UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

PEDRO LAZZARIN MARANI

**Estudo da influência das características
estruturais da Hidroxipropil-Metil-Celulose
(HPMC) nas propriedades de superfície de filmes
poliméricos, na incorporação e liberação de
nicotina**

Versão corrigida da dissertação conforme Resolução CoPGr 5890

O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo
Data do depósito na SPG:
29/04/2015

PEDRO LAZZARIN MARANI

**Estudo da influência das características
estruturais da Hidroxipropil-Metil-Celulose
(HPMC) nas propriedades de superfície de
filmes poliméricos, na incorporação e
liberação de nicotina**

*Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Química*

Orientador: Profa. Dra. Denise F. S. Petri

São Paulo
2015

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Marani, Pedro Lazzarin
M311e Estudo da influência das características estruturais da
hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) nas propriedades de
superfície de filmes poliméricos, na incorporação e liberação de
nicotina / Pedro Lazzarin Marani. -- São Paulo, 2015.
101p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Petri, Denise Freitas Siqueira

1. Físico-química 2. Polímeros I. T. II. Petri, Denise Freitas
Siqueira, orientador.

541.3 CDD

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre me deu forças para perseverar e seguir buscando as metas e objetivos que desenhei, tanto pessoal quanto profissionalmente;

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a buscar mais conhecimento e aplica-lo em minhas atividades do dia-a-dia, nunca me acomodando com o presente e acreditando em um futuro melhor;

Aos meus irmãos, André e Marina, pela parceria de toda a vida, seja ela nos momentos de alegria ou tristeza;

À minha esposa, Camila, pelo amor e sacrifício em me propiciar seguir meus sonhos e por estar sempre ao meu lado, me levantando nos momentos de dificuldade e celebrando a cada pequeno sucesso conquistado;

À minha filha, Livia, que a cada pequeno abraço ou grande sorriso me enche de energia para seguir o meu caminho diário e que ele sempre vale a pena;

A todos os meus familiares, tios e primos, e a todos os meus amigos que sempre acharam que eu podia mais e nunca duvidaram de que este sonho seria possível;

Aos meus chefes, que acreditaram que essa empreitada seria essencial para o meu desenvolvimento e me incentivavam a todo o momento em segui-la;

À minha orientadora Prof^a Dra. Denise Freitas de Siqueira Petri, por sua paciência, seus ensinamentos, sua amizade e principalmente por ter acreditado em mim em todos os momentos de dificuldade encontrados ao longo deste trabalho. Sem a sua ajuda, não teria alcançado essa realização;

Aos professores Dr. Jivaldo do Rosário Matos e Dr. Yoshio Kawano, pelos comentários e sugestões feitos durante o exame de qualificação que me ajudaram a fazer deste um trabalho melhor e mais completo;

Aos professores Dra. Maria Encarnación Vazquez Suarez-Iha, Dr. Fabio Rodrigo Piovezani Rocha e Dr. Jonas Gruber pelos ensinamentos compartilhados ao longo dos meses de iniciação científica que trago até hoje;

Aos demais professores que tive durante minha graduação e pós-graduação que não me ensinaram tudo o que sei hoje, mas me ensinaram como aprender tudo o que sei hoje;

Aos meus colegas de laboratório, por todas as conversas durante um boliche de final de ano, um bolo durante uma celebração qualquer ou principalmente durante um dos muitos cafés que compartilhamos;

Um agradecimento especial à Georgia Delmilio, pois sem ela nada disso seria possível; ela é parte integrante deste trabalho e sua ajuda foi indispensável;

À CNPq, pelo financiamento deste projeto.

*"Não se pode resolver um problema
com a mesma mentalidade de
quando o criamos."*

Albert Einstein

RESUMO

Marani, P. L. **Estudo da influência das características estruturais da Hidroxipropil-Metil-Celulose (HPMC) nas propriedades de superfície de filmes poliméricos, na incorporação e liberação de nicotina.** 2015. 101 p. Dissertação – Programa de Pós Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) é um éter de celulose que possui estrutura variável dependendo da quantidade de grupos metila, apolares, e hidroxipropoxila, polares, inseridos na cadeia polimérica celulósica. A polaridade do polímero é controlada através da quantidade de grupos metila (DS) e de hidroxipropoxila (MS) e afeta as propriedades de filmes poliméricos finos e espessos, além de alterar as características de liberação controlada de princípios ativos (neste caso nicotina) incorporados em filmes de HPMC, reticulados através de uma reação de esterificação com ácido cítrico.

Com exceção do polímero com baixo DS e alto MS (e por consequência mais polar), filmes finos apresentam valores de energia superficial próximos aos de poliestireno ou poli(metacrilato de metila) ($\sim 41 \text{ mJ/m}^2$), indicando forte orientação molecular dos grupos metila ao ar, de acordo com um modelo apresentado. Esta orientação favoreceu as interações com o ar, que se organizou na superfície, formando pequenas cavidades superficiais, de acordo com imagens de microscopia de força atômica (AFM). Apesar de seguirem a mesma ordem de acordo com a polaridade dos polímeros, os valores de energia superficial observados para filmes espessos foram mais elevados, devido a uma menor quantidade de grupos metila orientados ao ar, acarretados por uma maior interação intermolecular no “bulk” do filme polimérico e uma consequente diminuição nos graus de liberdade da molécula polimérica. Um modelo para a estrutura de filmes espessos é proposto, no qual a variação nos valores de DS e MS explica as diferentes estruturas superficiais observadas em imagens de AFM.

A incorporação de nicotina em filmes espessos também sofre influência dos valores de DS e MS; uma maior incorporação do princípio ativo foi observada em maiores DS e menores MS. A liberação controlada do princípio ativo também é influenciada por esses fatores estruturais, porém o pH do meio externo também é um fator a ser considerado: somente em pHs maiores que 8,8, onde a nicotina se encontra majoritariamente na sua forma

neutra/desprotonada, pode-se observar uma cinética mais lenta e controlada para o polímero de maior MS e menor DS. A força iônica também influencia a cinética de liberação, porém em uma extensão muito menor que uma variação no pH. Os resultados obtidos também foram analisados segundo o modelo de liberação de Korsmeyer-Peppas, que quantifica a interação princípio ativo-matriz polimérica e descreve o mecanismo de liberação através do parâmetro difusional n . Ao final, baseado nos resultados obtidos, pode-se recomendar para uso tópico o polímero J, com menor DS e maior MS, como sendo o mais indicado para Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), devido à sua liberação quantitativa e em velocidades mais lentas, possuindo a menor retenção de nicotina ao final do processo dentre os polímeros estudados; em casos de peles fortemente oleosas, mais alcalinas, a indicação do polímero E, com maior DS e menor MS, é recomendada pela sua capacidade de liberar uma maior quantidade de princípio ativo quando em pHs mais elevados.

Palavras-chave: HPMC, Hidroxipropil-Metil-Celulose, Filmes poliméricos, Liberação controlada, Nicotina

ABSTRACT

Marani, P. L. **Study of the influence of Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose (HPMC) structural characteristics on the surface properties of polymeric films, on the incorporation and release of nicotine.** 2015. 101 p. Master Thesis – Post-Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Hydroxypropyl-methyl-cellulose (HPMC) is a cellulose ether with variable structure, depending on the amount of methyl groups, with apolar characteristics, and hydroxypropyl groups, with polar characteristics, inserted on the polymer backbone chain. The polymer polarity is controlled through the amount of methyl (DS) and hydroxypropyl (MS) groups, and affects the properties of thin and thick polymer films, as well as impacts the active principle release rate (in this case, nicotine) from HPMC polymer films, crosslinked through a esterification reaction with citric acid.

With exception of the polymer with low DS and high MS (and consequently, more polar), thin films present surface energy values close to those determined for polystyrene or poly(methyl-methacrylate) ($\sim 41 \text{ mJ/m}^2$), indicating strong orientation of the methyl groups to the air, according to a proposed model. This orientation favored the interactions with the air, which has been organized at the surface, forming small superficial cavities, according to Atomic Force Microscopy (AFM) images. Despite following the same pattern according to the polymer's polarities, values of surface energy observed for thick films were higher, due to a lower amount of methyl groups oriented to the air, driven by a higher interchain interaction in the bulk polymer film and consequent lowering in the polymer molecule degrees of freedom. A model to the thick films structure has been proposed, where the variation in the values of DS and MS explains the differences observed in the AFM images.

Nicotine incorporation in thick films is also influenced by the values of DS and MS; a higher incorporation of the active principle has been observed in higher DS and lower MS. The active principle's controlled release is influenced by these structural parameters as well, although the medium's pH should also be considered: only at pHs higher than 8,8, where nicotine can be found mostly at its neutral/non-protonated form, a slower and controlled release can be observed for the polymer with higher MS and lower DS. The ionic strength

influences the release kinetics too, but in a much minor extension than the medium pH does. The results obtained were analyzed using the Korsmeyer-Peppas model, which quantifies the active principle-polymer matrix interaction and describes the release mechanism through the diffusional parameter n . At the end, based on the results obtained, the polymer J, with higher MS and lower DS, can be the most indicated for Nicotine Replacement Therapy (NRT), due to its quantitative release and at lower rates and constant amounts over time, allowing the lowest nicotine retention at the end of the process amongst all evaluated polymers; at highly oily skin, more alkaline, the polymer E, with higher DS and lower MS, can be recommended by its characteristics of more quantitative release under higher pHs.

Keywords: HPMC, Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose, Polymeric films, Controlled release, Nicotine

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

θ – Ângulo de contato

θ_a – Ângulo de avanço

θ_r – Ângulo de recesso

γ_s – Energia superficial do filme

γ_s^d – Componente dispersiva da energia superficial do filme

γ_s^p – Componente polar da energia superficial do filme

γ_{LV} – Energia superficial de líquidos

γ_{LV}^d – Componente dispersiva da energia superficial de líquidos

γ_{LV}^p – Componente polar da energia superficial de líquidos

Δ – Mudança de fase da radiação eletromagnética

ψ – Mudança de amplitude da radiação eletromagnética

λ – Comprimento de onda da radiação eletromagnética MC – Metil-celulose

d_{ads} – Espessura

n_{ads} – Índice de refração

AFM – Microscopia de força atômica

DBP – Di-butil-ftalato

DS – Degree of substitution

DSC – Calorimetria exploratória diferencial

DTG – Primeira derivada da curva TG

EC – Etil-celulose

EVA – Copolímero de etileno e acetato de vinila

GPC – Cromatografia com permeação em gel

HEC – Hidroxietil-celulose

HEMC – Hidroxietil-metil-celulose

HP – Hidroxipropoxila

HPC – Hidroxipropil-celulose

HPMC – Hidroxipropil-metil-celulose

M_n – Massa molar média

M_w – Massa molar ponderal média

MeCl – Cloreto de metila

MS – Molar degree of substitution

n – Coeficiente difusional de Korsmeyer-Peppas

NRL – Látex de Borracha Natural

NRT – Nicotine replacement therapy

OP – Óxido de propileno

PDI – Índice de polidispersidade

PVA – Poli(álcool vinílico)

RMS – Rugosidade média quadrática

T_{dec} – Temperatura de decomposição

T_g – Temperatura de transição vítrea

TG – Termogravimetria

TRN – Terapia de reposição de nicotina

USP – United States Pharmacopeia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Especificações padrão para HPMCs segundo a United States Pharmacopeia	33
Tabela 2. Porcentagem em massa de grupos Metila e HP, DS, MS e Especificações USP para as diferentes HPMCs utilizadas	34
Tabela 3. Massa molar média numérica (M_n), massa molar ponderal (M_w), polidispersidade ($PD = M_w/M_n$), teor de resíduo de cinzas, temperatura de decomposição (T_{dec}), temperatura de transição vítrea (T_g), determinados experimentalmente para os polímeros estudados e os resultados de T_g encontrados na literatura (ENTIWISTLE & ROWE, 1979; OKHAMAFE & YORK, 1985; SAKELLARIOU ET AL, 1985; DOELKER, 1993; JOSHI & WILSON, 1993; HANCOCK & ZOGRAFI et al, 1994; SAKELLARIOU & ROWE, 1995a; FORD, 1999; NYAMWEYA & HOAG, 2000; MISSAGHI & FASSIHI, 2004)	36
Tabela 4. Valores de referência γ_{LV}^d , γ_{LV}^p e γ_{LV} para água e di-iodo-metano, CH_2I_2 , utilizado na determinação da Energia Superficial por Ângulo de Contato	43
Tabela 5. Resultados de absorbância obtidos ($\lambda = 260$ nm e $b = 1$ cm) para diferentes concentrações de nicotina	48
Tabela 6. Valores de espessura dos filmes poliméricos avaliados antes e após a diálise	50
Tabela 7. Valores de energia superficial e das suas componentes dispersivas e polares obtidos experimentalmente para os diferentes filmes poliméricos	52
Tabela 8. Espessura obtida para os filmes poliméricos preparados por <i>Casting</i>	55
Tabela 9. Resultados obtidos para a massa dos filmes poliméricos avaliados antes e após a diálise	55
Tabela 10. Resultados obtidos para redução na espessura de filmes poliméricos finos e espessos	56
Tabela 11. Valores de energia superficial e das suas componentes dispersivas e polares obtidos experimentalmente para os diferentes filmes poliméricos	57
Tabela 12. Quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após a liberação nos diferentes pHs estudados ($g_{nicotina}/g_{polímero}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação.	

Os valores em parênteses representam a porcentagem de nicotina retida após 24 horas de liberação em cada um dos meios 64

Tabela 13. Quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após a liberação nas diferentes forças iônicas estudadas ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação. Os valores em parênteses representam a porcentagem de nicotina retida após 24 horas de liberação em cada um dos meios 68

Tabela 14. Equações matemáticas dos modelos de Korsmeyer-Peppas obtidas a partir dos dados experimentais e valores de R^2 para os polímeros K, E e J nas diversas condições avaliadas experimentalmente 72

Tabela 15. Valores de n obtidos a partir dos modelos de Korsmeyer-Peppas para os polímeros K, E e J nas diversas condições avaliadas experimentalmente 73

Tabela 16. Comparação dos valores de liberação de nicotina encontrados experimentalmente com os encontrados na literatura 75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da nicotina	27
Figura 2. Estruturas moleculares da nicotina, dependentes do pH do meio, e os pKa's dos equilíbrios de ionização	27
Figura 3. Estrutura típica de uma HPMC	31
Figura 4. Representação hipotética de uma MC com DS_{Me} igual a 2	32
Figura 5. Representação hipotética de uma HEC com DS_{HE} igual a 2 e MS_{HE} igual a 3	32
Figura 6. Representação gráfica dos graus de substituição DS e MS para os polímeros considerados no estudo	34
Figura 7. Típico sistema de <i>Spin-Coating</i>	38
Figura 8. Representação da Reação de Reticulação entre os grupos ácido presentes no ácido cítrico e os grupos hidroxila presentes no polímero derivado de celulose	39
Figura 9. Elipsômetro DRE – ELX02 (Ratzeburg, Alemanha), equipado com um laser He-Ne ($\lambda = 632,8$ nm)	41
Figura 10. Esquema representando os fenômenos de reflexão e refração da luz que ocorrem em uma amostra típica de filmes finos de espessura de aproximadamente 100 nm depositados sobre placas de Si/SiO ₂	41
Figura 11. Esquema de funcionamento de um Microscópio de Força Atômica	44
Figura 12. Esquema de funcionamento em modo de Contato Intermitente com Amplitude Livre	44
Figura 13. Espectro de absorção da Nicotina, em solução de concentração 2×10^{-4} mol/L, e caminho ótico de 1,0 cm	47
Figura 14. Curva analítica para a determinação da concentração de Nicotina, preparada utilizando o pico de máxima absorção, 260 nm	48
Figura 15. Resultados obtidos para a espessura dos filmes poliméricos avaliados antes e após a diálise	50

Figura 16. Correlação entre os graus de substituição, DS e MS, com a redução na espessura dos filmes poliméricos após diálise	51
Figura 17. Modelo da organização espacial de filmes de HPMC depositados sobre placas de Si/SiO ₂ , com forte orientação dos grupos metila para o ar	52
Figura 18. Imagem de AFM obtida para filme fino preparado com o polímero K (DS = 1,5 e MS = 0,25) com janela de varredura de 200 nm x 200 nm e RMS = 5,0 Å	53
Figura 19. Imagem de AFM obtida para o filme fino preparado com o polímero E (DS = 1,9 e MS = 0,25) com janela de varredura de 200 nm x 200 nm e RMS = 3,3 Å	53
Figura 20. Imagem de AFM obtida para o filme fino preparado com o polímero J (DS = 1,5 e MS = 0,75) com janela de varredura de 200 nm x 200 nm e RMS = 4,4 Å	54
Figura 21. Imagem de AFM obtida para o filme fino preparado com o polímero 311 (DS = 2,1 e MS = 0,90) com janela de varredura de 200 nm x 200 nm e RMS = 5,9 Å	54
Figura 22. Modelo da organização espacial de filmes espessos de HPMC, com diminuição na orientação dos grupos metila para o ar	58
Figura 23. Imagem de AFM obtida para filme espesso preparado com o polímero K (DS = 1,5 e MS = 0,25) com janela de varredura de 2000 nm x 2000 nm e RMS = 4,3 Å	58
Figura 24. Imagem de AFM obtida para o filme espesso preparado com o polímero E (DS = 1,9 e MS = 0,25) com janela de varredura de 2000 nm x 2000 nm e RMS = 4,3 Å	59
Figura 25. Imagem de AFM obtida para o filme espesso preparado com o polímero J (DS = 1,5 e MS = 0,75) com janela de varredura de 2000 nm x 2000 nm e RMS = 39,0 Å	59
Figura 26. Imagem de AFM obtida para o filme espesso preparado com o polímero 311 (DS = 2,1 e MS = 0,90) com janela de varredura de 2000 nm x 2000 nm e RMS = 13,4 Å	60
Figura 27. Resultados (n = 4) de quantidade média de nicotina incorporada aos filmes poliméricos (em g _{nicotina} /g _{polímero}) determinados por análise elementar	61
Figura 28. Resultados (n = 3) de cinética de liberação de nicotina (em g _{nicotina} /g _{polímero}) dos diferentes polímeros estudados em meio de água milliQ (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)	62

Figura 29. Resultados (n = 3) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de HCl (pH = 2,0) em função do tempo (em minutos)	63
Figura 30. Resultados (n = 3) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de NaOH (pH = 9,0) em função do tempo (em minutos)	63
Figura 31. Resultados (n = 3) de quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após 24 horas de liberação nos diferentes pHs estudados ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação	64
Figura 32. Resultados (n = 3) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de água milliQ (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)	66
Figura 33. Resultados (n = 3) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)	67
Figura 34. Resultados (n = 3) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de NaCl 0,2 mol/L (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)	67
Figura 35. Resultados (n = 3) de quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após 24 horas de liberação nas diferentes forças iônicas estudadas ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação	68
Figura 36. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em água deionizada (pH = 5,5)	70
Figura 37. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de HCl (pH = 2,0)	70
Figura 38. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de NaOH (pH = 9,0)	71
Figura 39. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5)	71

Figura 40. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de NaCl 0,2 mol/L (pH = 5,5)	72
Figura 41. Características dos diferentes perfis de liberação de nicotina para as distintas matrizes poliméricas estudadas (em função de DS e MS) e condições de pH e força iônica	79
Figura A.1. Curvas TG e DTG do polímero K com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 4,7260 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min	95
Figura A.2. Curvas TG e DTG do polímero E com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 5,4830 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min	95
Figura A.3. Curvas TG e DTG do polímero J com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 4,5430 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min	96
Figura A.4. Curvas TG e DTG do polímero 311 com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 7,4400 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min	96
Figura A.5. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero K com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 3,6000 mg e fluxo de N ₂ com vazão de 50 mL/min	97
Figura A.6. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero E com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 5,4000 mg e fluxo de N ₂ com vazão de 50 mL/min	97
Figura A.7. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero J com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 3,4000 mg e fluxo de N ₂ com vazão de 50 mL/min	98
Figura A.8. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero 311 com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 3,5000 mg e fluxo de N ₂ com vazão de 50 mL/min	98
Figura A.9. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero K com NaNO ₃ 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min	99
Figura A.10. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero E com NaNO ₃ 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min	99
Figura A.11. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero J com NaNO ₃ 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min	100
Figura A.12. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero 311 com NaNO ₃ 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min	100

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
1.1. Hidroxipropil-Metil-Celulose (HPMC)	23
1.2. Nicotina	27
2. OBJETIVOS	30
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1. Materiais	31
3.1.1. HPMCs	31
3.1.2. Nicotina	37
3.2. Preparação de filmes poliméricos	38
3.2.1. Formação de filmes finos por <i>Spin-Coating</i>	38
3.2.2. Formação de filmes espessos por <i>Casting</i>	39
3.2.3. Reticulação dos filmes poliméricos	39
3.2.4. Remoção dos componentes não ligados ao filme reticulado por diálise	40
3.3. Caracterização de filmes poliméricos finos	40
3.3.1. Determinação da espessura por Elipsometria	40
3.3.2. Determinação da Energia Superficial por Ângulo de Contato	42
3.3.3. Análise da Superfície por Microscopia de Força Atômica (AFM)	43
3.4. Caracterização de filmes poliméricos espessos	45
3.4.1. Determinação da espessura por micrometria	45
3.4.2. Determinação da Energia Superficial por Ângulo de Contato	45
3.4.3. Análise de Superfície por AFM	45
3.5. Incorporação de Nicotina à matriz polimérica	46
3.5.1. Determinação do teor incorporado por Análise Elementar	46
3.6. Cinética de liberação de Nicotina	46
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1. Filmes Poliméricos Finos	50
4.1.1. Espessura	50
4.1.2. Energia Superficial	52
4.1.3. Morfologia	53
4.2. Filmes Poliméricos Espessos	55
4.2.1. Espessura	55

4.2.2. Energia Superficial	57
4.2.3. Morfologia	58
4.3. Incorporação de Nicotina à Matriz Polimérica e Cinética/Equilíbrio de Liberação	61
4.3.1. Incorporação de Nicotina à Matriz Polimérica	61
4.3.2. Efeito do pH na liberação de nicotina incorporada nos filmes poliméricos	62
4.3.3. Efeito da força iônica do meio na liberação de nicotina incorporada nos filmes poliméricos	66
4.3.4. Aplicação do modelo de Korsmeyer-Peppas na cinética de liberação de nicotina	69
4.3.5. Potencial para aplicação de HPMCs em TRN	73
5. CONCLUSÕES	76
5.1. Efeito de DS, MS e da espessura dos filmes de HPMC nas propriedades dos mesmos	76
5.2. Incorporação de Nicotina à Matriz Polimérica e Cinética/Equilíbrio de Liberação	77
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXOS	95
CURRICULUM VITAE	101

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hidroxipropil-Metil-Celulose (HPMC)

A Celulose, o polímero mais abundante na natureza, é composto de unidades de d-glicose através de ligações glicosídicas (FROLINI ET AL, 2000). Nas unidades de glicose presentes na celulose são encontrados grupos hidroxila que podem reagir parcialmente ou totalmente com diversos reagentes químicos, criando inúmeros derivados, que possuem propriedades e aplicações de interesse ao ser humano (NILSSON ET AL, 1995; GREIDERER ET AL, 2011). Dentre estes diversos compostos, se encontram os éteres de celulose, que são empregados em importantes aplicações utilizadas pelo ser humano, com especial destaque para a metil-celulose, MC (CHEN ET AL, 1996; KOBAYASHI ET AL, 1999), a etil-celulose, EC (ICHIKAWA & FUKUMORI, 2000), a hidroxipropil-celulose, HPC (REPKA ET AL, 1999), a hidroxietil-metil-celulose, HEMC (REYNOLDS ET AL, 2002), e a hidroxipropil-metil-celulose, HPMC (FEELY & DAVIS, 1988; LEVINA & RAJABI-SIAHBOOMI, 2004).

A HPMC é obtida a partir da derivatização da celulose utilizando cloreto de metila (MeCl) e óxido de propileno (OP) como reagentes, de acordo com as equações não balanceadas (1) a (3):

A HPMC possui simultaneamente características hidrofílicas, geradas majoritariamente pelos grupos hidroxipropoxila, oriundos da reação descrita pela equação (3), e hidrofóbicas, geradas majoritariamente pelos grupos metila, oriundos da reação descrita pela equação (2). Essa interessante característica anfifílica faz com que seu uso seja muito apreciado em diversas aplicações tecnológicas, como descrito a seguir. As HPMCs atuam como:

- Retentores de água, evitando que a água presente em argamassas e concretos frescos evapore ou seja absorvida pelo substrato rapidamente, maximizando a resistência e a aderência destes materiais, além de retardar o seu tempo de pega (BRUERE, 1966; PERCHARD ET AL, 2004; MA ET AL, 2011); é possível, porém, controlar o tempo de pega de argamassas e concretos através de um ajuste na extensão da reação de substituição com MeCl (POURCHEZ ET AL, 2006);

- Modificador reológico em tintas, garantindo alta viscosidade sob baixo cisalhamento (repouso) e baixa viscosidade sob alto cisalhamento (aplicação) (KÄSTNER, 2001), além de auxiliar na dispersão de pigmentos e a evitar separação de fase no produto final (BIELEMAN, 2002). A parcela polar da HPMC é responsável pela hidratação e entumescimento das partículas de polímeros acrílicos presentes na tinta e a parcela apolar é responsável por minimizar o contato das partículas de polímero acrílico com a água através da estabilização das cargas (HOFFMANN, 1990);

- Aditivos em alimentos com diferentes funcionalidades. Em cremes prontos e sobremesas pode atuar como estabilizantes de emulsões e substituir gorduras (GLUECK ET AL, 1994; BURDOCK, 2007; ZHAO ET AL, 2009; IMRAN ET AL, 2010), em empanados congelados pode agir como formadores de filme, garantindo resistência a óleos (PRIYA ET AL, 1996), em pães e bolos pode reter umidade, preservando sua textura depois de assados (BURDOCK, 2007), e em produtos “glúten-free” pode substituir o glúten (ANTON & ARTFIELD, 2008; SABANIS & TZIA, 2011; MARIOTTI ET AL, 2013);

- Excipientes em medicamentos de liberação controlada, principalmente por ser atóxica e de fácil utilização (FEELY & DAVIS, 1988; RANGA RAO ET AL, 1990; PHAM & LEE, 1994; VIRIDÉN ET AL, 2009a) e também devido à sua característica de entumescimento quando em contato com um solvente, formando na superfície do medicamento um gel que permite o controle da liberação do princípio ativo por difusão (WICHTERLE & LIM, 1960; DOELKER, 1986; FEELY & DAVIS, 1988; BRANON-PEPPAS, 1990; BRANNON-PEPPAS & PEPPAS, 1990; COLOMBO, 1993; RAJABI-SIAHBOOMI ET AL, 1994; TALUKDAR ET AL, 1996; TALUKDAR & KINGET, 1997;

SIEPMANN & PEPPAS, 2001; GAFOURIAN ET AL, 2007; GONG ET AL, 2008; VIRIDÉN ET AL, 2009a; SIEPMANN & PEPPAS, 2012; NOVAK ET AL 2012).

O mecanismo de liberação de princípios ativos de uma matriz contendo HPMC como componente principal se dá por duas maneiras distintas e concomitantes: a HPMC passa por um processo de hidratação e intumescimento, no qual se forma um gel na superfície do medicamento, onde as cadeias poliméricas se encontram mais relaxadas e mais espaçadas umas das outras, gerando espaços vazios nos quais o princípio ativo migra para o meio externo por difusão. Ao mesmo tempo, a HPMC, por ter características polares, sofre um processo de dissolução (ou erosão), carregando consigo ao meio externo o princípio ativo do medicamento. Esse mecanismo duplo de liberação é amplamente discutido na literatura (LANGER & PEPPAS, 1983; PEPPAS, 1984; FEELY & DAVIS, 1988; VAZQUEZ ET AL, 1992; COLOMBO, 1993; PHAM & LEE, 1994; TAHARA ET AL, 1996; TALUKDAR & KINGET, 1997; REYNOLDS ET AL, 1998; COLOMBO ET AL, 1999; VELASCO ET AL, 1999; SIEPMANN & PEPPAS, 2001; GRASSI ET AL 2004; KAVANAGH & CORRIGAN, 2004; SIEPMANN & PEPPAS, 2012), sendo que a composição de cada um na cinética de liberação é dependente da polaridade do princípio ativo. O mecanismo por difusão é preponderante em casos de princípios ativos mais polares e solúveis, enquanto que, para princípios ativos mais apolares e insolúveis, o mecanismo por erosão é mais frequente (FORD ET AL, 1985; TAHARA ET AL, 1996; GAFOURIAN ET AL, 2007;).

Existem alguns trabalhos que tentam equacionar um modelo matemático para o mecanismo de liberação, utilizando métodos empíricos e semi-empíricos, mas todos os cálculos sempre são feitos sem a variação do tipo de princípio ativo, tornando esse equacionamento mais simples (HIGUCHI, 1962; HIGUCHI, 1963; PEPPAS, 1984; FORD ET AL, 1985; KORSMEYER ET AL, 1986a; KORSMEYER ET AL, 1986b; RITGER & PEPPAS, 1987; COHEN & ERNEUX, 1988a; COHEN & ERNEUX, 1988b; GAO ET AL, 1995; JU ET AL, 1995; SIEPMANN ET AL, 1999a; SIEPMANN ET AL, 1999b; NARASIMHAN, 2001; SIEPMANN & PEPPAS, 2001; SHAH & KHAN, 2012; BUENO ET AL, 2013). Dentre estes modelos, pode-se destacar o de Korsmeyer-Peppas (RITGER & PEPPAS, 1987a; RITGER & PEPPAS, 1987b; SHAH & KHAN, 2012; BUENO ET AL, 2013), no qual os resultados experimentais permitem a determinação do coeficiente difusional, n , que quantifica a interação princípio ativo-matriz polimérica e, por consequência, o mecanismo do modelo de cinética de liberação.

Além disto, muitos trabalhos foram publicados no intuito de avaliar a influência de parâmetros de formulação e preparação do medicamento na taxa de liberação, dos quais podem ser destacados o formato do comprimido do medicamento (FORD ET AL, 1987; TAHARA

ET AL, 1996), a força de compressão e a compactação dos materiais na fabricação dos tablets (FORD ET AL, 1985; VAZQUEZ ET AL, 1992; GUSTAFSSON ET AL, 1999; VELASCO ET AL, 1999), a quantidade de princípio ativo e a relação princípio ativo:HPMC (FORD ET AL, 1985; FORD ET AL, 1987; VAZQUEZ ET AL, 1992; VELASCO ET AL, 1999), a forma e o tamanho da partícula do princípio ativo (FORD ET AL, 1985; FORD ET AL, 1987; VAZQUEZ ET AL, 1992; VELASCO ET AL, 1999; DEVJAK NOVAK ET AL, 2012), o tamanho de partícula da HPMC (VAZQUEZ ET AL, 1992; VELASCO ET AL, 1999; SIEPMANN ET AL, 2000; MITCHELL & BALWINSKI, 2007; DEVJAK NOVAK ET AL, 2012) e a adição de diluentes ou excipientes como estearato de magnésio (FORD ET AL, 1987), lactose (FEELY & DAVIS, 1988; LEVINA & RAJABI-SIAHBOOMI, 2004), amido e celulose microcristalina (LEVINA & RAJABI-SIAHBOOMI, 2004).

Com relação à influência da estrutura polimérica da HPMC na taxa de liberação de princípios ativos, muitos artigos na literatura discutem a influência da massa molar (FORD ET AL, 1985; ROWE, 1986a; RANGA RAO ET AL, 1990; BETTINI ET AL 1994; GAO ET AL, 1996; REYNOLDS ET AL, 1998). Conforme se aumenta a massa molar, observa-se um aumento da viscosidade do gel formado após hidratação e intumescimento, que leva a uma liberação mais lenta do princípio ativo. Esta liberação mais lenta é causada por dois motivos: (i) uma menor mobilidade na difusão do princípio ativo através das cadeias poliméricas presentes no gel (ii) uma velocidade de dissolução mais lenta, consequência do maior tamanho das cadeias poliméricas.

A outra característica estrutural importante nas moléculas de HPMC é a polaridade, que pode ser modificada através de diferentes graus de substituição dos grupos metila e hidroxipropoxila (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; GAFOURIAN ET AL, 2007; GREIDERER ET AL, 2011). Não foi encontrada na literatura nenhuma correlação entre os graus de substituição e seu impacto na taxa de liberação de princípios ativos, apesar de alguns artigos comentarem que um mesmo grau de substituição nominal, com flutuação dentro da margem aceitável, de acordo com a U. S. Pharmacopeia (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; VIRIDÉN ET AL, 2009a) apresenta resultados diferentes (VIRIDÉN ET AL, 2009b; VIRIDÉN ET AL, 2010), o que indica claramente que esse parâmetro estrutural tem influência direta no uso de HPMCs em medicamentos de liberação controlada. Por outro lado, uma variação de polaridade na matriz polimérica pode ser obtida através da blenda de HPMCs, que tem um caráter polar, a ECs, que tem um caráter amplamente apolar (SHAH & SHETH, 1972; DONBROW & SAMUELOV, 1980; SAKELLARIOU ET AL, 1986; ROWE, 1985; ROWE, 1986b; SAKELLARIOU ET AL, 1988; SAKELLARIOU & ROWE, 1995; LUA ET AL, 2007).

1.2. Nicotina

A Nicotina, molécula de fórmula molecular $C_{10}H_{14}N_2$, e massa molar 162,23 g/L, é obtida a partir de extração da planta de tabaco (PONGJANYAKUL ET AL, 2009; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012). Sua estrutura química está representada na Figura 1 (RAFFERTY & KOENIG, 2002).

Figura 1. Estrutura química da nicotina

A nicotina possui na sua estrutura 2 átomos de nitrogênio ionizáveis, sendo um no anel piridínico e o outro no anel pirrolidínico. Desta forma, dependendo do pH do meio em que a nicotina está solubilizada, podem ser observadas 3 estruturas moleculares distintas. Essas três estruturas e os pKa's dos equilíbrios de ionização estão representados na Figura 2.

Figura 2. Estruturas moleculares da nicotina, dependentes do pH do meio, e os pKa's dos equilíbrios de ionização

A nicotina é o principal componente de cigarros, sendo capaz de causar dependência humana em larga escala, categorizada como substância psicoativa (SVENSSON, 1987; PALMER ET AL, 1992; PARK & MUNDAY, 2002; YILDIZ, 2004; DAVARAN ET AL, 2005; PONGJANYAKUL &

SUKSRI, 2009; PICHAYAKORN ET AL, 2013). Além disso, é reconhecida como o principal princípio ativo para medicamentos de ação transdermal, devido à sua alta solubilidade em lipídeos e ao seu pequeno tamanho, que o auxilia na permeabilidade pelas camadas da pele (BARRY, 2001; DAVARAN ET AL, 2005; CILURZO ET AL, 2010; PICHAYAKORN ET AL, 2012; RUELA ET AL, 2013). Existem pesquisas que relacionam a melhora em casos da doença de Alzheimer à administração intravenosa de nicotina (WILSON ET AL, 1995; PARKS ET AL, 1996; LEVIN ET AL, 1999; WHITE & LEVIN, 1999; DAVARAN ET AL, 2005).

A Terapia de Reposição de Nicotina, TRN, é amplamente utilizada para fumantes que querem parar de fumar e para ex-fumantes com dificuldades em lidar com a falta de nicotina no organismo (HO & CHIEN, 1993; LIN ET AL, 1993; OLIVIER ET AL, 2003; OSTERGAARD ET AL, 2010). Os dois métodos mais comuns para este tipo de tratamento são através de adesivos transdérmicos (RAFFERTY & KOENIG, 2002; DAVARAN ET AL, 2005; OSTERGAARD ET AL, 2010; PICHAYAKORN ET AL, 2012; PICHAYAKORN ET AL, 2013; RUELA ET AL, 2013) ou gomas de mascar (ADNADJEVIC ET AL, 2010; OSTERGAARD ET AL, 2010; GAJENDRAN ET AL, 2012; RUELA ET AL, 2013), nos quais as matrizes poliméricas estão carregadas com nicotina em dosagem pré-determinada e essa quantidade é liberada aos poucos ao organismo, de modo que ele se acostume com uma dosagem menor ao longo do tempo. Inicia-se o tratamento com uma dosagem de nicotina incorporada à matriz polimérica mais elevada e, conforme se avança no tratamento, diminui-se essa dosagem (OSTERGAARD ET AL, 2010; RUELA ET AL, 2013). Além destes dois métodos principais, existe também o muco-adesivo bucal, que tem como principal vantagem o tempo de liberação da nicotina, já que a absorção pela mucosa bucal é mais rápida que através da pele e também não necessita passagem pelo sistema gastro-intestinal (quando comparado às gomas de mascar) (PONGJANYAKUL & SUKSRI, 2009; PONGJANYAKUL ET AL, 2009; RAO ET AL, 2011; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012).

É importante ressaltar que a carga total da molécula de nicotina é dependente do pH do meio e isso afeta a interação princípio ativo-polímero e, conseqüentemente, também a taxa de liberação do fármaco, conforme já estudado na literatura (ROSENBERG ET AL, 2008; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012). É necessário ter um amplo conhecimento da interação princípio ativo-polímero no momento do desenvolvimento do medicamento, pois tanto as características dos princípios ativos quanto as propriedades estruturais do polímero influenciam a taxa de liberação e a disponibilidade do princípio ativo no organismo, afetando a eficácia final do medicamento (ROSENBERG ET AL, 2007).

Os principais sistemas poliméricos que compõe o suporte para incorporação de nicotina encontrados no mercado são $\text{MgSiO}_3/\text{Al}_2(\text{SiO}_3)_3$ /Alginatos (PONGJANYAKUL & SUKSRI, 2009; PONGJANYAKUL ET AL, 2009; RAO ET AL, 2011; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012), poli(ϵ -caprolactona) (ROSENBERG ET AL, 2007; ROSENBERG ET AL, 2008, ROSENBERG ET AL 2009), poliacrilatos (ADNADJEVIC ET AL, 2010), co-polímeros de etileno e acetato de vinila, EVA (MITRA & KATTI, 1973; RIDER ET AL, 1992; KVIST ET AL, 1999; KVIST ET AL, 2000; PANCHAGNULA ET AL, 2000; RAFFERTY & KOENIG, 2002; GAJENDRAN ET AL, 2008; GAJENDRAN ET AL, 2012), borracha natural, cis-1,4-poli-isopreno, látex obtido da seringueira, *Hevea brasiliensis* (DAVARAN ET AL, 2005; PICHAYAKORN ET AL, 2012; PICHAYAKORN ET AL, 2013), borracha de silicone (CARELLI ET AL, 1995; BROOK ET AL, 2008) e HPMC (PICHAYAKORN ET AL, 2012; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012; PICHAYAKORN ET AL, 2013). HPMC tem sido utilizada na formulação de comprimidos bucais mucoadesivos (LEWIS ET AL, 2006) ou de filmes adesivos para cavidade oral (CHAUHAN ET AL, 2012; POTHU & YAMSANI, 2014). Porém, não há estudos que correlacionem a estrutura das HPMCs com a incorporação ou a liberação controlada de nicotina.

2. OBJETIVOS

Esta dissertação tem por objetivos estudar:

- (i) a relação entre as propriedades estruturais (DS e MS) das HPMCs e as propriedades superficiais dos seus respectivos filmes poliméricos;
- (ii) avaliar a influência destes mesmos parâmetros estruturais nas taxas de incorporação e liberação de nicotina em função de pH e força iônica do meio.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais

3.1.1. HPMCs

As Hidróxipropil-Metil-Celuloses, HPMCs, são materiais com ampla gama de aplicação devido à substituição simultânea com grupos metila, de caráter apolar, e hidroxipropoxila, HP, de caráter polar, conferindo um caráter anfifílico à molécula polimérica. A Figura 3 representa a estrutura típica de uma HPMC.

Figura 3. Estrutura típica de uma HPMC

Uma forma de se mensurar a polaridade da molécula e avaliar as características que isso pode trazer ao polímero é a determinação dos graus de substituição, DS (do inglês Degree of Substitution) e MS (Molar Degree of Substitution). O DS indica quantos grupos hidroxila foram substituídos quimicamente em média em uma unidade anidra de glicose na estrutura polimérica da celulose. Já o MS indica quantos grupos químicos foram inseridos na cadeia polimérica em média por unidade anidra de glicose. Isso se faz necessário pois os grupos HP possuem um grupo hidroxila em sua composição, capaz de sofrer reações em cadeia. (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; GAFOURIAN ET AL, 2007; GREIDERER ET AL, 2011).

A Figura 4 representa um exemplo hipotético de uma Metil-Celulose, MC com um DS_{Me} igual a 2 e a Figura 5, representa um exemplo hipotético de uma Hidróxi-etil-Celulose, HEC, com um DS_{HE} igual a 2 e MS_{HE} igual a 3.

Figura 4. Representação hipotética de uma MC com DS_{Me} igual a 2

Figura 5. Representação hipotética de uma HEC com DS_{HE} igual a 2 e MS_{HE} igual a 3

No caso de grupos Metila, não ocorre reação em cadeia. Desta forma, DS_{Me} e MS_{Me} são iguais, sendo simplificadaamente reportados somente como DS. Já no caso de grupos HP, não se consegue mensurar DS_{HP} , devido à ocorrência das reações em cadeia. Desta forma, MS_{HP} é representado simplificadaamente como MS.

Os valores de DS e MS podem ser calculados através das equações (4) e (5).

$$DS = \frac{n_{MeO}}{n_{Glu}} = \frac{\frac{\%MeO}{M_{MeO}}}{100 - \left[\frac{\%HPO}{M_{HPO}} \times (M_{HPGlu} - M_{Glu}) + \frac{\%MeO}{M_{MeO}} \times (M_{MeGlu} - M_{Glu}) \right]} \quad (4)$$

$$MS = \frac{n_{HPO}}{n_{Glu}} = \frac{\frac{\%HPO}{M_{HPO}}}{100 - \left[\frac{\%HPO}{M_{HPO}} \times (M_{HPGlu} - M_{Glu}) + \frac{\%MeO}{M_{MeO}} \times (M_{MeGlu} - M_{Glu}) \right]} \quad (5)$$

Utilizando os valores de massas molares correspondentes aos grupos, pode-se simplificar as equações (4) e (5) nas equações (6) e (7).

$$DS = \frac{\%MeO}{31} \times \frac{162}{100 - \left(\frac{\%HPO}{1,29} + \%MeO \times 0,45 \right)} \quad (6)$$

$$MS = \frac{\%HPO}{75} \times \frac{162}{100 - \left(\frac{\%HPO}{1,29} + \%MeO \times 0,45 \right)} \quad (7)$$

Para se determinar DS e MS, basta determinar a porcentagem de grupos metila e hidroxipropoxila experimentalmente e utilizar os valores nas equações (6) e (7). A técnica mais comumente utilizada para a determinação destes grupos é a reação com iodeto de potássio, KI, e posterior determinação por cromatografia dos compostos livres (GAFOURIAN ET AL, 2007; GREIDERER ET AL, 2011).

As HPMCs são comumente classificadas em especificações padrão de porcentagens e massa de grupos Metila e HP (e, conseqüentemente DS e MS) segundo a United States Pharmacopeia, USP (SIEPMANN & PEPPAS, 2001, VIRIDÉN ET AL, 2009a). Os dois primeiros números correspondem à porcentagem em massa média de grupos metila e os dois últimos à porcentagem em massa média de grupos hidroxipropoxila. Essas especificações estão contidas na Tabela 1.

Tabela 1. Especificações padrão para HPMCs segundo a United States Pharmacopeia

HPMC	% em massa Metila	DS médio	% em massa HP	MS médio
HPMC 1828	16,5-20,0	1,2	23,0-32,0	0,70
HPMC 2208	19,0-24,0	1,3	4,0-12,0	0,25
HPMC 2906	27,0-30,0	1,7	4,0-7,5	0,15
HPMC 2910	28,0-30,0	1,8	7,0-12,0	0,25

A empresa The Dow Chemical Company® nos forneceu gentilmente amostras de 4 diferentes HPMCs. As porcentagens em massa de grupos Metila e HP foram informadas pelo fabricante e, a partir deles, foram calculados os graus de substituição DS e MS dos polímeros. A

Tabela 2 descreve as características desses polímeros (porcentagem em massa de grupos Metila e HP, DS e MS) e a especificação USP em que se enquadram.

Tabela 2. Porcentagem em massa de grupos Metila e HP, DS, MS e Especificações USP para as diferentes HPMCs utilizadas

Polímero	Especificações USP	% Me	DS	% HP	MS
Methocel™ K4M, Polímero K	HPMC 2208	23,7	1,5	8,9	0,25
Methocel™ E4M, Polímero E	HPMC 2910	28,8	1,9	9,3	0,25
Methocel™ J5MS, Polímero J	HPMC 1828	19,1	1,5	24,0	0,75
Methocel™ 311, Polímero 311	Não segue especificações	25,9	2,1	26,6	0,90

Os valores de DS e MS dos polímeros utilizados podem ser visualizados na Figura 6, facilitando o entendimento da escolha destes polímeros específicos nas avaliações experimentais.

Figura 6. Representação gráfica dos graus de substituição DS e MS para os polímeros considerados no estudo

Uma comparação entre o polímero K e o polímero E nos permite inferir o efeito causado exclusivamente pelo DS, enquanto que uma comparação entre o polímero K e o

polímero J nos permite inferir o efeito causado exclusivamente pelo MS. Já uma comparação com o polímero 311 nos permite uma extrapolação do aumento simultâneo de DS e MS.

Os polímeros em questão também foram analisados através de técnicas de análise térmica como Termogravimetria, TG, e Calorimetria Exploratória Diferencial, DSC, para determinação da Temperatura de transição vítrea, T_g e Temperatura de decomposição, T_{dec} (SKOOG ET AL, 2002a; MATOS & MACHADO, 2004a), além de Cromatografia com Permeação em Gel, GPC, para determinação das suas Massas Molares Média, M_n , e Ponderal Média, M_w , e índice de polidispersividade, PDI ($PDI = M_w/M_n$) (NILSSON ET AL, 1995; SKOOG ET AL, 2002b; CANEVAROLO JR., 2004b; SEPASSI ET AL, 2007).

As análises termogravimétricas foram realizadas na Central Analítica do IQUSP, utilizando um equipamento TGA 2950 HR da TA Instruments, massa de amostra entre 4 e 6 mg, taxa de aquecimento de 10°C/min e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min. As análises de DSC foram realizadas na Central Analítica do IQUSP, em um equipamento DSC Q10 da TA Instruments, utilizando massa de amostra entre 3 e 5 mg, taxa de 1º aquecimento de 10°C/min (até 250°C), taxa de resfriamento de 20°C/min (até 25°C), taxa de 2º aquecimento de 10°C/min (até 400°C) e fluxo de N₂ com vazão de 50 mL/min.

As análises de GPC foram realizadas no Departamento de Química da UFPR, sob a orientação do Prof. Rilton Alves de Freitas, com quem o grupo tem colaboração. Primeiramente os polímeros foram solubilizados a 0,5 mg/mL em NaNO₃ 0,1 mol/L sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. Após a solubilização, foram filtrados por membrana de acetato de celulose com diâmetro de poros médio de 0,45 µm. As soluções resultantes foram então injetadas, 100 µL, em cromatógrafo de exclusão por tamanho (Viscotek), composto por detectores de UV/Vis, índice de refração, espalhamento de luz laser, λ de 633 nm, a 7° e 90°, e viscosidade, com coluna OHpak SB-806M HQ (Shodex). A fase móvel foi igual à da solubilização dos polímeros, sob fluxo de 0,4 mL/min, a 40°C. A calibração foi feita com padrões (Viscotek) de óxido de polietileno (22 kg/mol) e dextrana (70 kg/mol).

As curvas individuais das análises de TG, DTG (primeira derivada da curva TG), DSC e GPC para cada um dos polímeros estão apresentados no Apêndice A da Figura A.1 à Figura A.12. Os principais resultados obtidos através destas três técnicas estão consolidados na Tabela 3. Os valores de T_g obtidos foram comparados com os encontrados na literatura (ENTIWISTLE & ROWE, 1979; OKHAMAFE & YORK, 1985; SAKELLARIOU ET AL, 1985; DOELKER, 1993; JOSHI & WILSON, 1993; HANCOCK & ZOGRAFI et al, 1994; SAKELLARIOU & ROWE, 1995a; FORD, 1999; NYAMWEYA & HOAG, 2000; MISSAGHI & FASSIHI, 2004)

Tabela 3. Massa molar média numérica (M_n), massa molar ponderal (M_w), polidispersidade ($PD = M_w/M_n$), teor de resíduo de cinzas, temperatura de decomposição (T_{dec}), temperatura de transição vítrea (T_g), determinados experimentalmente para os polímeros estudados e os resultados de T_g encontrados na literatura (ENTIWIISTLE & ROWE, 1979; OKHAMAFE & YORK, 1985; SAKELLARIOU ET AL, 1985; DOELKER, 1993; JOSHI & WILSON, 1993; HANCOCK & ZOGRAFI et al, 1994; SAKELLARIOU & ROWE, 1995a; FORD, 1999; NYAMWEYA & HOAG, 2000; MISSAGHI & FASSIHI, 2004)

Polímero	M_n , g/mol	M_w , g/mol	PD	Umidade	Resíduo (TG)	T_{dec} , °C	T_g , °C	T_g , °C (literatura)
K	$9,5 \times 10^4$	$2,1 \times 10^5$	2,25	1,92%	10,07%	340	207	184, 191, 196
E	$1,1 \times 10^5$	$2,5 \times 10^5$	2,22	3,89%	5,69%	342	172	154, 155, 177, 180
J	$1,5 \times 10^5$	$3,0 \times 10^5$	1,96	3,39%	9,44%	344	170	Não encontrado
311	$4,1 \times 10^5$	$6,7 \times 10^5$	1,62	1,15%	6,62%	346	174	Não encontrado

Os polímeros K, E e J estão em uma faixa próxima de massa molar. Isso nos propicia inferir que as principais diferenças estruturais entre eles são os valores de DS e MS. Por outro lado, a massa molar do polímero 311 é consideravelmente maior do que o encontrado para os demais polímeros; desta forma, esta característica também será levada em conta na análise e discussão dos resultados. Observou-se também que, quanto maior o tamanho da cadeia polimérica, menor a polidispersidade (PD), ou seja, mais estreita a distribuição de massa molar.

O resíduo encontrado após a decomposição das HPMCs é majoritariamente NaCl, oriundo do processo de produção das HPMCs. A quantidade de NaCl no produto final é dependente da eficácia do processo de purificação. A temperatura de decomposição encontrada para todos os polímeros foi muito semelhante. O valor de T_g determinado experimentalmente para a amostra K foi aproximadamente 30°C mais alta que aquelas determinadas para as amostras E, J e 311. Há duas causas para esta diferença, uma se refere aos menores valores de DS e MS; quanto menor for o grau de substituição, menor é o volume livre e, portanto, maior é a T_g . A segunda causa se refere ao teor de umidade, pois a água atua como um plastificante, diminuindo o valor da T_g , como já descrito por Hancock e Zografí

(HANCOCK & ZOGRAFI, 1994). Estes dois fatores também são responsáveis pela discrepância observada entre os valores de T_g encontrados na literatura.

3.1.2. Nicotina

A nicotina, fórmula molecular $C_{10}H_{14}N_2$ e massa molar 162,23 g/L, foi obtida da Sigma Aldrich (código N3876) e utilizada sem purificação prévia. Para os experimentos de incorporação de nicotina à matriz polimérica, foram preparadas soluções de nicotina em água deionizada, na concentração de 5 g/L, a $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$, sob agitação magnética durante 1 hora.

As taxas de liberação de nicotina foram avaliadas a $(24 \pm 1)^\circ\text{C}$, em cinco condições distintas, com variação de pH e força iônica.

- pH 2,0 (solução de HCl 0,01 mol/L), onde a grande maioria das moléculas de nicotina se encontra na forma di-protonada, com carga total +2;

- pH 5,5 (água Milli-Q), onde a grande maioria das moléculas de nicotina se encontra na forma mono-protonada, com carga total +1;

- pH 9,0 (solução de NaOH 10^{-5} mol/L), onde a grande maioria das moléculas de nicotina se encontra na forma desprotonada, com carga neutra;

- solução de NaCl 0,02 mol/L, pH 5,5;

- solução de NaCl 0,2 mol/L, pH 5,5.

Baseado no equilíbrio ácido-base da nicotina, descrito na Figura 2, foram selecionados os pHs em que a nicotina se encontrasse majoritariamente em cada uma das suas formas iônicas, evidenciando as variações nas interações com as distintas matrizes poliméricas estudadas. É importante mencionar que visa-se aplicar o dispositivo composto de polímero e nicotina em liberação tópica de nicotina e que, a pele humana apresenta pH entre 4,5 e 6,0, podendo alcançar valores superiores a 7,0 em casos de alta oleosidade (NADEL ET AL, 1971; FERNER ET AL, 1990). A pele humana também apresenta força iônica equivalente a uma solução de NaCl de concentração 0,15 mol/L (NADEL ET AL 1971; FERNER ET AL, 1990); por esta razão foram determinados o uso de soluções de NaCl de concentrações 0,02 e 0,2 mol/L, com variações de força iônica que se aproximassem da força iônica da pele humana.

3.2. Preparação de filmes poliméricos

Foram preparadas soluções aquosas dos polímeros, na concentração de 10 g/L, a (24 ± 1) °C, sob agitação magnética durante 24 horas. As soluções foram utilizadas no preparo de filmes poliméricos finos, através da técnica de Revestimento Rotacional, *Spin-Coating*, e espessos, através da evaporação do solvente, *Casting*.

3.2.1. Formação de filmes finos por *Spin-Coating*

Os filmes preparados por *Spin-Coating* foram feitos sobre um suporte de lâminas de Si com uma camada nativa de SiO₂. Estes substratos são ideais para este estudo porque são altamente refletores e muito lisos. O processo de *Spin-Coating* é aquele em que a solução do polímero é gotejada sobre um substrato sólido, que é girado sob uma rotação tal durante um tempo pré-definido, de acordo com a Figura 7 abaixo (BULLWINKLE ET AL, 1996; SCHUBERT, 1997; HALL ET AL, 1998).

Figura 7. Típico sistema de *Spin-Coating*

A melhor rotação e tempos encontrados para este estudo foram de 3000 rpm e 60 segundos, respectivamente. O equipamento utilizado foi o Spin-Coater Headway, em um ambiente de Temperatura de 23 ± 1 °C e Umidade Relativa de $60 \pm 5\%$.

3.2.2. Formação de filmes espessos por *Casting*

Os filmes preparados por *Casting* foram feitos a partir da evaporação do solvente (em estufa, sob temperatura de 80°C) de um volume de 10 mL de solução aquosa de polímero de concentração 10 g/L utilizando um molde de Placa de Petri de diâmetro de 5 cm, por 24 horas. Após a secagem, o filme foi removido do molde de Placa de Petri com o auxílio de uma pinça. O filme polímero espesso preparado por *Casting* não necessita de um substrato como suporte.

3.2.3. Reticulação dos filmes poliméricos

Para evitar a ressolubilização do filme polimérico após imersão em água, foi realizado um procedimento de reticulação de polissacarídeos segundo metodologia descrita por Reddy e Yang (REDDY & YANG, 2010) e praticada com sucesso por Bueno (BUENO ET AL, 2013). A metodologia consiste em adicionar à solução de polímero um agente reticulante, ácido cítrico, em quantidade de 5% em massa referente à massa de polímero, e um catalisador, hipofosfito de sódio (NaH_2PO_2), em quantidade de 2,5% em massa referente à massa de polímero. Após a preparação do filme seco, este deve ser aquecido em estufa a 165°C por 5 minutos para que ocorra a reação de reticulação. A reticulação é o resultado da reação de esterificação entre os grupos ácidos presentes no ácido cítrico e os grupos hidroxilas presentes no polímero derivado de celulose, descrita na Figura 8.

Figura 8. Representação da Reação de Reticulação entre os grupos ácido presentes no ácido cítrico e os grupos hidroxila presentes no polímero derivado de celulose

3.2.4. Remoção dos componentes não ligados ao filme reticulado por diálise

O ácido cítrico, o hipofosfito de sódio residuais e as cadeias poliméricas não reticuladas foram removidos através de diálise. Os filmes poliméricos (sejam eles finos, depositados sobre placas de Si/SiO₂, ou espessos, sem deposição sobre qualquer substrato) foram inseridas em uma membrana de diálise (acetato de celulose, faixa de corte 14.000 g/mol) contendo água Milli-Q, mesmo constituinte do meio externo. A condutividade do meio externo era monitorada a cada 60 minutos e o meio externo substituído por água deionizada até que a condutividade após 60 minutos estivesse similar à da água deionizada inicial. Os filmes foram então deixados em um dessecador por 24 horas para remoção da água em excesso.

3.3. Caracterização de filmes poliméricos finos

Quando se trata de filmes poliméricos finos, as principais características a serem determinadas são a espessura, a energia superficial e a morfologia. Para tal, é necessário o uso de técnicas como a Elipsometria, medidas de ângulo de contato e a Microscopia de Força Atômica, AFM, respectivamente.

3.3.1. Determinação da espessura por elipsometria

As espessuras e índice de refração dos filmes foram determinados por elipsometria, um método óptico não-destrutivo, com resolução na faixa de ângstrons, utilizada na determinação das propriedades ópticas e espessura de filmes finos a partir da mudança do estado de polarização da luz após a reflexão em uma superfície isotrópica refletora (AZZAM & BASHARA, 1979; AZZAM 2009; TOMPKINS, 1993).

A amostra deve ser composta por um pequeno número de camadas discretas e bem definida, opticamente homogênea e isotrópica. A violação destes pressupostos invalida o modelo elipsométrico padrão – uma variante mais avançada deve ser aplicada.

Quando uma luz planopolarizada (linearmente polarizada) reflete a partir de uma superfície refletora, há uma mudança no estado de polarização de luz, o qual depende das propriedades ópticas e espessura do substrato, do meio, e dos filmes depositados sobre os substratos (AZZAM & BASHARA, 1979; AZZAM, 2009). As mudanças de fase (Δ) e de amplitude (ψ) da radiação após a reflexão foram medidas com relação à radiação incidente através do elipsômetro DRE – ELX02 (Ratzeburg, Alemanha), equipado com um laser He-Ne ($\lambda = 632,8$ nm) com um ângulo de incidência ajustado em 70,0° cobrindo uma área de aproximadamente 3 mm², demonstrado na Figura 9. Para a interpretação dos dados, um modelo multicamadas (placa de Si/SiO₂, filme polimérico de espessura de aproximadamente 100 nm e meio

circundante) foi utilizado, discriminado na Figura 10. A amostra deve ser composta por um número de camadas discretas e bem definida, opticamente homogênea e isotrópica. A violação destes pressupostos invalida o modelo utilizado para interpretar os ângulos elipsométricos.

Figura 9. Elipsômetro DRE – ELX02 (Ratzeburg, Alemanha), equipado com um laser He-Ne ($\lambda = 632,8 \text{ nm}$)

Figura 10. Esquema representando os fenômenos de reflexão e refração da luz que ocorrem em uma amostra típica de filmes finos de espessura de aproximadamente 100 nm depositados sobre placas de Si/SiO₂

A partir dos dados de Δ e ψ , dos valores do ângulo de incidência, ϕ , e do comprimento de onda da radiação, λ , das relações de Drude e Fresnel, da equação fundamental da elipsometria (equação (8)) e de cálculos iterativos através de matrizes de Jones, a espessura (d_{ads}) e o índice de refração (n_{ads}) dos filmes poliméricos foram determinados como

demonstrado por Malmsten e Lindman (MALMSTEN & LINDMAN, 1990). A espessura da camada de SiO₂ foi determinada em ar, considerando um índice de refração para o Si de $\bar{n} = 3,88 - 0,018i$ e sua espessura como infinita, para o meio circundante (ar), o índice de refração foi considerado 1,00. Devido a camada nativa de SiO₂ ser muito fina, o índice de refração foi fixado em 1,4620 (Palik, 1985) e apenas sua espessura calculada, obtendo-se o valor de $(2,0 \pm 0,1)$ nm.

$$\tan \psi e^{i\Delta} = (n_{ads}, d_{ads}, \varphi, \lambda) \quad (8)$$

3.3.2. Determinação da Energia Superficial por Ângulo de Contato

Medidas de ângulo de contato foram obtidas pelo método da gota séssil, numa montagem construída no laboratório (ADAMSON, 1990), composta por uma câmera digital Sony, conectada a um computador. Ângulos de avanço (θ_a) e recesso (θ_r) foram obtidos através do aumento (10 μ l) ou diminuição (5 μ l) do volume da gota de líquido (água ou solvente de uma série homóloga, no caso Di-Iodo-Metano, CH₂I₂) depositada sobre o filme, à temperatura de (23 ± 2) °C. A partir do ângulo de avanço, θ_a , pode-se determinar a energia superficial do filme, γ_s , e as suas componentes dispersivas, γ_s^d , e polares, γ_s^p , utilizando a equação de Owens-Wendt, equações (9) e (10) (OWENS & WENDT, 1969), também conforme descrito e utilizado por Kosaka et al e Luner e Oh (LUNER & OH, 2001; KOSAKA ET AL, 2009).

$$\gamma_{LV}(1 + \cos\theta_a) = 2 \left[(\gamma_s^d \gamma_{LV}^d)^{1/2} + (\gamma_s^p \gamma_{LV}^p)^{1/2} \right] \quad (9)$$

$$\gamma_s = \gamma_s^d + \gamma_s^p \quad (10)$$

Sendo γ_{LV} a energia superficial do líquido, γ_s a energia superficial do filme, θ_a o ângulo de avanço do líquido sobre a superfície analisada, γ_s^d , a componente dispersiva da energia superficial do filme, γ_{LV}^d a componente dispersiva da energia superficial do líquido, γ_s^p a componente polar da energia superficial do filme e γ_{LV}^p a componente polar da energia superficial do líquido.

Os valores de referência de energia superficial de líquidos, γ_{LV}^d , γ_{LV}^p e γ_{LV} , para água e di-iodo-metano, CH₂I₂, (KOSAKA ET AL, 2009) estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Valores de referência γ_{LV}^d , γ_{LV}^p e γ_{LV} para água e di-iodo-metano, CH_2I_2 , utilizado na determinação da Energia Superficial por Ângulo de Contato

Solvente	$\gamma_{LV}^d/\text{mJ.m}^{-2}$	$\gamma_{LV}^p/\text{mJ.m}^{-2}$	$\gamma_{LV}/\text{mJ.m}^{-2}$
Água	21,8	51,0	72,8
Di-Iodo-Metano, CH_2I_2	50,8	0	50,8

3.3.3. Análise da Superfície por Microscopia de Força Atômica (AFM)

Os microscópios de varredura por sonda (*Scanning Probe Microscopes*) são uma família de microscópios em que uma sonda varre a superfície da amostra, registrando ponto a ponto algum tipo de interação entre a sonda e a amostra. A microscopia de força atômica (AFM) é uma forma de microscopia em que as forças de atração ou repulsão entre uma superfície e a sonda são medidas. A sonda normalmente é constituída de uma ponta piramidal (~ 500 Å de diâmetro), que está localizada na extremidade livre de um *cantilever* (~ 100 a 200 μm de comprimento).

Os sistemas de varredura dos microscópios deste tipo devem ser capazes de realizar deslocamentos com alta precisão e para isso, utiliza-se um tubo de material pizelétrico, ou seja, um material capaz de alterar sua dimensão quando sofre um potencial elétrico, apresentando também um potencial elétrico quando comprimido mecanicamente.

No sistema óptico de detecção utilizado, onde a deflexão de um feixe de laser e um fotodiodo determinam o movimento da sonda, o laser (de comprimento de onda de 650 nm e potência de 5mW) incide sobre a extremidade do *cantilever*, sendo refletido no fotodiodo de quatro quadrantes. Conforme se procede a varredura, a interação ponta-amostra provoca uma mudança no ângulo de reflexão do feixe do laser, que será detectado pelo fotodiodo. Assim, através de um *software* apropriado, o computador é capaz de formar a imagem topográfica da amostra com os dados armazenados da deflexão nos eixos x, y e z (HERMANN ET AL, 1997; VANTEENKISTE, 2000; SUGIMOTO ET AL, 2007). O funcionamento de um AFM está descrito na Figura 11.

Figura 11. Esquema de funcionamento de um Microscópio de Força Atômica

A morfologia dos filmes foi analisada por AFM, num equipamento Molecular Imaging Pico LE Microscope, com *cantilever* de Si_3N_4 , operando no modo de contato intermitente com amplitude livre, na frequência de ressonância de aproximadamente 323 kHz, ao ar. O funcionamento em modo de contato intermitente com amplitude livre está descrito na Figura 12 (BINNIG ET AL 1986; GIESSIBL, 2003).

Figura 12. Esquema de funcionamento em modo de Contato Intermitente com Amplitude Livre

O processamento das imagens e a determinação da rugosidade média quadrática, RMS, foram feitos com o uso do *software* Pico Scan. O cálculo do RMS é feito utilizando a

diferença entre as distâncias de picos e vales e um valor médio, conforme descreve a equação (11). Quanto maior o valor de RMS, mais rugoso é o filme.

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}} \quad (11)$$

3.4. Caracterização de filmes poliméricos espessos

No caso de filmes poliméricos espessos, as principais características a serem determinadas continuam sendo as mesmas: a espessura, a energia superficial e a morfologia. Porém, devido à maior espessura apresentada por esse tipo de filmes, não é possível utilizar a técnica de Elipsometria para determinação desta espessura, deve-se utilizar, então da técnica de micrometria. Para as demais características, as técnicas utilizadas se mantêm as mesmas.

3.4.1. Determinação da espessura por micrometria

Para a determinação da espessura de filmes espessos, utilizou-se um Micrometro Digimess, capaz de medir espessuras de 0 a 25 mm, com exatidão na ordem de 0,01 mm. A espessura dos filmes só foi medida no momento anterior à diálise para remoção de sais e cadeias poliméricas remanescentes à reação de reticulação. Após a diálise, o filme se tornava demasiadamente irregular a ponto de não se obter uma medição de espessura reprodutível. Para poder avaliar o efeito da diálise na espessura do filme, utilizou-se da medição indireta por diferença de massa (pré e pós diálise), indicando uma variação percentual de diminuição no filme polimérico.

3.4.2. Determinação da Energia Superficial por Ângulo de Contato

O procedimento utilizado é idêntico ao descrito no item 3.3.2. Neste caso, o filme foi preparado por *casting* suportado sobre placa de Si/SiO₂, para melhor regularização da superfície. Ao se utilizar desta técnica para preparação dos filmes, não é possível se mensurar a espessura do filme.

3.4.3. Análise de Superfície por AFM

O procedimento utilizado é idêntico ao descrito no item 3.3.3. Neste caso, o filme foi preparado por *casting* suportado sobre placa de Si/SiO₂, para melhor regularização da

superfície. Ao se utilizar desta técnica para preparação dos filmes, não é possível se mensurar a espessura do filme.

3.5. Incorporação de Nicotina à matriz polimérica

Os filmes poliméricos foram completamente imersos em 5 mL das soluções de nicotina preparadas como descritas no item 3.1.2. A mistura foi deixada em estufa a 45°C até que todo o solvente (água) tenha sido evaporado, permanecendo ao final somente o filme polimérico impregnado com o princípio ativo.

3.5.1. Determinação do teor incorporado por Análise Elementar

Para verificar a quantidade de princípio ativo incorporada às diferentes matrizes poliméricas, uma análise elementar (composição percentual em massa de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio) foi efetuada utilizando o equipamento Perkin-Elmer CHN 2400 aliado a um equipamento de Espectrometria de Emissão Atômica com Plasma Induzido (ICP-AES) Spectro Ciros CCD, disponível na Central Analítica do IQUSP. O percentual de Nitrogênio é relacionado diretamente com a quantidade incorporada de nicotina, já que o átomo de Nitrogênio é um de seus componentes (17,3% em massa), enquanto os filmes poliméricos são compostos somente de Carbono, Hidrogênio e Oxigênio, mesmo após a sua reticulação.

O teor incorporado de Nicotina (em g/g_{polímero}) pode ser calculado a partir da equação (12):

$$\%_{\text{Nic}} = \frac{\frac{\% \text{ N}}{0,173}}{1 - \frac{\% \text{ N}}{0,173}} \times 100 \quad (12)$$

3.6. Cinética de liberação de Nicotina

Os filmes impregnados com princípio ativo (entre 100 e 200 mg de nicotina/g polímero) eram colocados em um recipiente com 5 mL de um meio controlado. Foram utilizados os seguintes meios: HCl 10⁻² mol/L (pH 2), NaOH 10⁻⁵ mol/L (pH 9), água deionizada (pH 5,5), NaCl 0,02 mol/L e NaCl 0,2 mol/L. Após tempos pré-determinados (5, 10, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos e 24 horas), uma alíquota de 25 µL era retirada para determinação da quantidade de princípio ativo liberada e 25 µL do meio controlado eram adicionados ao

recipiente para completar o volume inicial. As alíquotas retiradas eram adicionadas a 975 μL de água Milli-Q (pH 5,5) e analisadas no espectrofotômetro Beckmann Coulter DU600, para determinação quantitativa em cubeta de quartzo com caminho ótico de 1,0 cm. A determinação espectrofotométrica foi efetuada no pico de máxima absorção, 260 nm, conforme espectro de absorção, descrito na Figura 13, e também amplamente encontrado na literatura (DAVARAN ET AL, 2005; BROOK ET AL, 2008; PONGJANYAKUL & SUKSRI, 2009; PONGJANYAKUL ET AL, 2009; ADNADJEVIC ET AL, 2011; GAJENDRAN ET AL, 2012; PICHAYAKORN ET AL, 2012; PICHAYAKORN ET AL, 2013; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012).

Figura 13. Espectro de absorção da Nicotina, em solução de concentração 2×10^{-4} mol/L, e caminho ótico de 1,0 cm

Através da análise espectrofotométrica de diferentes concentrações de nicotina, e da equação de Lambert-Beer ($A = \epsilon \cdot b \cdot C$), pode-se determinar uma concentração desconhecida de princípio ativo. Os resultados de absorbância obtidos ($\lambda = 260$ nm e $b = 1$ cm) para diferentes concentrações de nicotina estão descritos na Tabela 5 e também graficamente na Figura 14.

Tabela 5. Resultados de absorbância obtidos ($\lambda = 260 \text{ nm}$ e $b = 1 \text{ cm}$) para diferentes concentrações de nicotina

[Nicotina] (mmol/L)	Absorbância
0,0385	0,1909
0,077	0,2447
0,154	0,3401
0,231	0,5804
0,308	0,8197
0,3388	0,8806
0,3696	0,9205

Figura 14. Curva analítica para a determinação da concentração de Nicotina, preparada utilizando o pico de máxima absorção, 260 nm

A curva de ajuste linear obtida para os resultados experimentais é $\text{Abs} = 2,562 \times [\text{Nicotina}]$ ($r^2 = 0,99371$). O valor de absorvidade molar, ϵ , obtido experimentalmente foi de $2562 \text{ L.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, o que indica uma transição forte, oriunda de uma transição eletrônica $\pi \rightarrow \pi^*$ nas ligações π presentes no anel aromático piridínico.

Os resultados obtidos foram analisados segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas (RITGER & PEPPAS, 1987a; RITGER & PEPPAS, 1987b; SHAH & KHAN, 2012; BUENO ET AL, 2013), que pode ser descrito através da equação (13).

$$\frac{m_t}{m_\infty} = k \times t^n \quad (13)$$

Neste modelo, a relação entre a quantidade de princípio ativo liberada em um tempo determinado (m_t) pode ser relacionada com a quantidade no equilíbrio (m_∞) como uma função do tempo, t , levando-se em consideração uma constante k e o fator n , coeficiente difusional, que representa a interação princípio ativo-matriz polimérica: um maior valor de n representa uma maior interação entre princípio ativo e matriz polimérica. Ao mesmo tempo, n pode ser utilizado na interpretação do mecanismo de liberação: em $n = 0$, tem-se uma liberação de princípio ativo constante, independente do tempo e sem nenhuma interação princípio ativo-matriz polimérica; em valores de $0 < n < 0,5$, observa-se um comportamento difusional tipo quasi-Fickian, onde a interação entre o princípio ativo e a matriz polimérica é muito baixa e o mecanismo difusional é o principal regulador da liberação; em $n > 0,5$, observa-se um comportamento difusional tipo non-Fickian ou anômalo, onde a interação entre princípio ativo e matriz polimérica é mais alta e os mecanismos de difusão e de movimentação das cadeias poliméricas (dilatação e relaxação) acontecem simultaneamente; em $n = 0,5$ tem-se um comportamento difusional tipo Fickian, a interação entre princípio ativo e matriz polimérica é tão favorável quanto a interação entre o princípio ativo e o meio, de modo que a componente difusional no mecanismo é máxima e a componente de movimentação das cadeias poliméricas é mínimo; por fim em $n = 1$, tem-se um mecanismo de primeira ordem ou linear, onde as movimentações nas cadeias poliméricas são o principal regulador da liberação do princípio ativo (RITGER & PEPPAS, 1987a; RITGER & PEPPAS, 1987b; HANSEN, 2010; BUENO ET AL, 2013).

A equação (13) pode ser linearizada, como mostra a equação (14), a fim de se determinar experimentalmente o valor de n .

$$\log \frac{m_t}{m_\infty} = \log k + n \times \log t \quad (14)$$

4. Resultados e Discussão

4.1. Filmes Poliméricos Finos

4.1.1. Espessura

Foram avaliadas as espessuras dos filmes poliméricos obtidos para os quatro polímeros antes e após a diálise. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 6 e na Figura 15.

Tabela 6. Valores de espessura dos filmes poliméricos avaliados antes e após a diálise.

Polímero	Espessura do filme reticulado antes da diálise (nm)	Espessura do filme reticulado após diálise (nm)	Redução na espessura do filme após diálise
K	119 ± 8	110 ± 12	8%
E	110 ± 8	49 ± 10	55%
J	96 ± 5	77 ± 4	20%
311	327 ± 10	123 ± 10	62%

Figura 15. Resultados obtidos para a espessura dos filmes poliméricos avaliados antes e após a diálise

A diferença nas reduções de espessura é relacionada à extensão da reação de reticulação: quanto maior a extensão da reticulação, menor será a redução na espessura do filme polimérico. É possível correlacionar essa redução na espessura (e, por consequência, a

extensão da reação de reticulação) com os graus de substituição, DS e MS, dos diferentes polímeros. A Figura 16 relaciona os diferentes graus de substituição, DS e MS, com a redução de espessura obtida experimentalmente.

Figura 16. Correlação entre os graus de substituição, DS e MS, com a redução na espessura dos filmes poliméricos após diálise

Observa-se que, conforme se aumenta a substituição na cadeia celulósica (seja através de um maior DS ou um maior MS), aumenta-se a redução na espessura do filme polimérico após a diálise. Isso se deve ao fato que, conforme menor o número de hidroxilas presentes na cadeia polimérica, menor a chance de ocorrência de reações de reticulação. Logo, uma maior quantidade de cadeias poliméricas permanecerão não-reticuladas e, portanto, solúveis em água, sendo removidas durante o processo de diálise. Por outro lado, existe uma diferenciação na magnitude do efeito quando comparando um aumento nos diferentes graus de substituição: um aumento no valor de DS acarreta numa maior redução na espessura após a diálise do que um aumento no MS. Isto é oriundo da presença de grupos hidroxila no grupo lateral HP que ainda pode participar da reação de reticulação, porém de uma forma dificultada por estar presente em um grupo lateral, com um maior impedimento estérico, e não na cadeia polimérica original.

4.1.2. Energia Superficial

A partir dos ângulos de contato entre os filmes poliméricos e dois diferentes solventes de γ_{LV}^d e γ_{LV}^p conhecidos, no caso água e di-iodo-metano, CH_2I_2 , utilizou-se das equações (9) e (10) para determinação dos valores de energia superficial e das suas componentes polares e dispersivas para cada filme polimérico. Os valores obtidos estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Valores de energia superficial e das suas componentes dispersivas e polares obtidos experimentalmente para os diferentes filmes poliméricos

Polímero	γ_S^d (mJ/m ²)	γ_S^p (mJ/m ²)	γ_S (mJ/m ²)
K	36 ± 1	10 ± 1	46 ± 1
E	39 ± 1	7 ± 3	46 ± 2
J	40 ± 1	11 ± 3	51 ± 2
311	36,3 ± 0,8	5 ± 2	41 ± 3

Observa-se que os valores obtidos são muito mais baixos do que os obtidos para celulose pura, 70 mJ/m² (AMIN ET AL, 2008), causados por valores baixos na componente polar devido a presença de grupos apolares, metila, na cadeia polimérica. Os valores de energia superficial dos filmes de HPMC ficaram próximos aos de poliestireno ou poli (metacrilato de metila), cerca de 41 mJ/m² (KOSAKA ET AL, 2009), o que deve ser causado devido a uma forte orientação de grupos metila para o ar, conforme o modelo representado na Figura 17.

Figura 17. Modelo da organização espacial de filmes de HPMC depositados sobre placas de Si/SiO₂, com forte orientação dos grupos metila para o ar

A presença de grupos polares, HP, eleva ligeiramente o valor da energia superficial, como observado para o polímero J. No caso do polímero 311, o elevado DS (2,1) é o principal fator gerador do baixo valor de energia superficial observado.

4.1.3. Morfologia

As imagens da morfologia e o RMS dos filmes poliméricos finos obtidas através de AFM estão representadas nas Figuras de 18 a 21.

Figura 18. Imagem de AFM obtida para filme fino preparado com o polímero K (DS = 1,5 e MS = 0,25) com janela de varredura de 200 nm x 200 nm e RMS = 5,0 Å

Figura 19. Imagem de AFM obtida para o filme fino preparado com o polímero E (DS = 1,9 e MS = 0,25) com janela de varredura de 200 nm x 200 nm e RMS = 3,3 Å

Figura 20. Imagem de AFM obtida para o filme fino preparado com o polímero J ($DS = 1,5$ e $MS = 0,75$) com janela de varredura de $200\text{ nm} \times 200\text{ nm}$ e $RMS = 4,4\text{ \AA}$

Figura 21. Imagem de AFM obtida para o filme fino preparado com o polímero 311 ($DS = 2,1$ e $MS = 0,90$) com janela de varredura de $200\text{ nm} \times 200\text{ nm}$ e $RMS = 5,9\text{ \AA}$

Todos os filmes apresentam estrutura muito regular e lisa, porém com estruturas morfológicas diferentes. Os filmes com menor disparidade entre as características polares e apolares (Polímero K, com menores DS e MS , e Polímero 311, com maiores DS e MS) apresentaram pequenas cavidades com profundidade de $2,0$ a $3,0\text{ nm}$. Devido ao caráter anfifílico do polímero, este interage com o ar, que atua como *template* para a formação destas cavidades no processo de evaporação do solvente por *Spin-Coating*. Elas aparecem com mais

frequência no Polímero 311, porém esta maior incidência é decorrente da sua maior viscosidade quando em solução.

O filme do Polímero J, que é o que possui maior relação MS/DS, mais polar, sofre uma menor interação com o ar, o que acarreta na formação de pequenos picos e vales dispostos regularmente, como em uma rede. Já o filme do Polímero E, que é o que possui menor relação MS/DS, mais apolar, interage mais fortemente com o ar, resultando na estrutura morfologicamente mais plana entre as observadas.

4.2. Filmes Poliméricos Espessos

4.2.1. Espessura

As espessuras dos filmes espessos pré-diálise foram avaliados por micrometria e os resultados estão descritos na Tabela 8. Após a diálise, o filme se tornava demasiadamente irregular a ponto de não se obter uma medição de espessura reprodutível.

Tabela 8. Espessura obtida para os filmes poliméricos preparados por *Casting*

Polímero	Espessura (μm)
K	69 ± 5
E	66 ± 4
J	72 ± 10
311	182 ± 12

Para poder avaliar o efeito da diálise na espessura do filme, utilizou-se da medição indireta por diferença de massa (pré e pós diálise). Os resultados estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados obtidos para a massa dos filmes poliméricos avaliados antes e após a diálise

Polímero	Massa Pré-Diálise (mg)	Massa Pós-Diálise (mg)	Perda de Massa durante o processo de Diálise
K	$130,1 \pm 4,5$	$104,7 \pm 5,7$	20%
E	$128,8 \pm 5,0$	$93,1 \pm 4,7$	28%
J	$127,5 \pm 1,6$	$109,8 \pm 2,5$	14%
311	$119,2 \pm 5,5$	$83,6 \pm 1,6$	30%

Observando-se as Tabelas 8 e 9, pode-se perceber que as espessuras dos filmes dos polímeros K, E e J são semelhantes, sendo maior no caso do polímero 311. Por outro lado, a massa dos filmes é muito semelhante em todos os casos, o que indica que a espessura dos filmes é regulada pelo tamanho de cadeia (peso molecular médio) do polímero. Esse mesmo fenômeno já pôde ser observado no caso de filmes finos.

Por outro lado, o fato de o filme possuir uma maior espessura acarreta em fenômenos diferentes do que quando comparado com filmes finos, que possuem poucas camadas na estrutura do filme. Isso pode ser visto na diferença na redução da espessura quando comparando filmes finos e espessos. Os resultados obtidos para ambos os casos estão consolidados na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados obtidos para redução na espessura de filmes poliméricos finos e espessos

Polímero	Redução na Espessura (Filmes Finos)	Perda de massa (Filmes Espessos)
K	8%	20%
E	55%	28%
J	20%	14%
311	62%	30%

Os filmes finos possuem uma maior parcela do total de suas cadeias poliméricas na interface, o que aumenta a eficácia do processo de diálise. Isso explica a maior discrepância entre os resultados obtidos com os diferentes polímeros no caso de filmes finos. Ao mesmo tempo, esse mesmo efeito de interface aumenta a extensão da reação de reticulação, o que faz com que o polímero K apresente uma maior perda de espessura no caso de filmes espessos. Da mesma forma, por possuir um maior MS, com uma maior quantidade de grupos laterais contendo hidroxilas, esse efeito de superfície atua de forma inversa, fazendo com que a extensão da reação de reticulação seja maior no caso de filmes espessos do que de filmes finos.

Independente da espessura do filme, os filmes dos polímeros E e 311 sofrem uma reação de reticulação em menor escala. Isso é causado pelo alto DS, com uma grande quantidade de grupos metila ligados à cadeia polimérica, o que reduz a quantidade de grupos hidroxilas que são passíveis de reagir com o agente reticulante.

4.2.2. Energia Superficial

A partir dos ângulos de contato entre os filmes poliméricos e dois diferentes solventes de γ_{LV}^d e γ_{LV}^s conhecidos, no caso água e di-iodo-metano, CH_2I_2 , utilizou-se das equações (9) e (10) para determinação dos valores de energia superficial e das suas componentes polares e dispersivas para cada filme polimérico. Os valores obtidos estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11. Valores de energia superficial e das suas componentes dispersivas e polares obtidos experimentalmente para os diferentes filmes poliméricos

Polímero	γ_S^d (mJ/m ²)	γ_S^p (mJ/m ²)	γ_S (mJ/m ²)
K	41 ± 1	13 ± 2	55 ± 1
E	42 ± 1	12 ± 1	54 ± 1
J	42 ± 1	15 ± 2	58 ± 3
311	42 ± 1	11 ± 1	53 ± 1

Os valores obtidos para a energia superficial dos filmes espessos foram maiores do que os obtidos para filmes finos (Tabela 7), mas a ordem entre eles se manteve a mesma, seguindo a ordem de polaridade dos polímeros, indo do mais apolar (polímero 311) ao mais polar (polímero J). A relação entre esta ordem e as diferentes polaridades dos polímeros já foi discutida no item 4.1.B e tem como característica principal a orientação dos grupos metila ao ar. O aumento nos valores observados é relacionado com uma menor orientação dos grupos metila ao ar, que é causado por uma combinação de dois fatores: a diminuição nos graus de liberdade do polímero em um filme espesso e um menor efeito de superfície em um filme espesso. Quando se aumenta a espessura dos filmes, ocorre uma diminuição nos graus de liberdade da molécula polimérica, levando a uma menor quantidade de grupos metila a estarem orientados para a superfície. Ao mesmo tempo, a maior espessura do filme leva a interações entre os grupos metila no bulk do filme polimérico, diminuindo a ocorrência destes grupos na superfície. Esta diminuição na quantidade de grupos metila orientado ao ar está contida no modelo de filmes poliméricos espessos representado na Figura 22.

Figura 22. Modelo da organização espacial de filmes espessos de HPMC, com diminuição na orientação dos grupos metila para o ar

4.2.3. Morfologia

As imagens da morfologia e o RMS dos filmes poliméricos espessos obtidas através de AFM estão representadas nas Figuras de 23 a 26.

Figura 23. Imagem de AFM obtida para filme espesso preparado com o polímero K ($\text{DS}' = 1,5$ e $\text{MS} = 0,25$) com janela de varredura de $2000 \text{ nm} \times 2000 \text{ nm}$ e $\text{RMS} = 4,3 \text{ \AA}$

Figura 24. Imagem de AFM obtida para o filme espesso preparado com o polímero E ($DS = 1,9$ e $MS = 0,25$) com janela de varredura de $2000\text{ nm} \times 2000\text{ nm}$ e $RMS = 4,3\text{ \AA}$

Figura 25. Imagem de AFM obtida para o filme espesso preparado com o polímero J ($DS = 1,5$ e $MS = 0,75$) com janela de varredura de $2000\text{ nm} \times 2000\text{ nm}$ e $RMS = 39,0\text{ \AA}$

Figura 26. Imagem de AFM obtida para o filme espesso preparado com o polímero 311 (DS = 2,1 e MS = 0,90) com janela de varredura de 2000 nm x 2000 nm e RMS = 13,4 Å

As imagens para filmes espessos foram obtidas em janelas maiores do que as para filmes finos (2000 nm x 2000 nm para filmes espessos contra 200 nm x 200 nm para filmes finos), devido ao tamanho relativo das estruturas presentes, especialmente para os polímeros J e 311. O aparecimento destas estruturas é decorrente do maior MS nestes 2 polímeros, o que diminui a interação com o ar, apolar, e assim causa irregularidades nos filmes que levaram aos maiores valores de RMS observados. Esse fenômeno também foi observado para os polímeros J e 311 nos filmes finos, onde a interação dificultada com o ar fez com que este atuasse como um *template* para os picos e vales regularmente dispostos no filme fino.

Esse fenômeno do ar atuando como *template* também foi observado para o filme fino do polímero K, porém não foi observado no caso do filme espesso. Pode-se atribuir esta mudança ao fato do filme espesso ter sido preparado sob uma condição de equilíbrio, onde os baixos DS e MS permitiram uma interação mais forte com o ar, fazendo com que o filme não fosse tão rugoso quanto os filmes dos polímeros J e 311. Por outro lado, apesar do valor de RMS ser equivalente ao do filme do polímero E (que possui maior DS e menor MS, portanto com melhor interação com o ar), pode-se visualmente verificar pequenas estruturas de picos e vales que não são observados no filme do polímero E, mais plano.

Foi efetuada uma busca no Web of Science em Abril de 2015 com os termos simultâneos “HPMC”, “films” e “surface” sem obter nenhum resultado que discutisse os efeitos de estrutura e energia superficial dos filmes de HPMC e por consequência como eles

são influenciados pela polaridade dos polímeros utilizados, originada por variações no DS e no MS.

4.3. Incorporação de Nicotina à Matriz Polimérica e Cinética/Equilíbrio de Liberação

4.3.1. Incorporação de Nicotina à Matriz Polimérica

Após a incorporação, foram efetuados testes de análise elementar (CHN) nos filmes poliméricos, a fim de se determinar a quantidade de nicotina. Os resultados obtidos ($n=4$) em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$ estão descritos na Figura 27.

Figura 27. Resultados ($n = 4$) de quantidade média de nicotina incorporada aos filmes poliméricos (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) determinados por análise elementar

Os resultados típicos se encontram na faixa de 100-200 $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$. Conforme já verificado na literatura (ROSENBERG ET AL, 2007), as diferentes polaridades do polímero e do princípio ativo influenciam a interação entre eles e, como consequência disso, também a taxa de incorporação e liberação. Observou-se uma maior quantidade de nicotina incorporada para o polímero E quando comparado aos polímeros K e J (ao redor de 30%) e, com isso, pode-se inferir que para o caso em estudo, entre a nicotina e a HPMC, o fator apolar, representado por um aumento no DS do HPMC, exerce grande influência na incorporação do princípio ativo à matriz polimérica e o fator polar, representado por um aumento no MS do HPMC, não influencia essa taxa de incorporação.

Ao mesmo tempo, o polímero 311 apresentou incorporação menor que os demais, sendo que esse fato pode ser atribuído ao maior enovelamento das suas cadeias poliméricas, de maior massa molar média numérica, M_n , que os demais. Esse enovelamento dificulta a permeação do princípio ativo nos interstícios da matriz polimérica.

4.3.2. Efeito do pH na liberação de nicotina incorporada nos filmes poliméricos

Com relação à liberação de nicotina ao longo do tempo, os resultados ($n = 3$) de cinética de liberação, em meios de três diferentes pHs (água milliQ pH = 5,5; HCl pH = 2 e NaOH pH = 9,) estão descritos nas Figuras 28 a 30. Para efeito de comparação entre os diferentes polímeros utilizados, as quantidades de nicotina liberada foram normalizadas pela massa de polímero. Além disso, a Tabela 12 e a Figura 31 descrevem as quantidades de nicotina encontradas nos filmes poliméricos após 24 horas de liberação e sua comparação com o valor inicial, antes do processo de liberação; os resultados foram obtidos a partir de análise elementar (CHN).

Figura 28. Resultados ($n = 3$) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de água milliQ (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)

Figura 29. Resultados ($n = 3$) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de HCl ($\text{pH} = 2,0$) em função do tempo (em minutos)

Figura 30. Resultados ($n = 3$) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de NaOH ($\text{pH} = 9,0$) em função do tempo (em minutos)

Tabela 12. Quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após a liberação nos diferentes pHs estudados ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação. Os valores em parênteses representam a porcentagem de nicotina retida após 24 horas de liberação em cada um dos meios

Polímero	Inicial (pré-liberação)	Água (pH = 5,5)	HCl 0,01 mol/L (pH = 2,0)	NaOH 1×10^{-5} mol/L (pH = 9,0)
K	$0,153 \pm 0,007$	$0,030 \pm 0,005$ (20%)	$0,017 \pm 0,001$ (11%)	$0,040 \pm 0,002$ (26%)
E	$0,192 \pm 0,006$	$0,032 \pm 0,003$ (17%)	$0,022 \pm 0,001$ (11%)	$0,046 \pm 0,002$ (24%)
J	$0,143 \pm 0,022$	$0,035 \pm 0,008$ (25%)	$0,000 \pm 0,001$ (0%)	$0,081 \pm 0,012$ (57%)
311	$0,116 \pm 0,009$	$0,005 \pm 0,002$ (4%)	$0,000 \pm 0,001$ (0%)	$0,007 \pm 0,001$ (6%)

Figura 31. Resultados ($n = 3$) de quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após 24 horas de liberação nos diferentes pHs estudados ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação

Os resultados obtidos de quantidade incorporada, de cinética de liberação e de quantidade encontrada na matriz polimérica para o polímero 311 indicam que a nicotina foi incorporada de uma maneira muito superficial no filme e liberada muito rapidamente, independente do meio ao qual o sistema (polímero + nicotina) foi exposto. Isso é resultado do maior tamanho das cadeias poliméricas, que se encontram mais enoveladas, minimizando a interação com a nicotina. Por essa razão, os resultados obtidos para este polímero não evidenciam a dependência das suas características estruturais DS e MS e não serão

considerados na análise da influência destas características na cinética e no equilíbrio da liberação de nicotina.

Com respeito ao efeito do pH na cinética de liberação, observa-se que em maiores pHs a liberação é mais lenta. Em pHs acima de 8,8, tomando como base o equilíbrio ácido-base descrito na Figura 2, pode-se considerar a nicotina majoritariamente na sua forma totalmente desprotonada. A liberação mais lenta observada em pH = 9,0, então, pode ser relacionada a uma interação mais forte entre a matriz polimérica e a nicotina, que acontece em maior extensão quando esta se encontra na sua forma não carregada. Entretanto, as curvas de liberação de nicotina a partir dos polímeros K, E e J são muito similares em meio de HCl (pH = 2,0) e em água (pH = 5,5), situações de pH em que a nicotina se encontra nas formas di e mono protonada respectivamente, segundo o equilíbrio ácido-base descrito na Figura 2 desfavorecendo a interação entre a nicotina e a matriz polimérica e favorecendo a sua interação com o meio. As tendências observadas indicam claramente que independentemente do tipo de matriz polimérica, em meio alcalino (pH > 8,8) existe um favorecimento na interação nicotina-matriz polimérica, acarretando em uma maior retenção do princípio ativo.

No equilíbrio, a influência do pH se mantém: quanto maior o pH, menor a carga efetiva da nicotina (podendo chegar à sua forma neutra/desprotonada em pHs maiores que 8,8) e assim sua interação com a matriz polimérica se torna mais forte e sua interação com o meio mais fraca. Por conta disso, a quantidade de nicotina liberada em condições de equilíbrio é menor em pHs maiores. Os valores encontrados para os polímeros K, E e J em pHs 2,0 e 5,5 são muito próximos uns dos outros, não sendo possível se determinar diferenças entre eles nessas condições. Por outro lado, em pH = 9,0, a quantidade de nicotina não liberada para o polímero J foi significativamente maior do que para os demais, evidenciando que a maior interação princípio ativo-matriz polimérica quando esta última é mais polar (maior MS e menor DS) tem influência similar tanto na cinética de liberação quanto na condição de equilíbrio. Desta maneira é importante ressaltar que maiores quantidades de nicotina são incorporadas em matrizes poliméricas de maior DS e liberadas em matrizes poliméricas de menor MS. Por esse prisma, o polímero mais indicado para TRN quando em pHs mais elevados é o polímero E; quando em pHs neutros ou ácidos, os três polímeros analisados possuem a mesma capacidade de liberação, tendo o polímero E uma ligeira vantagem por conta da sua maior capacidade de incorporação.

As curvas de liberação em meio de NaOH (pH = 9,0) apresentam diferenças entre si, indicando a influência da polaridade dos polímeros na força da interação matriz polimérica-

nicotina somente quando esta se encontra na sua forma neutra/desprotonada. Neste sentido, as curvas de liberação em pH = 9,0 indicam uma interação mais forte entre a nicotina e matrizes poliméricas mais polares: o polímero J com maior MS e menor DS, portanto mais polar, tem uma cinética de liberação mais lenta, indicativa de uma interação mais forte com a nicotina, e o polímero E, com maior DS e menor MS, portanto mais apolar, possui uma cinética de liberação mais rápida, indicativa de uma interação mais fraca com a nicotina.

4.3.3. Efeito da força iônica na liberação de nicotina incorporada nos filmes poliméricos

Os resultados ($n = 3$) de cinética de liberação, em meios de três diferentes forças iônicas (água milliQ pH = 5,5; NaCl 0,02 mol/L pH = 5,5 e NaCl 0,2 mol/L pH = 5,5) estão descritos nas Figuras 32 a 34. Para efeito de comparação entre os diferentes polímeros utilizados, as quantidades de nicotina liberada foram normalizadas pela massa de polímero. Além disso, a Tabela 13 e a Figura 35 descrevem as quantidades de nicotina encontradas nos filmes poliméricos após 24 horas de liberação e sua comparação com o valor inicial, antes do processo de liberação; os resultados foram obtidos a partir de análise elementar (CHN).

Figura 32. Resultados ($n = 3$) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de água milliQ (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)

Figura 33. Resultados ($n = 3$) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)

Figura 34. Resultados ($n = 3$) de cinética de liberação de nicotina (em $g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) dos diferentes polímeros estudados em meio de NaCl 0,2 mol/L (pH = 5,5) em função do tempo (em minutos)

Tabela 13. Quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após a liberação nas diferentes forças iônicas estudadas ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação. Os valores em parênteses representam a porcentagem de nicotina retida após 24 horas de liberação em cada um dos meios

Polímero	Inicial (pré-liberação)	Água (pH = 5,5)	NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5)	NaCl 0,2 mol/L (pH = 9,0)
K	0,153 ± 0,007	0,030 ± 0,005 (20%)	0,030 ± 0,001 (20%)	0,013 ± 0,001 (8%)
E	0,192 ± 0,006	0,032 ± 0,003 (17%)	0,019 ± 0,001 (10%)	0,029 ± 0,001 (15%)
J	0,143 ± 0,022	0,035 ± 0,008 (25%)	0,016 ± 0,002 (11%)	0,000 ± 0,001 (0%)
311	0,116 ± 0,009	0,005 ± 0,002 (4%)	0,001 ± 0,001 (1%)	0,000 ± 0,001 (0%)

Figura 35. Resultados (n = 3) de quantidade de nicotina encontrada nos filmes poliméricos após 24 horas de liberação nas diferentes forças iônicas estudadas ($g_{\text{nicotina}}/g_{\text{polímero}}$) e sua comparação com o valor inicial pré-liberação

Com relação à influência da força iônica, tem-se um cenário de pH = 5,5, situação na qual a nicotina se encontra na forma monoprotionada. O meio aquoso de baixa força iônica (Figura 32) não apresentou diferenciação entre os polímeros K, E e J, porém ao se aumentar a quantidade de NaCl (e por consequência a força iônica do meio) observa-se um aumento na velocidade de liberação de nicotina para o polímero K: quanto maior a força iônica, mais rápida a liberação de nicotina. Esse tipo de comportamento não pode ser explicado por uma

alteração nos valores de DS e MS somente no caso do polímero K, já que ele apresenta os menores valores de DS e MS, que são os mesmos, respectivamente, aos polímeros J e E. Por outro lado, por apresentar simultaneamente os menores DS e MS, o polímero K possui uma alta quantidade de grupos hidroxila diretamente na cadeia celulósica, que devem possuir uma interação mais fraca com a molécula de nicotina que os grupos metila e hidroxipropoxila, acarretando em uma liberação mais rápida desta nestas condições.

Desta maneira, pode-se afirmar que a cinética de liberação tem como principais fatores reguladores o pH e a força iônica do meio externo. O pH do meio influencia a polaridade da nicotina e por consequência a interação matriz polimérica-princípio ativo. Em pHs superiores a 8,8, a nicotina se encontra na forma neutra e assim pode se diferenciar a interação entre a nicotina e os diferentes HPMCs estudados: polímeros mais polares, como por exemplo o polímero J, possuem interações mais fortes com a nicotina e assim apresentam cinética de liberação mais lenta. A força iônica do meio, por outro lado não influencia a cinética de liberação quando levamos em consideração a polaridade dos polímeros; sua influência está relacionada à quantidade de grupos hidroxila livres na cadeia celulósica: quanto maior a quantidade destes grupos (e por consequência menor a quantidade de grupos hidroxipropoxila e/ou metila), mais fraca a interação com as moléculas de nicotina e mais rápida a sua cinética de liberação.

Já quando se analisa a influência da força iônica na liberação de nicotina em condição de equilíbrio, os resultados obtidos são diferentes dos observados na análise da cinética de liberação. Enquanto a influência da força iônica na cinética de liberação é regulada pela quantidade de grupos hidroxilas presentes na cadeia celulósica (menores DS e MS simultâneos resultam em uma maior quantidade desses grupos e consequentemente uma cinética de liberação mais rápida), no equilíbrio ela é regulada pela polaridade total da matriz polimérica: menores DS e/ou maiores MS trazem uma maior liberação, especialmente no caso do polímero E; essa maior liberação, porém, é observada em menor magnitude na influência da força iônica do que na do pH.

4.3.4. Aplicação do modelo de Korsmeyer-Peppas na cinética de liberação de nicotina

A cinética de liberação de nicotina a partir dos filmes poliméricos dos polímeros K, E e J foi analisada segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas. Os valores de $\log \frac{m_t}{m_\infty}$ em função de $\log t$ para as 5 diferentes condições avaliadas experimentalmente (água milliQ pH = 5,5. HCl

pH = 2,0, NaOH pH = 9,0, NaCl 0,02 mol/L pH = 5,5 e NaCl 0,2 mol/L pH = 5,5) estão descritas nas Figuras 36 a 40.

Figura 36. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em água deionizada (pH = 5,5)

Figura 37. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de HCl (pH = 2,0)

Figura 38. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de NaOH (pH = 9,0)

Figura 39. Modelo de Korsmeyer-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5)

Figura 40. Modelo de Korsmeier-Peppas linearizado para liberação de nicotina em meio de NaCl 0,2 mol/L (pH = 5,5)

As equações matemáticas dos modelos de Korsmeier-Peppas obtidas a partir dos dados experimentais para cada polímero em cada condição avaliada, bem como os valores de R^2 e n , estão descritos nas Tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Equações matemáticas dos modelos de Korsmeier-Peppas obtidas a partir dos dados experimentais e valores de R^2 para os polímeros K, E e J nas diversas condições avaliadas experimentalmente

Polímero	Água deionizada (pH = 5,5)	HCl (pH = 2,0)	NaOH (pH = 9,0)	NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5)	NaCl 0,2 mol/L (pH = 5,5)
K	$y = 0,2891x - 0,555$ $R^2 = 0,7578$	$y = 0,0322x - 0,1108$ $R^2 = 0,2772$	$y = 0,0028x - 0,156$ $R^2 = 0,0004$	$y = 0,0457x - 0,0936$ $R^2 = 0,0868$	$y = 0,1025x - 0,172$ $R^2 = 0,5836$
E	$y = 0,3247x - 0,5935$ $R^2 = 0,9721$	$y = 0,1193x - 0,2697$ $R^2 = 0,3763$	$y = 0,0205x + 0,0191$ $R^2 = 0,0088$	$y = 0,0795x - 0,0768$ $R^2 = 0,1889$	$y = 0,2306x - 0,4149$ $R^2 = 0,716$
J	$y = 0,2489x - 0,4633$ $R^2 = 0,8895$	$y = 0,1332x - 0,3127$ $R^2 = 0,355$	$y = 0,3494x - 0,7271$ $R^2 = 0,7534$	$y = 0,0764x - 0,0833$ $R^2 = 0,1735$	$y = 0,1601x - 0,3273$ $R^2 = 0,4221$

Tabela 15. Valores de n obtidos a partir dos modelos de Korsmeyer-Peppas para os polímeros K, E e J nas diversas condições avaliadas experimentalmente

Polímero	Água deionizada (pH = 5,5)	HCl (pH = 2,0)	NaOH (pH = 9,0)	NaCl 0,02 mol/L (pH = 5,5)	NaCl 0,2 mol/L (pH = 5,5)
K	0,2891	0,0322	0,0028	0,0457	0,1025
E	0,3247	0,1193	0,0205	0,0795	0,2306
J	0,2489	0,1332	0,3494	0,0764	0,1601

É interessante notar que os resultados obtidos para o parâmetro difusional n segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas corroboram com o comportamento observado na análise qualitativa da cinética de liberação (itens 4.3.2. e 4.3.3.). Os valores de n em água deionizada (pH = 5,5) e HCl (pH = 2,0) não permite uma diferenciação no mecanismo de liberação de nicotina a partir dos polímeros analisados, indicando que os parâmetros DS e MS não influenciam este processo. Por outro lado, em meio de NaOH (pH = 9,0), observa-se grande diferenciação no caso do polímero J, com valor de n mais próximo ao tipo Fickian ($n = 0,5$), onde existe uma maior interação entre a matriz polimérica e o princípio ativo, regulando a difusão. Desta maneira, pode-se afirmar que em ambiente onde a nicotina se encontra na sua forma neutra/desprotonada, um incremento no MS aumenta a interação matriz polimérica-princípio ativo e assim impacta tanto o mecanismo difusional quanto a cinética de liberação, tornando-a mais lenta e controlada.

Ao mesmo tempo, os valores de n em ambientes de maior força iônica (NaCl 0,02 mol/L e NaCl 0,2 mol/L) não nos permite diferenciar a interação entre a matriz polimérica e o princípio ativo. O mecanismo difusional, então, não se altera com a variação nos valores de DS e MS.

Neste sentido, uma análise combinada da cinética de liberação e do modelo de Korsmeyer-Peppas nos permite uma análise muito mais completa da interação matriz polimérica-princípio ativo e a sua relação com os parâmetros estruturais DS e MS.

4.3.5. Potencial para aplicação de HPMCs em TRN

Sabe-se que a pele humana normalmente apresenta pH entre 4,5 e 6,0, porém em casos de alta oleosidade pode chegar a valores superiores a 7,0 (NADEL ET AL, 1971; FERNER ET AL, 1990). Ao mesmo tempo, por conta do suor, a quantidade de sal na superfície da pele, e

consequentemente a sua força iônica, pode ser considerada elevada. Levando essas informações no desenho de um dispositivo de TRN, conjuntamente com os resultados obtidos ao longo deste trabalho, pode-se dizer que os três polímeros K, E e J seriam indicado para utilização, já que apresentaria uma liberação quantitativa, em velocidades mais lentas e quantidades constantes ao longo do tempo. Dentre os três, o polímero J apresentou a menor retenção de nicotina ao final do processo de liberação, podendo ter uma maior propensão ao uso em dispositivos de TRN. Por outro lado, em casos de peles fortemente oleosas, e por consequência mais alcalinas, o polímero J não é tão indicado por ter uma alta retenção de nicotina ao final do processo de liberação, apesar de apresentar uma cinética de liberação mais controlada nesta condição. Neste caso, o polímero mais indicado para uso em TRN é o polímero E, devido à maior capacidade de liberação de nicotina quando em pHs mais elevados.

A taxa de liberação de nicotina dos filmes foi estimada em $45 \mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$, dado que contém uma grande incerteza na medição da área dos filmes (ao redor de 5 cm^2 cada). Uma comparação com os resultados obtidos na literatura, utilizando os mais diversos tipos de matrizes, pode ser encontrada na Tabela 16. Observa-se que as taxas dos adesivos comerciais são da mesma ordem de grandeza da taxa estimada neste trabalho.

Tomando como base uma composição média do filme polimérico já incorporado estimada em 77,5% de HPMC, 3,9% de Ácido Cítrico, 1,9% de NaH_2PO_4 (conforme mencionado no item 3.2.3.) e 16,7% de nicotina ($0,20 \text{ g}_{\text{nicotina}}/\text{g}_{\text{polímero}}$) e um custo estimado para HPMCs de grau farmacêutico de R\$ 60,00/kg (conforme informado pelo fabricante The Dow Chemical Company™), para nicotina de R\$ 15.000,00/kg (Sigma-Aldrich, código N3876), para ácido cítrico de R\$ 264,00/kg (Sigma Aldrich, código 791725) e para o NaH_2PO_4 de R\$ 480,00/kg (Sigma-Aldrich, código 04415), pode-se estimar um custo para o adesivo desenvolvido ao longo deste trabalho de aproximadamente R\$ $25/\text{g}_{\text{filme}}$ ou R\$ $155/\text{g}_{\text{nicotina}}$. Pode-se encontrar no mercado brasileiro o produto Nicotinell da fabricante Novartis, em três dosagens diferentes de nicotina: 7 adesivos contendo 7 mg de nicotina cada a R\$ 37,70; 7 adesivos contendo 14 mg de nicotina cada a R\$ 42,54 e 7 adesivos contendo 21 mg de nicotina cada a R\$ 45,39 (Produtos encontrados em farmácia local). Tomando como base os custos aproximados de R\$ $25/\text{g}_{\text{filme}}$ e R\$ $155,00/\text{g}_{\text{nicotina}}$ e sabendo que cada filme pesa em média 100 mg e carrega em média de 16,7 mg de nicotina (polímero E), cada filme produzido neste trabalho tem custo de matéria prima estimado de R\$ 2,50. O produto comercial encontrado em farmácia local com dosagem mais próxima ao desenvolvido neste trabalho (filmes contendo 14 mg de nicotina cada) custa R\$ 6,08. Este valor é aproximadamente 2,5 vezes o valor estimado para o filme desenvolvido neste trabalho. É claro, que o valor do produto comercial inclui custos de fabricação, impostos,

lucro do fabricante e da farmácia, mas demonstra que os filmes produzidos neste trabalho poderiam ter preços competitivos no mercado.

Tabela 16. Comparação dos taxas de liberação de nicotina encontrados experimentalmente com os encontrados na literatura

Matriz Polimérica	Liberação de nicotina	Referência
Filmes de HPMC	45 µg/cm ² .h	Este trabalho
Adesivo PVA reticulado	1 µg/cm ² .h	DAVARAN ET AL, 2005
Adesivo Nicorette®	14 µg/cm ² .h	OSTERGAARD ET AL, 2010
Adesivo NRL	18 µg/cm ² .h	PICHAYAKORN ET AL, 2012
Adesivo NRL/PVA	43 µg/cm ² .h	PICHAYAKORN ET AL, 2012
Adesivo NRL/PVA/DBP	537 µg/cm ² .h	PICHAYAKORN ET AL, 2012
Adesivo NRL/PVA/Glicerina	61 µg/cm ² .h	PICHAYAKORN ET AL, 2012
Adesivo comercial não-identificado 1	42 µg/cm ² .h	RUELA ET AL, 2013
Adesivo comercial não-identificado 2	38 µg/cm ² .h	RUELA ET AL, 2013
Alginato de Sódio / Silicato de Alumínio e Magnésio	27 µg/cm ² .h	PONGJANYAKUL & SUKSRI, 2009
HPMC / Silicato de Alumínio e Magnésio	570 µg/cm ² .h	PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012

O dispositivo desenvolvido ao longo deste trabalho possui também a possibilidade de ser reutilizado, baseado em uma nova recarga utilizando solução de nicotina. As características desta aplicação baseada em recarga serão exploradas em um trabalho futuro, avaliando as capacidades de recarga e de liberações sucessivas, além da memória do medicamento.

5. CONCLUSÕES

5.1. Efeito de DS, MS e da espessura dos filmes de HPMC nas propriedades dos mesmos

As características estruturais, DS e MS, alteram significativamente as propriedades de filmes poliméricos finos de HPMC, preparados por *Spin-Coating*. A quantidade de grupos hidroxila livres na cadeia polimérica regula a extensão da reação de reticulação; maiores DS e MS influenciam negativamente a capacidade de reticulação do polímero e MS tem um impacto menor que DS, devido à presença de grupos hidroxila no grupo substituinte hidroxipropoxila. Os valores de energia superficial obtidos para os polímeros K, E e 311 indicam forte orientação molecular dos grupos metila para o ar, o que não ocorre com o polímero J devido ao seu baixo DS e alto MS. Um modelo da estrutura dos filmes finos que explica essas variações de espessura e de energia superficial observadas foi proposto.

Ambos DS e MS influenciam a morfologia superficial devido à alteração na polaridade do polímero que eles proporcionam. Polímeros com maior equilíbrio entre as parcelas polares e apolares (K, com baixo DS e MS, 311, com altos DS e MS) apresentam pequenas cavidades devido à interação com o ar, que atua como *template* das cavidades. Polímeros mais polares (J, com baixo DS e alto MS) apresentam menor interação com o ar, resultando em pequenos picos e vales regularmente dispostos ao longo da superfície do filme. Polímeros mais apolares (E, com alto DS e baixo MS) apresentam filmes mais planos, devido à alta interação com ar, não propiciando a formação de cavidades.

Por outro lado, no caso de filmes espessos, os resultados de espessura dos filmes obtidos foram bem diferentes dos observados para filmes finos, causados principalmente por uma menor porcentagem do filme com interação com a superfície. Isso acarretou em uma menor eficácia dos processos de reticulação e diálise para filmes de polímeros com baixo MS e uma maior eficácia para filmes de polímeros com maior MS, já que no caso de filmes espessos a hidroxila presente nos grupos hidroxipropoxila possui maior probabilidade de sofrer reação de reticulação. Um aumento no DS dos polímeros afeta negativamente a reação de reticulação com o ácido cítrico, assim como já observado para filmes finos.

Os resultados de energia superficial seguem o mesmo padrão observado nos filmes finos, indicando menores energias superficiais para polímeros com maiores DS e menores MS (mais apolares), como consequência de uma maior quantidade de grupos metila orientados ao ar. Por outro lado, esse número de grupos metila orientados ao ar é menor do que o observado em filmes finos devido a uma diminuição nos graus de liberdade do polímero e uma

maior interação entre os grupos metila no bulk polimérico. Um modelo da estrutura dos filmes espessos que explica essas variações de espessura e de energia superficial observadas foi proposto.

Na morfologia das superfícies dos filmes espessos, puderam ser observadas estruturas de maior tamanho, oriundas de uma menor interação com o ar, especialmente no caso de polímeros com maior MS. Assim como no caso de filmes finos, quanto menor a polaridade dos filmes, consequência de maiores DS e menores MS, maior a sua interação com o ar e, portanto mais planos os filmes poliméricos. Por outro lado, por conta de se trabalhar em uma condição de equilíbrio, as rugosidades médias (RMS) observadas para os filmes espessos foram maiores do que as observadas para os filmes finos.

5.2. Incorporação de Nicotina à Matriz Polimérica e Cinética/Equilíbrio de Liberação

O polímero 311 possui massa molar média maior que os demais polímeros, o que faz com sua estrutura física seja mais enovelada, acarretando em uma incorporação de nicotina mais superficial e uma liberação muito mais rápida, independente do meio avaliado.

A incorporação de nicotina não sofre dependência do MS, porém observou-se que quanto maior o DS, maior a incorporação do princípio ativo (30%, baseado nos resultados obtidos experimentalmente); o aumento no caráter apolar do HPMC propicia uma maior interação com a nicotina.

A liberação de nicotina, por outro lado, é controlada por diversos fatores: pH, força iônica, DS e MS. Ao se variar o pH do meio de liberação, altera-se a forma na qual a nicotina se encontra: quanto maior o pH, menor a carga efetiva total da nicotina; em pHs acima de 8,8 a nicotina se encontra em quase sua totalidade na forma neutra/desprotonada. Essa variação na carga efetiva altera a sua interação com a HPMC, de forma que quanto menor a carga efetiva, mais forte a interação com a matriz polimérica e, portanto maior a quantidade de nicotina retida em uma condição de equilíbrio. Desta maneira, tem-se uma maior liberação em pHs mais baixos e uma menor liberação em pHs mais altos. Além disso, na condição de carga neutra, é possível diferenciar a cinética de liberação em dependência da polaridade das HPMCs e dos seus DS e MS: quanto mais polar a HPMC (menor DS e maior MS), mais lenta a cinética de liberação, decorrente da interação mais forte entre o princípio ativo e matriz polimérica; quanto mais apolar a HPMC (maior DS e menor MS), mais rápida a cinética de liberação, decorrente da interação mais fraca entre o princípio ativo e a matriz polimérica.

Os resultados obtidos experimentalmente estão de acordo com fatos encontrados na literatura já descritos anteriormente (ROSENBERG ET AL, 2007; ROSENBERG ET AL, 2008; PONGJANYAKUL & KANJANABAT, 2012), que indicam que a carga total da molécula de nicotina é dependente do pH do meio e isso afeta a interação princípio ativo-polímero e, conseqüentemente, também a taxa de liberação da droga, a disponibilidade do princípio ativo no organismo e a eficácia final do medicamento.

Já a força iônica influencia diferentemente os aspectos cinéticos e de equilíbrio na liberação de nicotina: enquanto a cinética é regulada pelo número de hidroxilas livres na cadeia celulósica, o equilíbrio é regulado pela polaridade da HPMC, conseqüência de seus DS e MS. No caso da cinética, quanto maior a quantidade de hidroxilas livres na cadeia celulósica (conseqüência de menores DS e MS simultâneos), mais rápida a cinética de liberação, provavelmente causado por uma menor interação entre a nicotina e os grupos hidroxila do que entre a nicotina e os grupos metila e hidroxipropoxila. Já no equilíbrio, esse fator passa a não impactar os resultados obtidos, sendo regulado majoritariamente pela polaridade da HPMC, oriunda de seus DS e MS: uma maior liberação acontece quanto mais polar for o polímero (maiores MS e/ou menores DS). Por outro lado, baseado nos dados experimentais obtidos, a influência causada força iônica é de menor magnitude quando comparada à causada pelo pH.

Ao mesmo tempo, os resultados obtidos aplicando o modelo de Korsmeyer-Peppas indicam uma maior interação entre a matriz polimérica e o princípio ativo para polímeros com maiores MS (como o caso do polímero J) em ambientes de alto pH, onde a nicotina se encontra na sua forma neutra/desprotonada, influenciando o mecanismo de difusão e, por conseqüência, também a sua cinética de liberação. Por outro lado, uma variação na força iônica não impacta o mecanismo de difusão.

Uma análise da liberação de nicotina nas diferentes matrizes poliméricas estudadas (com variação de DS e MS) e condições de pH e força iônica está descrita na Figura 41.

Por fim, baseado nas condições de aplicação em TRN (pH da pele entre 4,5 e 6,0 e uma força iônica próxima a 0,150 mol/L), pode-se considerar o polímero J como o mais indicado para uso, apresentando uma liberação quantitativa de nicotina e em velocidades mais lentas e quantidades constantes ao longo do tempo de aplicação. Em casos de peles mais oleosas, de pHs mais altos, o polímero E passa a ser mais indicado devido a sua capacidade de liberar uma quantidade maior de nicotina em pHs mais elevados do que o polímero J. Além disso, o

dispositivo desenvolvido ao longo deste trabalho possui também a possibilidade de ser reutilizado, baseado em uma nova recarga utilizando solução de nicotina.

Figura 41. Características dos diferentes perfis de liberação de nicotina para as distintas matrizes poliméricas estudadas (em função de DS e MS) e condições de pH e força iônica

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMSON A. W. *Physical chemistry of surfaces*, New York: John Wiley & Sons, 1990;
- ADNADJEVIC B., JOVANOVIĆ J., LAZAREVIC N. Kinetics study of isothermal nicotine release from poly(acrylic acid) hydrogel. **Journal of Applied Polymer Science**, 119, 1805-1812, 2011;
- AMIN JR J., KOSAKA P. M., PETRI D. F. S. Characteristics of thin cellulose ester films spin-coated from acetone and ethyl acetate solutions. **Cellulose**, 15, 527-535, 2008;
- ANTON A. A., ARTFIELD S. D. Hydrocolloids in gluten-free breads: A review. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, 59, 11-23, 2008;
- AZZAM R. M. A., BASHARA N. M. *Ellipsometry and Polarized Light*, Amsterdam: North-Holland Publication, 1979;
- AZZAM R. M. A. Ellipsometry. In: BASS M. (Eds.) *Handbook of Optics, Volume 1: Geometrical and Physical Optics, Polarized Light*, New York: McGraw-Hill, 2009;
- BETTINI R., COLOMBO P., MASSIMO G., CATELLANI P. L., VITALI T., Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2, 213-219, 1994;
- BIELEMAN J. H., Organic thickeners for water-borne paints. **Chimia**, 56, 163-169, 2002;
- BINNIG G., QUATE C. F., GERBER C. Atomic force microscope. **Physical Review Letters**, 56, 930-933, 1986;
- BRANNON-PEPPAS L. Preparation and characterization of crosslinked hydrophilic networks. In: BRANNON-PEPPAS L.; HARLAND R. S. (Eds.) *Absorbent Polymer Technology*, Amsterdam: Elsevier, 45-66, 1990;
- BRANNON-PEPPAS L.; PEPPAS N. A. The equilibrium swelling behavior of porous and non-porous hydrogels. In: BRANNON-PEPPAS L.; HARLAND R. S. (Eds.) *Absorbent Polymer Technology*, Amsterdam: Elsevier, 67-102, 1990;
- BROOK M. A., HOLLOWAY A. C., NG K .K., HRYNYK M., MOORE C., LALL R. Using a drug to structure its release matrix and release profile. **International Journal of Pharmaceutics**, 358, 121-127, 2008;

- BRUERE G. M. Set-retarding effects on sugars in portland cement pastes. **Nature**, 212, 502-503, 1966;
- BUENO V. B., BENTINI R., CATALANI L. H., PETRI D. F. S. Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels. **Carbohydrate Polymers**, 92, 1091-1099, 2013;
- BULLWINKLE M. D., GU J., CAMPBELL A. Measurement and modeling of solvent removal for spin coating. **Polymer Engineering and Science**, 36, 1019-1026, 1996;
- BURDOCK G. A. Safety assessment of hydroxypropyl methylcellulose as a food ingredient. **Food and Chemical Toxicology**, 45, 2341-2351, 2007;
- CANEVAROLO JR. S. V. Cromatografia por exclusão de tamanho. In CANEVAROLO JR. S. V. (Ed.) *Técnicas de Caracterização de Polímeros*, São Paulo: Artliber Editora, 117-146, 2004b;
- CARELLI V., DI COLO G., NANNIPIERI E., SERAFINI, M. F. Evaluation of a silicone-based matrix containing a crosslinked polyethylene glycol as a controlled drug delivery system for potential oral application. **Journal of Controlled Release**, 33, 153-162, 1995;
- CHAUHAN S. S., LIN S., MADAN P. L. Preparation and evaluation of nicotine hydrogen tartrate fast dissolving films for smoking cessation. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 7, 181-192, 2012;
- CHEN M. C., YE H. G. H. C., CHIANG B. H. Antimicrobial and physicochemical properties of methylcellulose and chitosan films containing a preservative. **Journal of Food Processing and Preservation**, 20, 379-390, 1996;
- CILURZO F., CUPONE I., MINGHETTI P., BURATTI S., SELMIN F., GENNARI C., MONTANARI L. Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: a feasibility study. **AAPS PharmSciTech**, 11, 1511-1517, 2010;
- COHEN D. S.; ERNEUX T. Free boundary problems in controlled release pharmaceuticals. I: diffusion in glassy polymers. **SIAM Journal on Applied Mathematics**, 48, 1451-1465, 1988a;
- COHEN D. S.; ERNEUX T. Free boundary problems in controlled release pharmaceuticals. II: swelling-controlled release. **SIAM Journal on Applied Mathematics**, 48, 1466-1474, 1988b;
- COLOMBO P. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 11, 37-57, 1993;

- COLOMBO P., BETTINI R., PEPPAS N. A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. **Journal of Controlled Release**, 61, 83-91, 1999;
- DAVARAN S., RASHIDI M. R., KHANDAGHI R., HASHEMI M. Development of a novel prolonged-release nicotine transdermal patch. **Pharmacological Research**, 51, 233-237, 2005;
- DEVJAK NOVAK S., SPORAR E.; BAUMGARTNER S, VRECER F. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 66, 136-143, 2012;
- DOELKER E. Water-swollen cellulose derivatives in pharmacy. In: PEPPAS N. A. (Ed.) *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Vol. 2, Boca Raton: CRC Press, 115-160, 1986;
- DOELKER E. Cellulose Derivatives. **Advances in Polymer Sciences**, 107, 199-265, 1993;
- DONBROW M., SAMUELOV Y. Zero order drug delivery from double-layered porous films: release rate profiles from ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose and polyethylene glycol mixtures. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 32, 463-470, 1980;
- ENTWISTLE C. A., ROWE R. C. Plasticization of cellulose ethers used in the film coating of tablets. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 31, 269-272, 1979;
- FEELY L. C., DAVIS S. S. The influence of polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, 44, 131-139, 1988;
- FERNER S., KOSZMAGK R., LEHMANN A., HEILMANN W. Reference values of Na(+) and Cl (-) concentrations in adult sweat. **Z Erkr Atmungsorgane**, 175, 70-75, 1990;
- FORD J. L.; RUBISTEIN M. H.; HOGAN J. E. Propanolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, 24, 339-350, 1985;
- FORD J. L., RUBINSTEIN M. H., MCCAUL F., HOGAN J. E.; EDGAR P. J. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, 40, 223-234, 1987;

- FORD J. L. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: Powders, gels and matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, 179, 209-228, 1999;
- FROLINI E., LEÃO A., MATTOSO L. H. C. Section I: Polysaccharide Derivatives In: *Natural polymers and agrofibers based composites*, Brasília: Embrapa Instrumentação Agropecuária, 15-39, 2000;
- GAFOURIAN T.; SAFARI A.; ADICKIA K.; PARVIZ F.; NOKHODCHI A. A drug release study from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrices using QSPR modeling. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 96 (12), 3334-3351, 2007;
- GAJENDRAN J., KRAEMER J., KNUDSEN S. R. Product performance test for medicated chewing guns. **Pharmacopeial Forum**, 24, 843-847, 2008;
- GAJENDRAN J., KRAEMER J., LANGGUTH P. In vivo predictive release methods for medicated chewing guns. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, 33, 417-424, 2012;
- GAO P., NIXON P. R., SKOUG J. W. Diffusion in HPMC gels. II. Prediction of drug release rates from hydrophilic matrix extended-release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, 12, 965-971, 1995;
- GAO P., SKOUG J. W., NIXON P. R., JU T. R., STEMM N. L., SUNG K-C. Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 7, 732-740, 1996;
- GLUECK C. J., STREICHER P. A., ILLIG K., ED M., WEBER K. D. Dietary fat substituents. **Nutrition Research**, 14, 1605-1619, 1994;
- GRASSI M.; ZEMA L.; SANGALLI M. E.; MARONI A.; GIORDANO F.; GAZZANIGA A. Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC. **International Journal of Pharmaceutics**, 276, 107-114, 2004;
- GREIDERER A., STEENEKEN L., AALBERS T., VIVÓ-TRUYOLS G., SCHOENMAKERS P. Characterization of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) using comprehensive two-dimensional liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, 1218, 5787-5793, 2011;
- GIESSIBL F. J. Advances in atomic force microscopy. **Reviews of Modern Physics**, 75, 949-982, 2003;

- GONG K; REHMAN I. U.; DARR J. A. Characterization and drug release investigation of amorphous drug-hydroxypropyl methylcellulose composites made via supercritical carbon dioxide assisted impregnation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 48, 1112-1119, 2008;
- GUSTAFSSON C., BONFERONI M. C., CARAMELLA C., LENNHOLM H., NYSTRÖM C. Characterization of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 9, 171-184, 1999;
- HALL D. B., UNDERHILL P., TORKELOSON J. M. Spin coating of thin and ultrathin polymer films. **Polymer Engineering and Science**, 38, 2039-2045, 1998;
- HANCOCK B. C., ZOGRAFI G. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, 11, 471-477, 1994;
- HANSEN C. M. The significance of the surfasse condition in solutions to the diffusion equation: Explaining anomalous sigmoidal, Case I, Case II and Super Case II absorption behavior. **European Polymer Journal**, 46, 651-662, 2010;
- HERMANN P. S. P., DA SILVA M. A. P., BERNARDES FILHO R., JOB A. E., COLNAGO L. A., FROMMER J. E., MATTOSO L. H. C. Microscopia de varredura por força atômica: Uma ferramenta poderosa no estudo de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 7, 51-61, 1997;
- HIGUCHI W. I. Analysis of data on the medicament release from ointments. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 55, 802-804, 1962;
- HIGUCHI T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 52, 1145-1149, 1963;
- HO H., CHIEN Y. W. Kinetic evaluation of transdermal nicotine delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 19, 295-313, 1993;
- HOFMANN H. Fascinating phenomena in surfactant chemistry. **Advances in Colloid and Interface Science**, 32, 123-150, 1990;

- ICHIKAWA H., FUKUMORI Y. A novel positively thermosensitive controlled-release microcapsule with membrane of nano-sized poly(N-isopropylacrylamide) gel dispersed in ethylcellulose matrix. **Journal of Controlled Release**, 63, 107-119, 2000;
- IMRAN M., EL-FAHMY S., REVOL-JUNELLES A-M., DESOBRY S. Cellulose derivative based active coatings: Effect of nisin and plasticizer on physico-chemical and antimicrobial properties of hydroxypropyl methylcellulose films. **Carbohydrate Polymers**, 81, 219-225, 2010;
- JOSHI H. N., WILSON T. D. Calorimetric studies of dissolution of hydroxypropyl methylcellulose E5 (HPMC E5) in water. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 82, 1033-1038, 1993;
- JU R. T. C, NIXON P. R., PATEL M. V., TONG D. M. Drug release from hydrophilic matrices. 2. A mathematical model based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 84, 1464-1477, 1995;
- KÄSTNER U. The impact of rheology modifiers on water-borne coatings. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, 183-185, 805-821, 2001;
- KAVANAGH N., CORRIGAN O. I. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. **International Journal of Pharmaceutics**, 279, 141-152, 2004;
- KOBAYASHI K., HUANG C., LODGE T. P. Thermoreversible gelation of aqueous methylcellulose solutions. **Macromolecules**, 32, 7070-7077, 1999;
- KORSMEYER R. W., LUSTIG S. R., PEPPAS N. A. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling. **Journal of Polymer Science Part B – Polymer Physics**, 24, 395-408, 1986a;
- KORSMEYER R. W., VON MEERWALL E., PEPPAS N. A. Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. II. Verification of theoretical models. **Journal of Polymer Science Part B – Polymer Physics**, 24, 409-434, 1986b;
- KOSAKA P. M., AMIM JR. J., SAITO R. S. N., PETRI D. F. S. Thermodynamics of Cellulose Ester Surfaces, In: ROMAN M. (Ed.) *Model Cellulosic Surfaces*, Washington D. C.; American Chemical Society, 223-241, 2009;

- KVIST C., ANDERSSON S. B., FORS S., WENNERGREN B., BERGLUND J. Apparatus for studying in vitro drug release from medicated chewing guns. **International Journal of Pharmaceutics**, 189, 57-65, 1999;
- KVIST L. C., ANDERSSON S. B., BERGLUND J., WENNERGREN B., FORS S. M. Equipment for drug release testing of medicated chewing guns. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 22, 405-411, 2000;
- LEVIN E. D., DAMAJ M. I., GLASSCO W., MAY E. L., MARTIN B. R., Bridged nicotine, isonicotine and norisonicotine effects on working memory performance of rats in the radial-arm maze. **Drug Development Research**, 46, 107-111, 1999;
- LEVINA M., RAJABI-SIAHBOOMI A. R. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 93, 2746-2754, 2004;
- LEWIS S., SUBRAMANIAN G., PANDEY S., UDUPA N. Design, evaluation and pharmacokinetic study of mucoadhesive buccal tablets of nicotine for smoking cessation. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 68, 829-831, 2006;
- LIN S., HO H., CHIEN Y. W. Development of a new nicotine transdermal delivery system: in vitro kinetics studies and clinical pharmacokinetic evaluations in two ethnic groups. **Journal of Controlled Release**, 26, 175-193, 1993;
- LUA Y.-Y., CAO X., ROHRS B. R., ALDRICH D. S. Surface characterizations of spin-coated films of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose blends. **Langmuir**, 23, 4286-4292, 2007;
- LUNER P. E., OH E. Characterization of the surface free energy of cellulose ether films. **Colloids and Surface**, 181, 31-48, 2001;
- MA B., OU Z., JIAN S., XU R. Influence of cellulose ethers on hydration products of portland cement. **Journal of Wuhan University of Technology-Mater. Sci. Ed.**, 26, 588-593, 2011;
- MALMSTEN M., LINDMAN B. Ellipsometry studies of the adsorption of cellulose ethers. **Langmuir**, 6, 357-364, 1990;
- MARIOTTI M., PAGANI M. A., LUCISANO M. The role of buckwheat and HPMC on the breadmaking properties of some commercial gluten-free bread mixtures. **Food Hydrocolloids**, 30, 393-400, 2013;

- MATOS J. R., MACHADO L. D. B. Análise Térmica – Termogravimetria. In: CANEVAROLO JR. S. V. (Ed.) *Técnicas de Caracterização de Polímeros*, São Paulo: Artliber Editora, 209-228, 2004a;
- MISSAGHI S., FASSIHI R. A novel approach in the assessment of polymeric film formation and film adhesion on different pharmaceutical solid substrates. **AAPS PharmSciTech**, 5, 1-8, 2004;
- MITCHELL S. A., BALWINSKI K. M. Investigation of Hypromellose particle size effects on drug release from sustained release hydrophilic matrix tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 33, 952-958, 2007;
- MITRA B. C., KATTI M. R. Ethylene-vinyl acetate copolymers. **Popular Plastics**, 18, 15-23, 1973;
- NADEL E. R., BULLARD R. W., STOLWIJK J. A. J. Importance of skin temperature in the regulation of sweating. **Journal of Applied Physiology**, 31, 80-87, 1971;
- NARASIMHAN B. Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 48, 195-210, 2001;
- NILSSON S., SUNDERLÖF L-O., PORSCHE B. On the characterization principles of some technically important water soluble non-ionic cellulose derivatives. **Carbohydrate Polymers**, 28, 265-275, 1995;
- NYAMWEYA N., HOAG S. W. Assessment of polymer-polymer interactions in blends of HPMC and film forming polymers by modulated temperature differential scanning calorimetry. **Pharmaceutical Research**, 17, 625-631, 2000;
- OKHAMAFE A. O., YORK P. Interaction phenomena in some aqueous-based tablet coating polymer systems. **Pharmaceutical Research**, 1, 19-23, 1985;
- OLIVIER J-C., RABOUAN S., COUET W. In vitro comparative studies of two marketed transdermal nicotine delivery systems: Nicopatch® and Nicorette®. **International Journal of Pharmaceutics**, 252, 133-140, 2003;
- OSTERGAARS J., MENG-LUND E., LARSEN S. W., LARSEN C., PETERSSON K., LENKE J., JENSEN H. Real-time UV imaging of nicotine release from transdermal patch. **Pharmaceutical Research**, 27, 2614-2623, 2010;
- OWENS D. K., WENDT R. C. Estimation of the surface free energy of polymers. **Journal of Applied Polymer Science**, 13, 1741-1747, 1969;

- PALIK E. D. *Handbook of Optical Constants of Solids*, New York: Academic Press Inc., 1985;
- PALMER K. J., BUCKLEY M. M., FAULDS D. Transdermal nicotine – A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. **Drugs**, 44, 498-529, 1992;
- PANCHAGNULA R., JAIN A. K., PILLAI O., JAISWAL J. Nicotine transdermal systems: pharmaceutical and clinical aspects. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, 22, 299-308, 2000;
- PARK C. R., MUNDAY D. L. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, 237, 215-226, 2002;
- PARKS R. W., BECKER R. E., RIPPEY R. F., GILBERT D. C., MATTHEWS J. R., KABATAY E. Increased regional cerebral glucose metabolism semantic memory performance in Alzheimer's disease: a pilot double blind transdermal nicotine positron emission tomography study. **Neuropsychology Review**, 6, 61-79, 1996;
- PEPPAS N. A. Mathematical modelling of diffusion processes in drug delivery polymeric systems. In: SMOLEN V. F.; BALL L. (Eds.) *Controlled Drug Bioavailability*, Vol. 1, New York: John Wiley & Sons, 203-237, 1984;
- PESCHARD A., GOVIN A., GROSSEAU P., GUILHOT B., GUYONNET R. Effect of polysaccharides on the hydration of cement past at early ages. **Cement and Concrete Research**, 34, 2153-2158, 2004;
- PHAM A. T.; LEE P. I. Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Pharmaceutical Research**, 11 (10), 1379-1384, 1994;
- PICHAYAKORN W., SUKSAEREE J., BOONME P., AMNUAIKIT T., TAWEEPRED A. W., RITTHIDEJ G. C. Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling system: Effect of polymer and plasticizer blends. **Journal of Membrane Science**, 411-412, 81-90, 2012;
- PICHAYAKORN W., SUKSAEREE J., BOONME P., AMNUAIKIT T., TAWEEPRED A. W., RITTHIDEJ G. C. Deproteinized natural rubber film forming polymeric solutions for nicotine transdermal delivery. **Pharmaceutical Development and Technology**, 18, 1111-1121, 2013;

- PONGJANYAKUL T., SUKSRI H. Alginate-magnesium aluminum silicate films for buccal delivery of nicotine. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 74, 103-113, 2009;
- PONGJANYAKUL T. KHUNAWATTANAKUL W., PUTTIPIPAKHACHORN S. Physicochemical characterization and release studies of nicotine-magnesium aluminum silicate complexes. **Applied Clay Science**, 44, 242-250, 2009;
- PONGJANYAKUL T., KANJANABAT S. Influence of pH modifiers and HPMC viscosity grades on nicotine-magnesium aluminum silicate complex-loaded buccal matrix tablets. **AAPS PharmSciTech**, 13, 674-685, 2012;
- POTHU R., YAMSANI M. R. Development and in-vitro evaluation of nicotine troches for smoking cessation. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, 7, 68-75, 2014;
- POURCHEZ J., PESCHARD A., GROSSEAU P., GUYINNET R., GUILHOT B., VALLÉE F. HPMC and HEMC influence on cement hydration. **Cement and Concrete Research**, 36, 288-294, 2006;
- PRIYA R., SINGHAL R. S., KULKARNI P. R. Carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose as additives in reduction of oil content in batter based deep-fat fried boondis. **Carbohydrate Polymers**, 29, 333-335, 1996;
- RAFFERTY D. W., KOENIG J. L. FTIR imaging for the characterization of controlled-release drug delivery applications. **Journal of Controlled Release**, 83, 29-39, 2002;
- RANGA RAO K. V., PADMALATHA DEVI K., BURI P. Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices. **Journal of Controlled Release**, 12, 133-141, 1990;
- RAJABI-SIAHBOOMI A. R.; BOWTELL R. W.; MANSFIELD P.; HENDERSON A.; DAVIES M. C.; MELIA C. D. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. **Journal of Controlled Release**, 31, 121-128, 1994;
- RAO S., SONG Y., PEDDIE F., EVANS A. M. A novel tri-layered buccal mucoadhesive patch for drug delivery: assessment of nicotine delivery. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 63, 794-799, 2011;
- REDDY N., YANG Y. Citric acid cross-linking of starch films. **Food Chemistry**, 118, 702-711, 2010;

- REPKA M. A., GERDING T. G., REPKA S. I., MCGINITY J. W. Influence of plasticizers and drugs on the physical-mechanical properties of hydroxypropylcellulose films prepared by hot melt extrusion. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 25, 625-633, 1999;
- REYNOLDS T. D.; GEHRKE S. H.; HUSSAIN A. S.; SHENOUDA L. S.; Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 87 (9), 1115-1123, 1998;
- REYNOLDS T. D., MITCHELL S. A., BALWINSKI K. M. Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 28, 457-466, 2002;
- RIDER J. N. BRUNSON E. L., CHAMBLISS W. G., CLEARY R. W., HIKAL A. H., RIDER P. H., WALKER L. A., WYANDT C. M., JONES A. B. Development and evaluation of a novel dissolution apparatus for medicated chewing gum products. **Pharmaceutical Research**, 9, 255-259, 1992;
- RITGER P. L., PEPPAS N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**, 5, 23-36, 1987a;
- RITGER P. L., PEPPAS N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, 5, 37-42, 1987b;
- ROSENBERG R., DEVENNEY W., SIEGEL S., DAN N. Anomalous release of hydrophilic drugs from poly(ϵ -caprolactone) matrices. **Molecular Pharmaceutics**, 4, 943-948, 2007;
- ROSENBERG R. T., SIEGEL S. J., DAN N. Release of highly hydrophilic drugs from poly(ϵ -caprolactone) matrices. **Journal of Applied Polymer Science**, 107, 3149-3156, 2008;
- ROSENBERG R. T., SIEGEL S. P., DAN N. Effect of drug loading on the rate of nicotine release from poly(ϵ -caprolactone) matrices. In: Celina M. C.; BILLINGHAM N. C.; WIGGINS J. S. (Eds.) *Polymer Degradation and Performance*, Washington D. C., American Chemical Society, 52-59, 2009;
- ROWE R. C. Film-coating - The ideal process for the production of modified-release oral dosage forms. **Pharmacy International**, 6, 14-17, 1985;

- ROWE R. C. The effect of the molecular weight of ethyl cellulose on the drug release properties of mixed films of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, 29, 37-41, 1986a;
- ROWE R. C. The prediction of compatibility/incompatibility in blends of ethylcellulose with hydroxypropyl methylcellulose or hydroxypropyl cellulose using 2-dimensional solubility parameter maps. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 38, 214-215, 1986b;
- RUELA A. L. M., FIGUEIREDO E. C., PERISSINATO A. G., LIMA A. C. Z., ARAÚJO M. B., PEREIRA G. R. In vitro evaluation of transdermal nicotine delivery systems commercially available in Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 49, 579-588, 2013;
- SABANIS D., TZIA C. Selected structural characteristics of HPMC-containing gluten-free bread: A response surface methodology study for optimizing quality. **International Journal of Food Properties**, 14, 417-431, 2011;
- SAKELLARIOU P., ROWE R. C., WHITE E. F. T. The thermomechanical properties and glass transition temperature of some cellulose derivatives used in film coating. **International Journal of Pharmaceutics**, 27, 267-277, 1985;
- SAKELLARIOU P., ROWE R. C., WHITE E. F. T. Polymer/polymer interaction in blends of ethylcellulose with both cellulose derivatives and polyethylene glycol 6000. **International Journal of Pharmaceutics**, 34, 93-103, 1986;
- SAKELLARIOU P., ROWE R. C., WHITE E. F. T. A study of the leaching/retention of water-soluble polymers in blends with ethylcellulose using torsional braid analysis. **Journal of Controlled Release**, 7, 147-157, 1988;
- SAKELLARIOU P., ROWE R. C. Interaction in cellulose derivative films for oral drug delivery. **Progress in Polymer Science**, 20, 889-942, 1995a;
- SAKELLARIOU P., ROWE R. C. The morphology of blend of ethylcellulose with hydroxypropyl methylcellulose as used in film coating. **International Journal of Pharmaceutics**, 125, 289-296, 1995b;
- SCHUBERT D. W. Spin coating as a method for polymer molecular weight determination. **Polymer Bulletin**, 38, 177-184, 1997;

- SEPASSI S., GOODWIN D. J., DRAKE A. F., HOLLAND S., LEONARD G., MARTINI L., LAWRENCE M. J. Effect of polymer molecular weight on the production of drug nanoparticles. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 96, 2655-2666, 2007;
- SHAH N. B., SHETH B. B. A method for study of timed-release films. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 61, 412-416, 1972;
- SHAH K. U., KHAN G. M. Regulating drug release behavior and kinetics from matrix tablets based on fine particle-sized ethyl cellulose ether derivatives: An *In Vitro* and *In Vivo* evaluation. **The Scientific World Journal**, 2012, Article ID 842348, 8 pages, 2012;
- SIEPMANN J., PODUAL K., SRIWONGJANYA M., PEPPAS N. A., BODMEIER R. A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 88, 65-72, 1999a;
- SIEPMANN J. KRANZ H., BODMEIER R., PEPPAS N. A. HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. **Pharmaceutical Research**, 16, 1748-1756;
- SIEPMANN J., KRANZ H., PEPPAS N. A., BODMEIER R. Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, 201, 151-164, 2000;
- SIEPMANN J., PEPPAS N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, 48, 139-157, 2001;
- SIEPMANN J.; PEPPAS N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, 64, 163-174, 2012;
- SKOOG D. A., HOLLER F. J., NIEMAN T. A. Métodos Térmicos In: *Princípios de Análise Instrumental*, New York: Bookman, 704-706, 2002a;
- SKOOG D. A., HOLLER F. J., NIEMAN T. A. Cromatografia In: *Princípios de Análise Instrumental*, New York: Bookman, 669-670, 2002b;
- SUGIMOTO Y., POU P., ABE M., JELINEK P., PÉREZ R., MORITA S., CUSTANCE O. Chemical identification of individual surface atoms by atomic force microscopy. **Nature**, 446, 64-67, 2007;

- SVENSSON C. K. Clinical pharmacokinetics of Nicotine. **Clinial Pharmacokinetics**, 12, 30-40, 1987;
- TAHARA K.; YAMAMOTO K.; NISHIHATA T. Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl metyhlcellulose sustained release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, 133, 17-27, 1996;
- TALUKDAR M. M.; VINCKIER I.; MOLDENAERS P.; KINGET R. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 85, 537-540, 1996;
- TALUKDAR M. M.; KINGET R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as matrices for controlled-release drug delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, 151, 99-107, 1997;
- TOMPKINS H. G *A User's Guide to Ellipsometry*, New York: Academic Press Inc., 1993;
- VANTEENKISTE S. O., CORNEILLIE S. I., SCHACHT E. H., CHEN X., DAVIES M. C., MOENS M., VAN VAECK L. Direct measurement of protein adhesion at biomaterial surfaces by scanning force microscopy. **Langmuir**, 16, 3330-3336, 2000;
- VAZQUEZ M. J.; PEREZ-MARCOS B.; GOMEZ-AMOZA J. L.; MARTINEZ-PACHECO R.; SOUTO C.; CONCHEIRO A. Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 18, 1355-1375, 1992;
- VELASCO M. V.; FORD J. L.; ROWE P.; RAJABI-SIAHBOOMI A. R. Influence of drug delivery:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. **Journal of Controlled Release**, 57, 75-85, 1999;
- VIRIDÉN A.; WITTGREN B.; LARSSON A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 36, 297-309, 2009a;
- VIRIDÉN A.; WITTGREN B.; ANDERSSON T., LARSSON A. The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 36, 392-400, 2009b;

- VIRIDÉN A., LARSSON A., WITTGREN B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, 389, 147-156, 2010;
- WHITE H.K., LEVIN E. D. Four week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's diseases. **Psychopharmacology**, 143, 158-165, 1999;
- WICHTERLE O.; LIM D. Hydrophilic gels for biological use. **Nature**, 185, 117-118, 1960;
- WILSON A. L., LANGLEY L. K., MONLEY J., BAUER T., ROTTUNDA S., MCFALLS E., KOVERA C., MCCARTEN J. R. Nicotine patches in Alzheimer's diseases: pilot study on learning, memory and safety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 51, 509-513, 1995;
- YILDIZ D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. **Toxicon**, 43, 619-632, 2004;
- ZHAO Q., ZHAO M., LI J., YANG B., SU G., CUI C., JIANG Y. Effect of hydroxypropyl methylcellulose on the textural and whipping properties of whipped cream. **Food Hydrocolloids**, 23, 2168-2173, 2009;

ANEXOS

Figura A.1. Curvas TG e DTG do polímero K com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 4,7260 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min.

Figura A.2. Curvas TG e DTG do polímero E com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 5,4830 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min

Figura A.3. Curvas TG e DTG do polímero J com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 4,5430 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min

Figura A.4. Curvas TG e DTG do polímero 311 com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 7,4400 mg e fluxo de ar sintético com vazão de 50 mL/min

Figura A.5. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero K com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 3,6000 mg e fluxo de N₂ com vazão de 50 mL/min

Figura A.6. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero E com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 5,4000 mg e fluxo de N₂ com vazão de 50 mL/min

Figura A.7. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero J com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 3,4000 mg e fluxo de N₂ com vazão de 50 mL/min

Figura A.8. Curva DSC de 2º aquecimento do polímero 311 com razão de aquecimento de 10°C/min, massa de amostra 3,5000 mg e fluxo de N₂ com vazão de 50 mL/min

Figura A.9. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero K com NaNO_3 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min

Figura A.10. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero E com NaNO_3 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min

Figura A.11. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero J com NaNO_3 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min

Figura A.12. Cromatograma de Permeação em Gel para o polímero 311 com NaNO_3 0,1 mol/L como eluente e razão eluição de 0,4 mL/min

CURRICULUM VITAE

1. DADOS PESSOAIS

Nome: Pedro Lazzarin Marani

Local e data de nascimento: São Paulo, 24/09/1986

2. EDUCAÇÃO

Colégio Albert Sabin, São Paulo, 2003.

Ensino Médio

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

Graduação em Química com Atribuições Tecnológicas

3. OCUPAÇÃO

Químico de Pesquisa e Desenvolvimento, Dow Brasil Sudeste Industrial, janeiro/2009 a abril/2012

Químico de Pesquisa e Desenvolvimento, MC Construction Chemicals, maio/2012 a janeiro/2013

Bolsista de Mestrado, CNPq, processo 131875/2013-2, vigência março/2013 a agosto/2013

Gerente de Vendas, Wacker Química do Brasil, junho/2013 até o presente

4. PARTICIPAÇÕES EM CONGRESSOS

MARANI P. L., SUAREZ-IHA M. E. V., ROCHA F. R. P. Determinação da seletividade relativa da resina AG 1-X8 para os íons cloreto, hidróxido e sulfato. **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2006;

DOS SANTOS A. P. F., MARANI P. L., GRUBER J. Síntese e caracterização de poli(2-metóxi-1,4-fluorenonileno vinileno). **30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2007;

MARANI P. L., SUAREZ-IHA M. E. V., ROCHA F. R. P. Determinação da seletividade relativa da resina AG 1-X8 em sistemas de análise por injeção em fluxo. **30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2007;

MARANI P. L. Controlling the Cellulose Ether Structural Parameters to Improve the Performance of a Cementitious Render. **2nd Latin American Dry-Mix Mortar Conference**, 2011;

MARANI P. L., PETRI D. F. S. Influência das características estruturais, DS e MS, nas propriedades de filmes poliméricos finos de HPMC preparados por spin-coating. **12^o Congresso Brasileiro de Polímeros**, 2013.