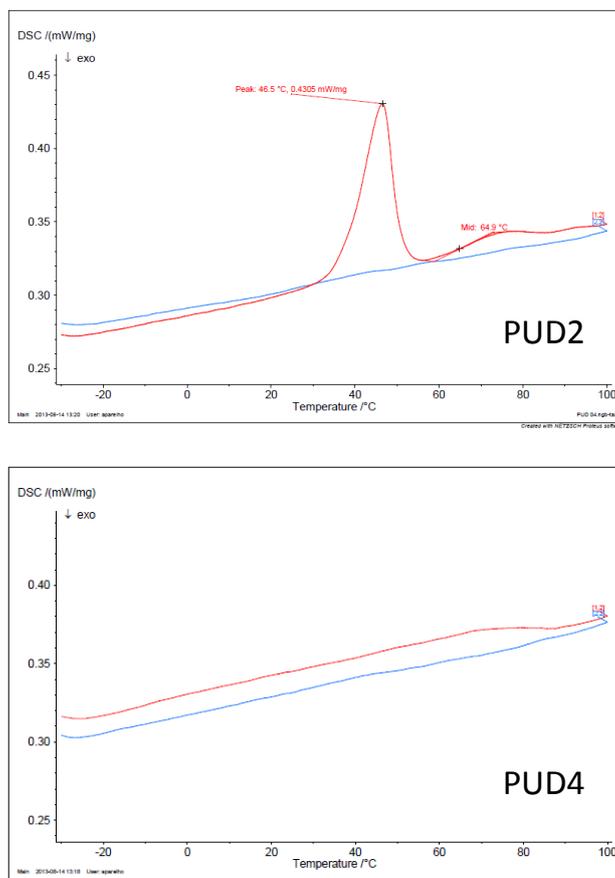


Figura 3.8. Termogramas obtidos com os filmes produzidos com PUD2 e PUD4. A linha a vermelho representa o 1º varrimento e a azul o 2º.

3.5 Teste de libertação do cetoprofeno

Esta etapa teve como objetivo avaliar o perfil de libertação do cetoprofeno incorporado nos filmes tendo-se seleccionado para meio de teste um tampão de PBS de pH 7,5. Adicionalmente registou-se a durabilidade destes no meio de teste.

Os testes foram realizados em duplicado tendo-se definido a seguinte programação para a recolha de amostras: nas primeiras 8 horas de 1 em 1 hora ou de 2 em 2 horas; depois das 8 horas de 24 em 24 horas. Seguidamente descreve-se o procedimento adotado:

1. Cortar os filmes com dimensão aproximadamente 1x1 cm e pesar;
2. Introduzir as amostras nos frascos devidamente identificados;
3. Adicionar 2 ml de tampão PBS em cada um dos frascos. Nota: Preparação do tampão PBS: pesar 0.595 g de fosfato de Sódio bibásico, 0.0475 g de fosfato de potássio

monobásico e 2.0 g de Cloreto de Sódio. Adicionar 250 ml de água ultrapura e agitar até que a dissolução seja completa. Medir e registrar o pH da solução final (pH \approx 7.5);

4. Colocar os fracos numa incubadora a 37 °C;
 5. Para os tempos de incubação programados, recolher a solução de PBS dos frascos e guardar num novo frasco. Colocar no frigorífico até à análise por UV (procedimento descrito no ponto 3.2.3);
 6. Repor 2 ml de tampão PBS e repetir todo o procedimento até a finalização do estudo de libertação (atingir um libertação de 100% ou ter-se dado a degradação do filme.
- Após a recolha das amostras procedeu-se à determinação da concentração do cetoprofeno pelo procedimento para leitura UV ($\lambda=300$ nm) descrito no ponto 3.2.3. Com base nos dados obtidos foi construído o perfil de libertação.

Previamente à análise das amostras recolhidas procedeu-se à calibração do UV. Para tal prepararam-se várias soluções de cetoprofeno em tampão PBS (5, 10, 25, 50, 100, 150, 200 e 250 ppm) e um branco contendo apenas o tampão PBS. A curva de calibração obtida está representada na **Figura 3.9**. O coeficiente de correlação obtido para esta curva foi de 0.9995.

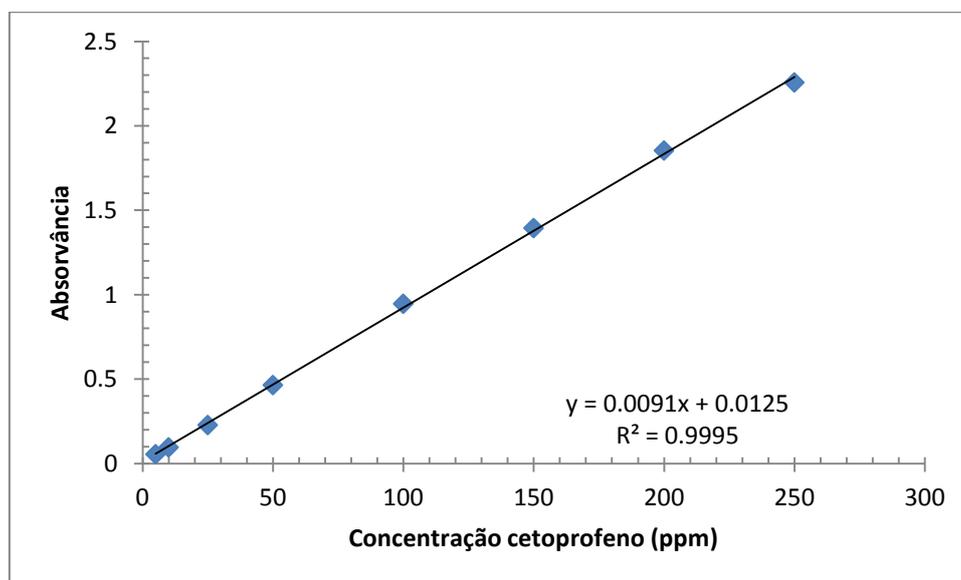


Figura 3.9. Curva de calibração do cetoprofeno.

A **Tabela 3.4** mostra, a título de exemplo de cálculo, o registo experimental e valores calculados para a construção do perfil de libertação. Os restantes resultados podem ser consultados no ANEXO A. Com base no duplicado foi calculada a média e o erro (Eq 1). Para uma amostra de tamanho N ($i=1, \dots, N$) o erro define-se como:

$$EMA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |X_i - \bar{X}| \quad \text{Eq.(3.2)}$$

Tabela 3.4. Registo e tratamento dos resultados experimentais para um dos ensaios realizados com a amostra PUD1-5% (massa inicial de fármaco incorporado = 5,1350 mg).

Tempo (h)	Abs	C (ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	1,2899	140,3736	1403,7363	2,8075	2,8075	54,7
4	0,5602	60,1868	601,8681	1,2037	4,0112	78,1
6	0,2688	28,1648	281,6484	0,5633	4,5745	89,1
8	0,1448	14,5385	145,3846	0,2908	4,8653	94,7
24	0,0894	8,4505	84,5055	0,1690	5,0343	98,0
48	0,0082	0,0820	7,6374	0,0153	5,0496	98,3
72	0,0262	0,1310	13,0220	0,0260	5,0756	98,8
96	0,0083	0,0415	3,1868	0,0064	5,0820	99,0

As **Figuras 3.10** a **3.17** representam os perfis de libertação para os vários casos estudados.

Analisando o perfil de libertação para a amostra PUD1-5% (**Figura 3.10**) verifica-se que grande parte do cetoprofeno se liberta nas primeiras oito horas (94% do fármaco incorporado). De todos os filmes analisados este foi o que apresentou maior durabilidade (96 horas). Verificou-se ainda uma boa reprodutibilidade dos ensaios como pode ser verificado pela análise da **Figura 3.10 B**.

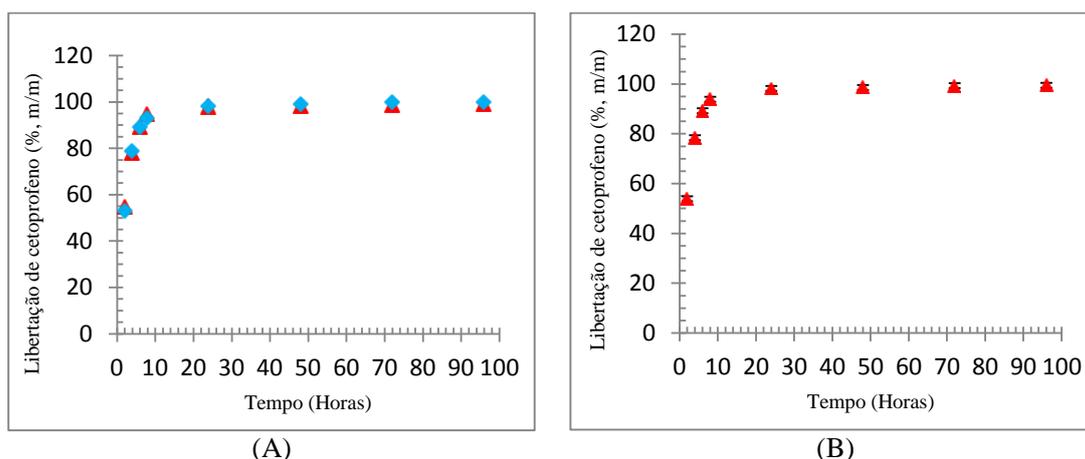


Figura 3.10. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD1-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

No caso do filme PUD1-10% (**Figura 3.11**) verificou-se que o filme apresentou uma durabilidade menor (48 horas). Neste caso a reprodutibilidade dos ensaios também piorou (**Figura 3.11 B**). Observou-se uma libertação de 82% do fármaco incorporado ao fim de 8 horas e de 100% ao fim de 48 horas.

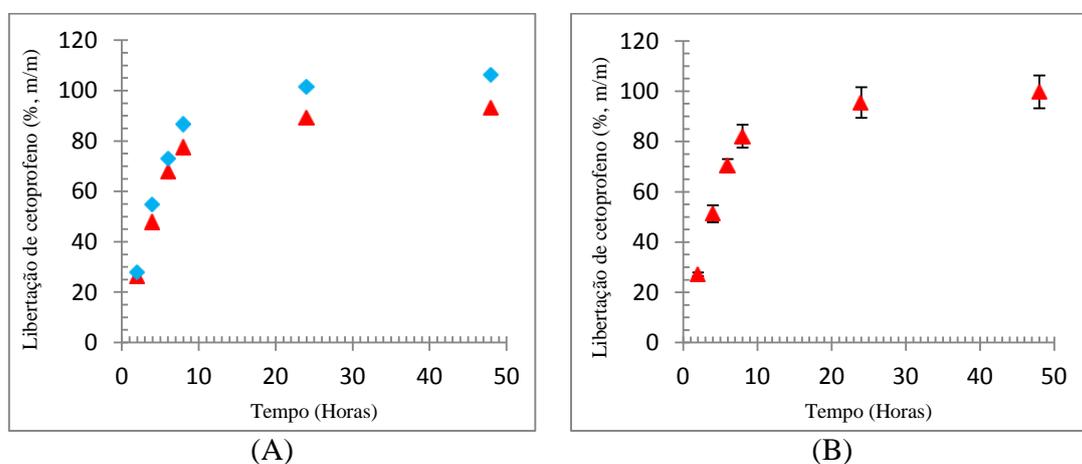


Figura 3.11. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD1-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

Para o filme PUD2, isto é para os filmes feitos com PCL HYD, a durabilidade foi de uma forma geral baixa (8 horas para o filme com 5% (**Figura 3.12**) e 3 horas para o filme com 10% (**Figura 3.13**)). Tal como acontece para o PUD1, a taxa de libertação é

superior nas horas iniciais. A reprodutibilidade das experiências também foi boa em ambas as experiências.

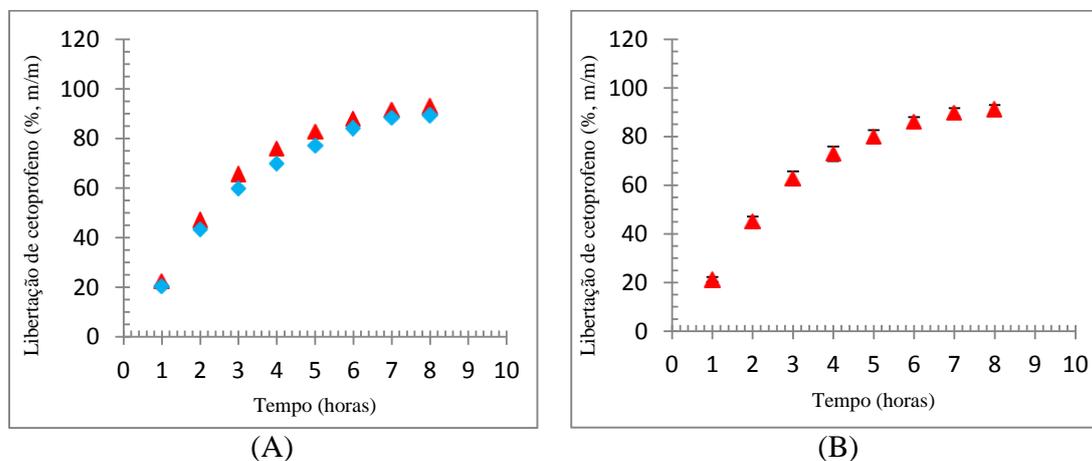


Figura 3.12. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD2-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

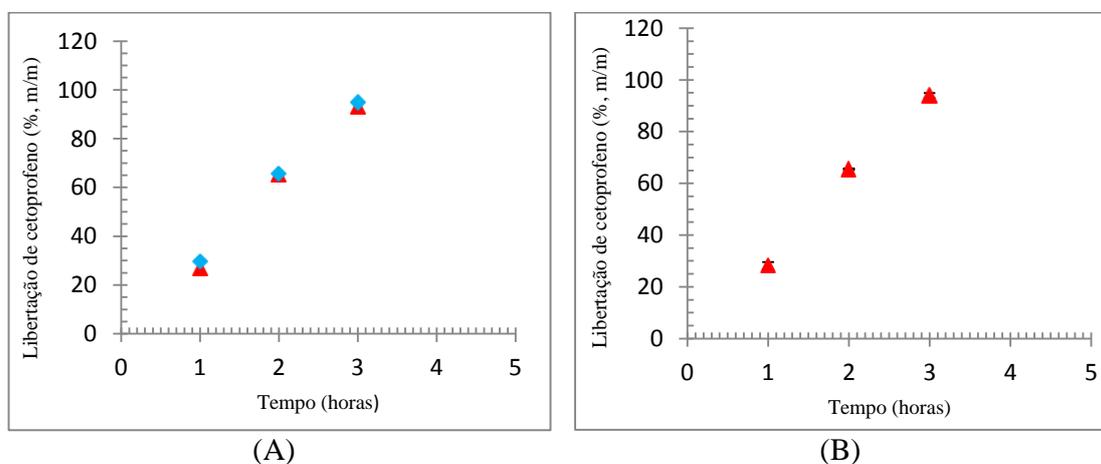


Figura 3.13. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD2-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

Passando seguidamente às amostras produzidas com PPG e EDA (PUD3), verificou-se que, contrariamente aos casos anteriores, a durabilidade aumentou com o teor de cetoprofeno incorporado. Assim, obteve-se uma durabilidade de 24 horas para o filme contendo 5% (**Figura 3.14**) e de 96 horas para o filme produzido com 10% (**Figura 3.15**).

Comparativamente com os homólogos que utilizam PCL verificou-se que a libertação é mais lenta. Ao fim de 8 horas libertou-se 52% (em oposição a 94%) para o filme contendo 5% e 35% (em oposição a 82%). A reprodutibilidade das experiências, foi neste caso, também boa.

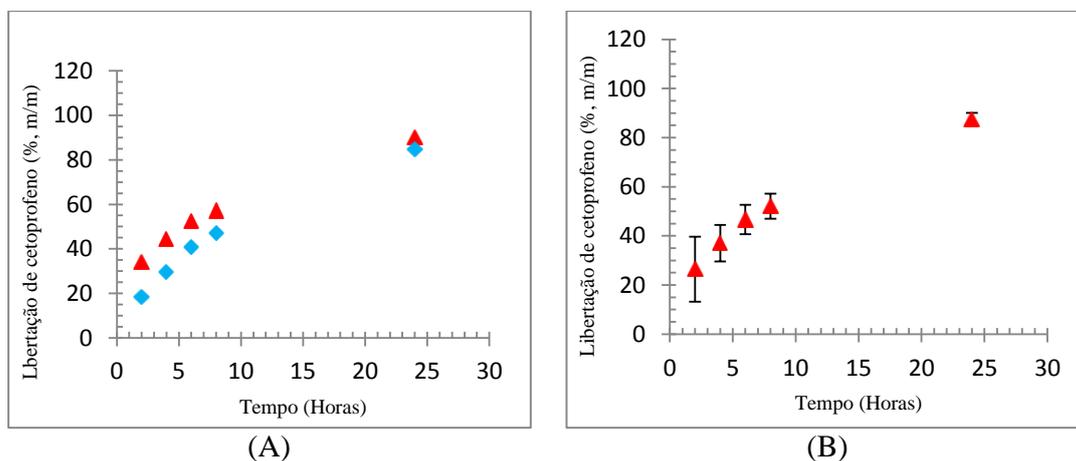


Figura 3.14. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD3-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

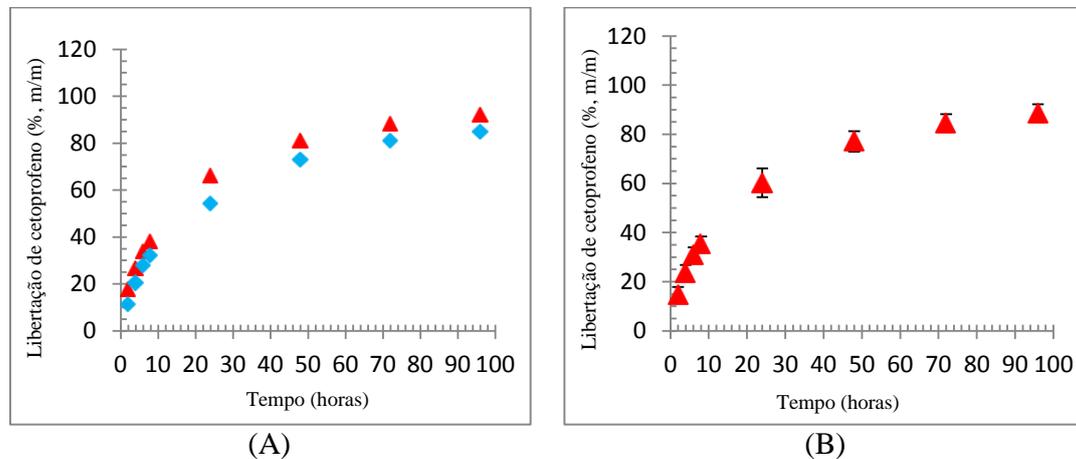


Figura 3.15. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD3-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

De uma forma geral, os filmes produzidos com a PUD4 (PPG, HYD) apresentaram uma durabilidade baixa (7 horas para o filme incorporando 5% (**Figura 3.16**) e 24 horas para o filme contendo 10% (**Figura 3.17**). Tal como nos filmes produzidos com PCL, a libertação registada para o tempo de referência de 8 horas baixou quando se utiliza

como extensor a HYD em vez da EDA. Neste caso confirmou-se a tendência de a durabilidade dos filmes aumentar com o teor de cetoprofeno incorporado podendo tal estar relacionado com o polímero base utilizado (PPG).

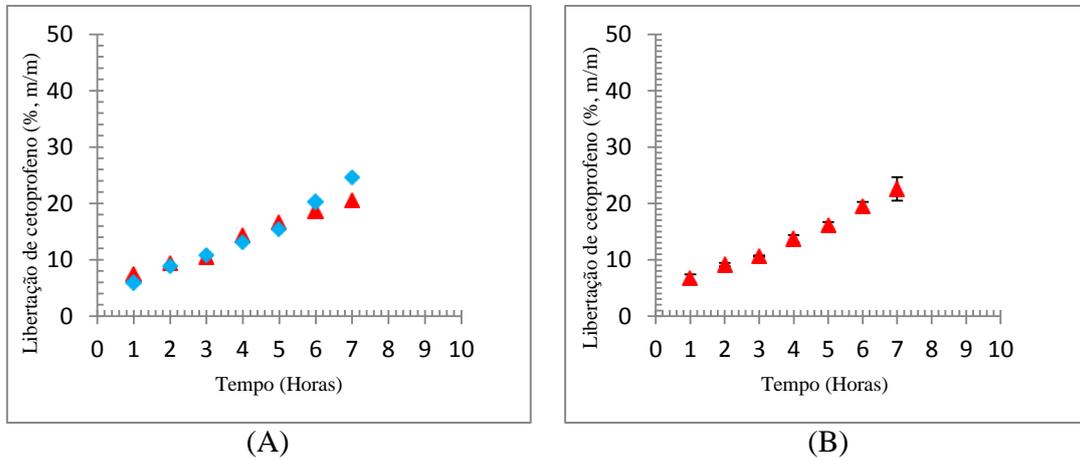


Figura 3.16. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD4-5%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

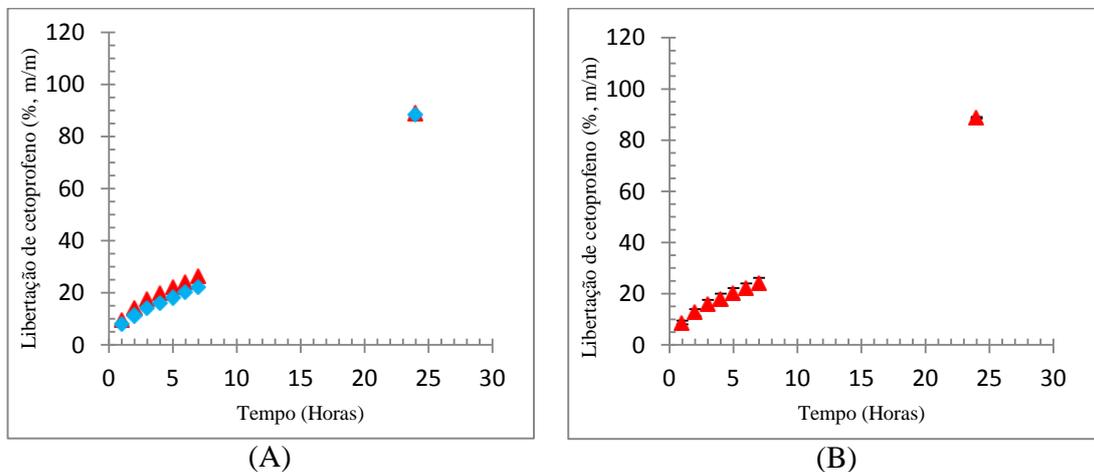


Figura 3.17. Perfil de libertação do cetoprofeno para o filme PUD4-10%. Representação das duas réplicas (A) e da média com o respetivo erro (B).

A **Tabela 3.5** apresenta um resumo de todos os ensaios efetuados focando a duração máxima dos filmes e o teor de libertação obtido ao fim de 8 horas e para a sua duração máxima. De uma forma geral verifica-se:

1. Para cada série (PCL ou PPG), a introdução de HYD como extensor traduz-se na diminuição da durabilidade dos filmes, assim como na diminuição do teor de cetoprofeno libertado;
2. No caso da série baseada em PCL verifica-se que a durabilidade e teor de cetoprofeno libertado diminuem com o aumento do cetoprofeno incorporado, isto é, quando se passa de 5 para 10%.
3. No caso da série baseada em PPG verifica-se o contrário. Tanto a durabilidade como o teor de cetoprofeno libertado aumentam com o aumento do cetoprofeno incorporado;
4. O filme que apresentou menor durabilidade foi o PUD1-10% (PCL, EDA), sendo esta de apenas 3 dias. Não obstante para este tempo curto libertou-se 94% do cetoprofeno incorporado;
5. No caso da maior durabilidade, tanto para o filme PUD1-5% (PCL, EDA) como para o filme PUD3-10% (PPG, EDA) atingiram-se 96 horas;
6. A maior taxa de libertação às 8 horas foi observada para o filme PUD1-5% (94%) e a menor para o filme PUD4-10% (25%).

Tabela 3.5. Registo da duração máxima dos filmes e correspondente teor de cetoprofeno libertado. Adicionalmente apresenta-se o valor libertado ao fim de 8 horas.

		PUD1	PUD2	PUD3	PUD4
		PCL, EDA	PCL, HYD	PPG, EDA	PPG, HYD
Cetoprofeno=5%	Máximo duração (h)	96	8	24	7
	Máx libertação (% , m/m)	100	91	87	23
	Máx libertação 8 h (% , m/m)	94	91	52	-
Cetoprofeno=10%	Máximo duração (h)	48	3	96	24
	Máx libertação (% , m/m)	100	94	89	89
	Máx libertação 8 h (% , m/m)	82	-	35	25

4. Conclusões e perspectivas de trabalho futuro

Este trabalho teve como objetivo testar a possibilidade de utilização de dispersões aquosas de poliuretano (PUDs) como material de suporte para a produção de sistemas de libertação controlada de cetoprofeno, um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) utilizado no tratamento de uma grande variedade de doenças inflamatórias agudas e crónicas incluindo a artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante.

O trabalho compreendeu as seguintes etapas: (i) Síntese das dispersões aquosas de poliuretano; (ii) Produção dos filmes à base de PUDs com incorporação de cetoprofeno e (iii) Avaliação dos perfis de libertação do cetoprofeno.

Foram sintetizadas quatro PUDs (PUD1, PUD2, PUD3 e PUD4) utilizando dois poliois (um de base poliéster (PCL) e outro de base poliéter (PPG)) e dois extensores de cadeia (EDA e HYD) utilizando um método desenvolvido no LSRE-IPB (método do pré-polímero modificado). As PUDs produzidas foram caracterizadas quanto ao teor de sólidos, pH, viscosidade e tamanho de partícula. De uma forma geral apresentaram um aspeto leitoso e fluido não tendo sido detetados resíduos sólidos. O pH medido foi próximo do neutro (7,08-7,60) e o teor de sólidos ficou compreendido entre 35 e 42 %. Em síntese obtiveram-se dispersões estáveis e com um elevado teor de sólidos o que facilitou a formação dos filmes na etapa (ii).

Os filmes, incorporando ou não cetoprofeno, foram produzidos pelo método da evaporação de solvente. Numa primeira fase realizaram-se testes para a otimização das condições de preparação e posteriormente fez-se a incorporação do cetoprofeno. Foram testadas duas estratégias para solubilizar o cetoprofeno: (i) utilizando um co-solvente (acetona, DMSO e HYD) e (ii) utilizando um emulsionante (Tween 80).

De todos os métodos testados para a incorporação do cetoprofeno nas PUDs, o que apresentou melhores resultados foi o método de incorporação com Tween 80 resultando em filmes bastante homogéneos sem vestígios de cetoprofeno precipitado. De referir

que o Tween 80 é frequentemente utilizado em formulações farmacêuticas sendo por isso atrativo para a aplicação estudada neste trabalho.

Os filmes produzidos foram caracterizados por meio de FTIR e DSC. No primeiro caso foi possível confirmar a incorporação efetiva do cetoprofeno e no segundo caso comprovar que os filmes produzidos à base de PCL podiam desenvolver cristalinidade, o que não se verificou nos de base PPG que se apresentaram mais flexíveis.

De uma forma geral observou-se que, os filmes produzidos com as dispersões que utilizam HYD como extensor de cadeia (PUD2 e PUD4) e contendo cetoprofeno apresentavam uma coloração amarelada logo após a secagem. Os filmes produzidos com as PUDs que contêm EDA (PUD1 e PUD3) ficaram mais flexíveis, comparativamente com os que contêm HYD (PUD2 e PUD4). Comparativamente com os filmes produzidos com PCL (PUD1 e PUD2), os filmes obtidos a partir das PUDs de base PPG (PUD3 e PUD4) apresentam maior flexibilidade e elasticidade. Em ambos os casos observou-se que a adição do emulsionante melhorou a flexibilidade e elasticidade dos filmes, quando comparados com os filmes obtidos a partir das PUDs puras.

Os testes de liberação de cetoprofeno foram efetuados a 37 °C utilizando um tampão PBS de pH 7,5. Os perfis de liberação foram determinados recorrendo à técnica de UV ($\lambda=300$ nm) e registados até liberação total do cetoprofeno ou, alternativamente, até à desintegração do filme.

Dentro da mesma série, verificou-se que a introdução de HYD como extensor resultou na diminuição da durabilidade dos filmes, assim como na diminuição do teor de cetoprofeno libertado. No caso da série baseada em PCL verifica-se que a durabilidade e teor de cetoprofeno libertado diminuíram com o aumento do cetoprofeno incorporado, isto é, quando se passa de 5 para 10%. No caso da série baseada em PPG verifica-se o contrário.

Os filmes produzidos com PPG são mais flexíveis, apresentam uma durabilidade menor para baixos teores de cetoprofeno (5%), aumentando quando aumenta o teor de cetoprofeno. Adicionalmente apresentam um perfil de liberação mais lento. Os filmes baseados em PCL são de uma forma geral mais resistentes (com a exceção dos produzidos com HYD) apresentando um perfil de liberação mais rápido.

Em síntese, o estudo aqui apresentado permitiu analisar de forma sistemática o efeito da formulação da PUD (efeito do poliol usado (PCL e PPG) e do extensor de cadeia (EDA e HYD) e do teor de cetoprofeno (5 e 10%) na durabilidade do filme e no perfil de liberação. Os resultados obtidos podem ajudar na seleção do material de base mais adequado para um determinado fim. Adicionalmente, e mais importante, comprovou-se a viabilidade de utilizar PUDs como material base para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, utilizando como exemplo o cetoprofeno.

A avaliação da toxicidade e da atividade anti-inflamatória dos filmes produzidos foi considerada estando em curso neste momento no grupo do Professor Armando Cunha Júnior.

Como trabalho futuro seria interessante estudar outros anti-inflamatórios e outras formulações de PUDs. No caso particular do presente estudo, a compreensão dos mecanismos que levam ao amarelecimento dos filmes de base HYD quando incorporam o cetoprofeno, assim como o aumento da durabilidade dos filmes de PPG com HYD quando se aumenta o teor de cetoprofeno (efeito contrário ao que se observa com a PCL), são pontos que ficam em aberto.

Uma outra alternativa de utilizar as PUDs (alternativa aos filmes) consiste na produção de partículas que apresentam uma morfologia de aglomerados de nanopartículas em estruturas de tamanho micro. Neste caso foi já realizado um estudo preliminar que está descrito no anexo B.

5. Referências bibliográficas

Allison D. Tuttle, D.V.M., Mark Papich, M.S., D.V.M., Dipl. A.C.V.C.P., Gregory A. Lewbart, M.S., V.M.D., Dipl. A.C.Z.M., Shane Christian, B.S., Conny Gunkel, Dr. Med. Vet., and Craig A. Harms, D.V.M., Ph.D., Dipl. A.C.Z.M., (2006). Pharmacokinetics of ketoprofen in the green iguana (*iguana iguana*) following single intravenous and intramuscular injections. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 37(4):567-570.

Avanshi k., Mogal R., Pawar Y., Shaikh A. (2003). Drug Delivery Systems-A Review. Editor A V Gothoskar.

Barni A., Levi. (2003). Aqueous polyurethane dispersions: a comparative study of polymerization processes. *Journal of Applied Polymer Science*, 88:716-723.

Coimbra P.M.A. (2010). Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural. *Tese de Doutorado*, Coimbra, Portugal.

Coimbra, I.B., Ferreira, B.S.A., Coimbra, A.M.V., Anderson, M.I.P., Andrada, N.C. (2011). Uso dos Anti-Inflamatórios Não-Hormonais na Dor Crônica em Pacientes com Osteoartrite (Osteoartrose). *Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar*, Brasil.

Coutinho F.M.B., Delpech M.C. (2002). Síntese e Caracterização de Polímeros em Dispersões Aquosa à Base de Polibutadieno Líquido Hidroxilado e Diferentes Diisocianatos. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 12(4):248-254.

Date, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Rang, H.P. (2007). Farmacologia. 6ª edição, *Elsevier Science Publishers*, Rio de Janeiro, Brasil.

Dieterich D. (1981). Aqueous emulsions, dispersions and solutions of polyurethanes; Synthesis and properties. *Progress in Organic Coatings*, 9:281-340.

- Durrieu V. (2002). Synthèse et caractérisation de dispersions aqueuses de polyuréthane. *Tese de doutoramento*, INPG, Grenoble, France.
- Eusina L.F.C., Tanno L.K., Oliveira A.K.B., Kalil J., Motta A.A. (2008). Drug provocation test in non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) hypersensitivity patients- suggestion of a practical approach. *Rer. bras. alerg. Imunopatol*, 31:60-63.
- Fernandes I.P.M. (2008). Dispersões Aquosas de Poliuretano e Poliuretano-ureia. Conceção do produto e Metodologias de Caracterização. *Dissertação de Mestrado*, Bragança, Portugal.
- Fernandes, I.P.M., Costa, M.R.N., Barreiro, M.F. (2010). Dispersões aquosas de poliuretano isentas de NMP. *Relatório de projeto – Documento interno*.
- Griesser H. J. (1991). Degradation of Polyurethanes in Biomedical Applications-A Review. *Elsevier Science Publishers*, 33:329-354.
- Harisha R.S., Hosamani K.M., Keri R.S., Shelke N., Wadi V.K., Aminabhavi T.M. (2010). Controlled release of 5-fluorouracil from biomedical polyurethanes. *Indian Academy of sciences*, 122 (2):209-216.
- Henrique J.S., Falcare R.S., Lopes P.S. (2006). Sistemas de libertação controlada. *Pharmacia Brasileira*.
- Hepburn C. (1992). Polyurethane Elastomers. 2ª edição, *Elsevier Applied Science*, .
- Howard G.T. (2002). Biodegradation of polyurethane: a review. *Elsevier Science Publishers*, 49:245-252.
- Jang J.Y., Jhong Y.K., Cheong I.W., Kim J.H. (2002). Effect of process variables on molecular weight and mechanical properties of water-based polyurethane dispersion. *Colloids and Surfaces A: physicochem. And Eng. Aspects*, 196:135-143.
- Kim B.K. (1996). Aqueous polyurethane dispersion. *Colloid Polymer Science*, 274:599-611.
- Kummer C.L., Coelho T.C.R.B. (2002). Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: current Issues. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 52(4):498-512.

- Lamba N. M. K., Woodhouse K. A., Cooper S. L. (1998). Polyurethanes in Biomedical Applications. *CRC Press LLC*, United States of America.
- Lee H.T., Wu S.Y, Jeng R.J. (2006). Effects of sulfonated polyol on the properties of the resultant aqueous polyurethane dispersions. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 276:176-185.
- Markusch P.H., Tirpak R.E. (1990). Waterborne polyurethane ionomers, Waterborne and higher-solids coatings. *Symposium*, New Orleans, USA.
- Monteiro E.C.A., Trindade J.M.F., Duarte, A.L.B.P., Chahade W.H. (2008). Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). *Temas de reumatologia clínica*, 9:53-63.
- Moreira K., Miranda L.N., Zétola M., Pezzini B.R., Bazzo G.C. (2012). Comprimidos contendo microesferas de cetoprofeno como sistema de liberação bifásica. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 33(1):71-76.
- Oliveira B.S., Fleith C.D., Zétola M., Pezzini B.R., Bazzo G.C. (2011). Efeito da massa molar do acetobutirato de celulose e da adição de poli (3-hidroxitirato) sobre as características das microesferas e o prolongamento da liberação do cetoprofeno. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 32(1):63-67.
- Pinto F.C.H., Junior A.S.C., Oréfica R.L., Ayres E., Andrade S.P., Lima L.D.C., Moura S.A.L., Silva G.R. (2012). Controlled release of triamcinolone acetonide from polyurethane implantable devices: application for inhibition of inflammatory-angiogenesis. *J Mater Sci: Mater Med*, 23:1431-1445.
- Rençber S., Karavana S.Y., Ozyazici M. (2009). Bioavailability File: KETOPROFEN. *FABAD J. Pharm. Sci*, 34:203-216.
- Shaik M.R., Korsapati M., Panati D. (2012). Polymers in Controlled Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharma Sciences*, 2(4):112-116.
- Verma R.K., Garg S. (2001). Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions. *Pharmaceutical Technology*, 25(2):1-14.
- Zia K.M., Bhatti H.N., Bhatti I.A. (2007). Methods for polyurethane and polyurethane composites, recycling and recovery: A review. *Elsevier Science Publishers*, 67:675-692.

Anexos

ANEXO A. Registo dos resultados para os ensaios de libertação

Tabela A1. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD1-5% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,135 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	1,2899	140,3736	1403,736	2,807473	2,807473	54,8
4	0,5602	60,1868	601,8681	1,203736	4,011209	78,1
6	0,2688	28,1648	281,6484	0,563297	4,574505	89,1
8	0,1448	14,5385	145,3846	0,290769	4,865275	94,7
24	0,0894	8,4505	84,50549	0,169011	5,034286	98,0
48	0,0082	0,0820	7,637363	0,015275	5,04956	98,3
72	0,0262	0,1310	13,02198	0,026044	5,075604	98,8
96	0,0083	0,0415	3,186813	0,006374	5,081978	99,0

Tabela A2. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD1-5% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,990 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	1,4591	158,9670	1589,6700	3,1793	3,1793	53,1
4	0,7123	76,9011	769,0110	1,5380	4,7174	78,8
6	0,3013	31,7363	317,3626	0,6347	5,3521	89,4
8	0,1135	11,0989	110,9890	0,2220	5,5741	93,1
24	0,1556	15,7253	157,2527	0,3145	5,8886	98,3
48	0,0302	1,9451	19,4506	0,0389	5,9275	99,0
72	0,0605	5,2747	26,3736	0,0527	5,9802	99,8
96	0,0050	0,0250	1,3736	0,0027	5,9830	99,9

Tabela A3. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD1-10% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 11.60 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	1,4069	153,2308	1532,3080	3,0646	3,0646	26,4
4	1,1464	124,6044	1246,0440	2,4921	5,5567	47,9
6	1,0658	115,7473	1157,4730	2,3149	7,8716	67,9
8	0,5248	56,2967	562,9670	1,1259	8,9976	77,6
24	0,6372	68,6484	686,4835	1,3730	10,3706	89,4
48	0,2043	2,0430	223,1319	0,4463	10,8168	93,2

Tabela A4. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD1-10% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 10.04 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	1,3322	145,0220	1450,2200	2,9004	2,9004	27,9
4	1,2797	139,2527	1392,5270	2,7851	5,6855	54,7
6	0,8783	95,1429	951,4286	1,9029	7,5884	73,0
8	0,6594	71,0879	710,8791	1,4218	9,0101	86,6
24	0,7197	77,7143	777,1429	1,5543	10,5644	(101,6)
48	0,2229	2,2290	243,5714	0,4871	11,0515	(106,3)

Tabela A5. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD2-5% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 4,835 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,5017	53,7582	537,5824	1,0752	1,0752	22,2
2	0,5607	60,2417	602,4176	1,2048	2,2800	47,2
3	0,4206	44,8462	448,4615	0,8969	3,1769	65,7
4	0,2364	24,6044	246,0440	0,4921	3,6690	75,9
5	0,1611	16,3297	163,2967	0,3266	3,9956	82,6
6	0,1301	12,9231	129,2308	0,2585	4,2541	88,0
7	0,0938	8,9341	89,3407	0,1787	4,4327	91,7
8	0,0405	3,0769	30,7692	0,0615	4,4943	93,0

Tabela A6. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD2-5% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 4,780 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,4536	48,4725	484,7253	0,9695	0,9695	20,3
2	0,5137	55,0769	550,7692	1,1015	2,0710	43,3
3	0,3727	39,5824	395,8242	0,7916	2,8626	59,9
4	0,2315	24,0659	240,6593	0,4813	3,3440	70,0
5	0,1680	17,0879	170,8791	0,3418	3,6857	77,1
6	0,1660	16,8681	168,6813	0,3374	4,0231	84,2
7	0,1016	9,7912	97,9121	0,1958	4,2189	88,3
8	0,0376	2,7582	27,5824	0,0552	4,2741	89,4

Tabela A7. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD2-10% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,305 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,6594	71,0879	710,8791	1,4218	1,4218	26,8
2	0,9393	101,8462	1018,4620	2,0369	3,4587	65,2
3	0,6847	73,8681	738,6813	1,4774	4,9360	93,0

Tabela A8. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD2-10% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,110 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,7006	75,6154	756,1538	1,5123	1,5123	29,6
2	0,8532	92,3846	923,8462	1,8477	3,3600	65,8
3	0,6907	74,5275	745,2747	1,4905	4,8505	95,0

Tabela A9. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD3-5% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,275 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	0,8354	90,4286	904,2857	1,8085	1,8086	34,3
4	0,2563	26,7912	267,9121	0,5358	2,3443	44,4
6	0,2097	21,6703	216,7033	0,4334	2,7778	52,7
8	0,1206	11,8791	118,7912	0,2376	3,0154	57,2
24	0,8025	86,8132	868,1319	1,7363	4,7516	90,1

Tabela A10. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD3-5% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,8450 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	0,5048	54,0989	540,9890	1,0820	1,0820	18,5
4	0,3065	32,3077	323,0769	0,6462	1,7281	29,6
6	0,3069	32,3516	323,5165	0,6470	2,3752	40,6
8	0,1811	18,5275	185,2747	0,3705	2,7457	47,0
24	1,0189	110,5934	1105,9340	2,2119	4,9576	84,8

Tabela A11. Registro e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD3-10% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 10,740 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	0,8815	95,4945	954,9451	1,9099	1,9099	17,7830
4	0,4503	48,1099	481,0989	0,9622	2,8721	26,7420
6	0,3682	39,0879	390,8791	0,7818	3,6538	34,0209
8	0,2244	23,2857	232,8571	0,4657	4,1196	38,3572
24	1,3695	149,1209	1491,209	2,9824	7,1020	66,1264
48	0,7528	81,3516	813,5165	1,6270	8,7290	81,2757
72	0,3527	37,3846	373,8462	0,7477	9,4767	88,2374
96	0,2092	21,6154	216,1538	0,4323	9,9090	92,2627

Tabela A12. Registro e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD3-10% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 11,010 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
2	0,5883	63,27473	632,7473	1,2655	1,2655	11,4941
4	0,4643	49,64835	496,4835	0,9930	2,2584	20,5128
6	0,3858	41,02198	410,2198	0,8204	3,0789	27,9646
8	0,2204	22,84615	228,4615	0,4569	3,5358	32,1147
24	1,1272	122,4945	1224,945	2,4499	5,9857	54,3662
48	0,9439	102,3516	1023,516	2,0470	8,0326	72,9587
72	0,4169	44,43956	444,3956	0,8888	8,9215	81,0312
96	0,215	22,25275	222,5275	0,4451	9,3666	85,0735

Tabela A13. Registro e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD4-5% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 4.550 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,1662	16,8901	168,9011	0,3378	0,3378	7.4242
2	0,0539	4,5495	45,4945	0,0910	0,4288	9.4240
3	0,0358	2,5604	25,6044	0,0512	0,4800	10.5495
4	0,0917	8,7033	87,0330	0,1741	0,6541	14.3751
5	0,0608	5,3077	53,0769	0,1062	0,7602	16.7081
6	0,0535	4,5055	45,0550	0,0901	0,8503	18.6886
7	0,0499	4,1099	41,0989	0,0822	0,9325	20.4951

Tabela A14. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD4-5% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 5,705 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,1675	17,0330	170,3297	0,3407	0,3407	5,9712
2	0,0871	8,1978	81,9780	0,1640	0,5046	8,8451
3	0,0626	5,5055	55,0550	0,1101	0,6147	10,7752
4	0,0723	6,5714	65,7143	0,1314	0,7462	13,0790
5	0,0724	6,5824	65,8242	0,1316	0,8778	15,3865
6	0,1394	13,9451	139,4505	0,2789	1,1567	20,2753
7	0,1260	12,4725	124,7253	0,2495	1,4062	24,6477

Tabela A15. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD4-10% réplica 1 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 10.930 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,4845	51,8681	518,6813	1,0374	1,0374	9,5
2	0,2334	24,2747	242,7473	0,4855	1,5229	13,9
3	0,1952	20,0769	200,7692	0,4015	1,9244	17,6
4	0,1293	12,8352	128,3516	0,2567	2,1811	20,0
5	0,1207	11,8901	118,9011	0,2378	2,4189	22,1
6	0,1069	10,3736	103,7363	0,2075	2,6264	24,0
7	0,1206	11,8791	118,7912	0,2376	2,8640	26,2
24	3,1359	343,2308	3432,3080	6,8646	9,7286	89,0

Tabela A16. Registo e tratamento dos resultados experimentais para o ensaio realizado com a amostra PUD4-10% réplica 2 (massa inicial do cetoprofeno incorporado no filme 12.190 mg).

Tempo (H)	Abs	C(ppm)	C _{corrigida} (ppm)	m (mg)	m _{acumulada} (mg)	% (m/m)
1	0,4542	48,5385	485,3846	0,9708	0,9708	8,0
2	0,1967	20,2418	202,4176	0,4048	1,3756	11,3
3	0,1725	17,5824	175,8242	0,3516	1,7273	14,2
4	0,1165	11,4286	114,2857	0,2286	1,9558	16,0
5	0,1314	13,0659	130,6593	0,2613	2,2171	18,2
6	0,1203	11,8462	118,4615	0,2369	2,4541	20,1
7	0,1270	12,5824	125,8242	0,2516	2,7057	22,2
24	3,6849	403,5604	4035,6040	8,0712	10,77692	88,4

ANEXO B. Produção de microesferas de poliuretano por atomização das dispersões aquosas de poliuretano

A produção de microesferas de poliuretano foi efetuada pela técnica de atomização utilizando um sistema Nisco Var J30 (Figura B1). Esta técnica consiste na formação de gotículas num *nozzle* utilizando como alimentação uma solução contendo o material encapsulante a caudal controlado sob pressão.

As dispersões aquosas de poliuretano são sistemas coloidais binários onde as partículas de poliuretano estão dispersas em água. O tamanho médio de partícula é de cerca de 100 nm. No processo de atomização, formam-se aglomerados destas partículas de dimensão nanométrica, gerando deste modo estruturas de maior dimensão (de 15 a 70 μm , dependendo das condições utilizadas). Assim, as microesferas obtidas apresentam um aspeto semelhante a pequenas “amoras” (aglomerados de tamanho micro formados por associação de partículas de tamanho nano). Esta morfologia pode ser observada nas imagens registadas com uma ampliação de 400X para todos os ensaios realizados.

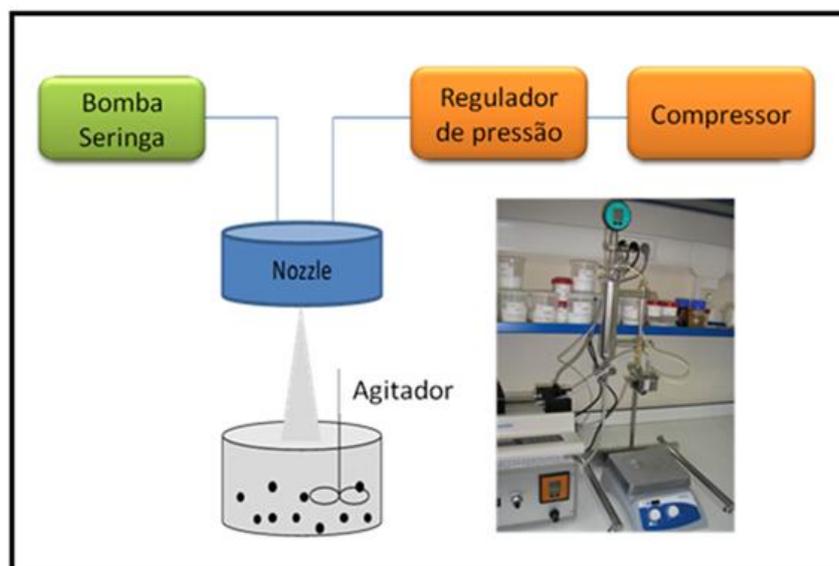


Figura B1. Sistema Nisco Var J30 existente no LSRE-IPB.

O processo de produção pode ser descrito resumidamente em duas fases:

1. Formação do *spray*: a dispersão aquosa de poliuretano é alimentada ao bico atomizador por ação de uma bomba de seringa. Aqui ocorre a atomização da dispersão (formação das partículas) sob pressão (azoto pressurizado);

2. Consolidação das microesferas formadas: as microesferas formadas são recolhidas em água destilada.

As dispersões aquosas de poliuretano utilizadas nos ensaios realizados foram:

- PUD1, produzida a partir de polioliol PPG2000 e extensor de cadeia HYD;
- PUD4, produzida a partir do polioliol PCL2000 e extensor de cadeia HYD.

Antes de proceder à atomização, as dispersões foram concentradas no evaporador rotativo a 40 °C e pressão de 72 mbar até remover aproximadamente 20 ml de água. Finalizada esta etapa, procedeu-se à atomização de 20 ml de dispersão concentrada tendo sido dispensados 5 ml que foram recolhidos numa tina contendo 100 ml de água.

Foram testadas várias condições de pressão e caudal de alimentação da dispersão ao *nozzle*. A formação das microesferas produzidas foi seguida por microscopia ótica (MO). As **Tabelas B1-B4** apresentam o registo de imagens efetuado para cada ensaio realizado, assim como o registo do tamanho médio de partícula estimado em cada caso.

De uma forma geral, ocorreu obstrução do *nozzle* com alguma frequência. Este facto é devido principalmente às propriedades adesivas e capacidade de formação de filmes das PUD. De entre as condições testadas, o caudal de 0.2 ml/min e pressão de 350 mbar (Teste 3) originaram os melhores resultados no que respeita ao processo de atomização e formação das microesferas.

Tabela B1- Registo das imagens obtidas através do MO com ampliação de 100X e 400X para os ensaios de atomização da PUDI.

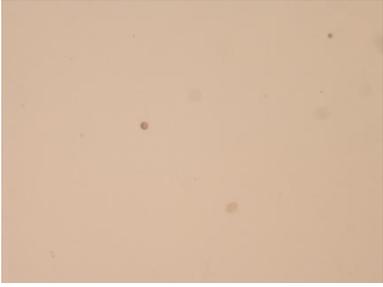
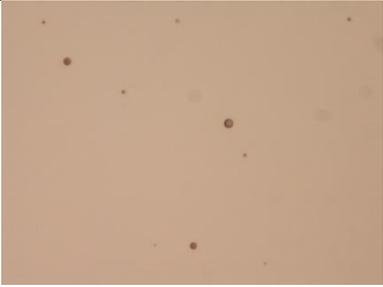
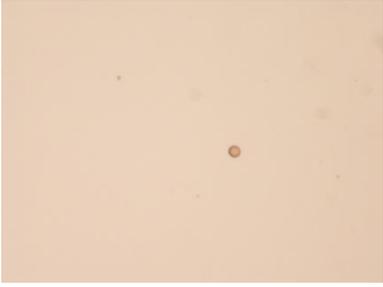
Ensaio	Condições de atomização	
	Caudal = 0.2 ml/min, P = 300 mbar	
	100 X	400 X
Teste 2		
		Tamanho médio = 35.4µm
Teste 3	Caudal = 0.2 ml/min, P = 350 mbar	
	100 X	400 X
		
		Tamanho médio = 33.7µm
Teste 4	Caudal = 0.2 ml/min, P = 400 mbar	
	100 X	400 X
		
		Tamanho médio = 58.9 µm

Tabela B2. Registo das imagens obtidas através MO com ampliação de 100X e 400X para os ensaios de atomização da PUDI (continuação).

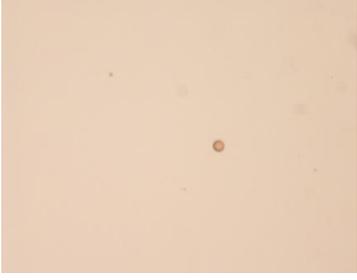
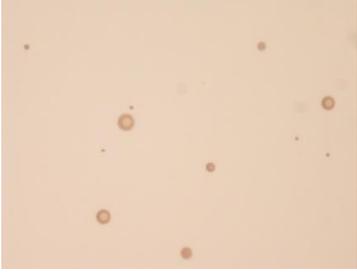
Ensaio	Condições de atomização	
	Caudal = 0.2 ml/min, P = 300 mbar	
	100 X	400 X
Teste 5		 Tamanho médio= 65.7 μm
Teste 6	Caudal = 0.2 ml/min, P = 350 mbar	
	100 X	400 X
		 Tamanho médio = 101.1μm

Tabela B3. Registo das imagens obtidas através MO com ampliação de 400X para os ensaios de atomização da PUD4.

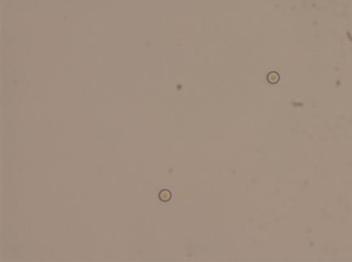
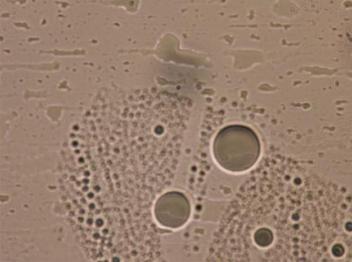
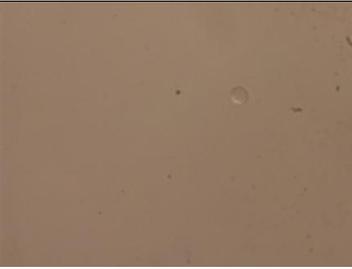
Ensaio	Condições de atomização	
	Caudal = 0.1 ml/min, P = 350 mbar	
	400 X	
Teste 7	 <p>Tamanho médio= 15.156µm</p>	
Teste 8	Caudal = 0.2 ml/min, P = 350 mbar	
	400 X	
	 <p>Tamanho médio = 65.676µm</p>	
Teste 9	Caudal = 0.3 ml/min, P = 350 mbar	
	400 X	
	 <p>Tamanho médio =70.728µm</p>	

Tabela B4- Registo das imagens obtidas através MO com ampliação de 400X para os ensaios de atomização da PUD4 (continuação).

Ensaio	Condições de atomização	
	Caudal = 0.1 ml/min, P = 350 mbar	
	400 X	
Teste 10	 <p>Tamanho médio= 50μm</p>	
Teste 11	Caudal = 0.2 ml/min, P = 350 mbar	
	400 X	
	 <p>Tamanho médio = 20.208μm</p>	

PC47

Development of ketoprofen delivery systems based on aqueous polyurethane dispersions

Erica Leite^{a,b,c}, Isabel Fernandes^a, Eliane Ayres^b, Filomena Barreiro^{a*}, Armando Silva-Cunha^c

^aLaboratório de Processos de Separação e Reação (LSRE), Laboratório Associado LSRE/LCM, Instituto Politécnico de Bragança, Campus Santa Apolónia Ap. 1134, 5301-857 Bragança, Portugal. * barreiro@ipb.pt

^cUniversidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia, Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, 31270-010 Belo Horizonte, MG-Brasil.

^bUniversidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, 31270-010 Belo Horizonte, MG-Brasil.

Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl) propionic acid) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to treat a wide range of acute and chronic inflammatory diseases, e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis and ankylosing spondylitis. Its prolonged oral administration is associated with several gastrointestinal reactions such as irritation and ulceration. In this context, ketoprofen is a good candidate for controlled release administration systems.

This work aims to test the suitability of using aqueous polyurethane dispersions (PUDs) as the base vehicle for producing ketoprofen controlled release systems. In a first step, polyester (polycaprolactone, PCL) and polyether (polypropylene glycol, PPG) based PUDs have been synthesized by using a modified pre-polymer method. Two chain extenders have been assayed (ethylenediamina (EDA) and hydrazine monohydrate (HYD)). The obtained dispersions have been characterized in terms of pH, viscosity, solid content and particle size. In a second step, incorporation of ketoprofen in the produced PUDs was studied following two main strategies to enhance ketoprofen solubility in water, namely the use of a co-solvent (acetone, DMSO and HYD) and the use of a nonionic surfactant (Tween 80). For this last case an intermediate step comprising the preparation of a ketoprofen suspension was needed. Ketoprofen incorporation was tested at contents of 5% and 10% (drug/polymer ratio, w/w). When solubilization was achieved films prepared by solution casting method were produced.

In conclusion, ketoprofen was successfully incorporated in the produced PUDs being the best results obtained when Tween 80 was used. The films obtained by this methodology were completely homogeneous, transparent and flexible. The next steps in this work in progress will concentrate on the evaluation of ketoprofen release profiles that will support the design of the appropriate drug delivery system. Different typologies can be envisaged (patches, or implants) depending on a compromise between film properties and release behavior.

Acknowledgments:

To LSRE (strategic project PEst-C/EQB/LA0020/2011).

Development of ketoprofen delivery systems based on aqueous polyurethane dispersions

Erica Leite^{a,b,c}, Isabel Fernandes^a, Eliane Ayres^b, Filomena Barreiro^{a*}, Armando Silva-Cunha^c

^(a) Laboratório de Processos de Separação e Reação (LSRE), Laboratório Associado LSRE/ICM, Instituto Politécnico de Bragança, Campus Santa Apolónia, 5314, 5301-857 Bragança, Portugal; *barreiro@ipb.pt
^(b) Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Escola de Design, Departamento de Tecnologia de Produção, Avenida Antônio Carlos, 7500, Bairro São Lou, 31270-910 Belo Horizonte, MG, Brazil
^(c) Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Farmácia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, 31270-910 Belo Horizonte, MG, Brazil

Introduction

- ✓ Ketoprofen (2-(3-benzoylphenyl) propionic acid) (Figure 1) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to treat a wide range of acute and chronic inflammatory diseases, e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis and ankylosing spondylitis. Its prolonged oral administration is associated with several gastrointestinal reactions such as irritation and ulceration;
- ✓ In this context, ketoprofen is a good candidate to be microencapsulated, enabling protection and a controlled administration;
- ✓ This work aims to test the suitability of using aqueous polyurethane dispersions (PUDs) as the base vehicle for producing ketoprofen controlled release systems.

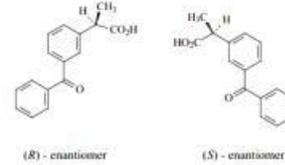


Figure 1. Ketoprofen enantiomers structure.

PUD preparation

- ✓ In a first step, polyester (polycaprolactone, PCL) and polyether (polypropylene glycol, PPG) based PUDs have been synthesized by using a modified pre-polymer method (Figure 2).
- ✓ The base system comprises PPG or PCL (polyol), IPDI (isocyanate), DMPA (Hydrophilising diol), TEA (DMPA neutralizer), acetone (co-solvent) and DBTDL was used as catalyst.
- ✓ Two chain extenders have been assayed (ethylenediamina (EDA) and hydrazine monohydrate (HYD)).
- ✓ The obtained dispersions have been characterized in terms of pH, viscosity, solid content and particle size (Table 2).

Tabela 1. pH, viscosity, solid content and particle size.

Process	pH	Solid content (%) w/w	Particle Size (nm) ^a	Viscosity (mPa.s)
PUD1	7.40	42.0	85.5 (s)	11.6
PUD2	7.43	37.0	113.5 (s)	—
PUD3	7.08	39.7	107 (s)	0.45
PUD4	7.60	35.9	120 (s)	—



Figure 3. Aqueous polyurethane dispersions.

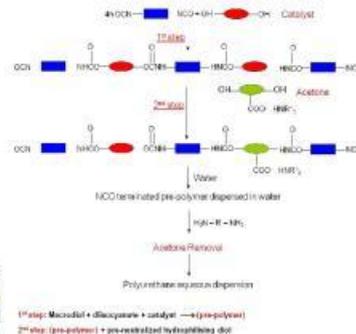


Figure 2. Schematic representation of the modified pre-polymer process.

Films preparation

- ✓ Films were prepared by solution casting method (Figure 4).
- ✓ Incorporation of ketoprofen in the produced PUDs was studied following two main strategies to enhance ketoprofen solubility in water:
 - By using a co-solvent (acetone, DMSO and HYD);
 - By using of a nonionic surfactant (Tween 80).
- ✓ For this last case an intermediate step comprising the preparation of a ketoprofen suspension was needed.
- ✓ Ketoprofen incorporation was tested at contents of 5% and 10% (drug/polymer ratio, w/w).



Figure 4. Films production by casting method



Figure 5. Films prepared using acetone, DMSO, HYD and Tween 80.

Conclusions and future work

- ✓ ketoprofen was successfully incorporated in the produced PUDs being the best results obtained when Tween 80 was used.
- ✓ The films obtained by this methodology were completely homogeneous, transparent and flexible. Additionally Tween 80 is compatible with pharmaceutical applications.
- ✓ The next steps in this work in progress will concentrate on the evaluation of ketoprofen release profiles that will support the design of the appropriate drug delivery system. The process is being optimized due to the UV-VIS interference of Tween 80.
- ✓ Different typologies can be envisaged (patches or implants) depending on a compromise between film properties and release behaviour.
- ✓ Oral administration is being also considered by means of PUD atomization which results in nano-in-micro particle systems (Figure 6).



Figure 6. PUD nano-in-micro particles obtained by atomization in a Var J30 microencapsulation unit.

Acknowledgements

To LSRE (strategic project PEst-C/EQB/LA0020/2011.)

