

Cinética de libertação da efedrina em matrizes de poli(álcool vinílico)

Diogo Samuel Justino Pereira

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro de 2010



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cinética de libertação da efedrina em matrizes de poli(álcool vinílico)

Diogo Samuel Justino Pereira

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química,
ramo de Controlo de Qualidade e Ambiente**

Doutor Artur José Monteiro Valente

Junho de 2010

Universidade de Coimbra

Índice:

Abreviações e símbolos:.....	ii
Resumo:	iii
Abstract:.....	iv
Agradecimentos:.....	v
1 Introdução:	2
1.1 Hidrogéis:	2
1.2 Poli(álcool vinílico) (PVA):	4
1.3 Efedrina:.....	9
1.4 Libertação controlada de drogas:.....	11
1.5 Modelo de libertação controlada de solutos em hidrogéis:.....	14
1.6 Modelo cinético de libertação:	17
1.7 Modelos para a difusão de solutos em hidrogéis:	19
2 Resultados e discussão:.....	23
2.1 Cinética de libertação:.....	23
2.2 Efeito da concentração de PVA:	25
2.3 Efeito do volume de solvente:	29
2.4 Efeito da concentração de (+)-efedrina nos hidrogéis:	31
2.5 Efeito da temperatura:	32
2.6 Efeito da espessura:	36
2.7 Solvente com NaCl e CaCl ₂ :.....	37
2.8 Efeito da presença de β-ciclodextrina na libertação de (+)-efedrina.....	40
2.9 Efeito do pH:	41
2.10 Isotérmicas de sorção:.....	44
3 Conclusão:	47
4 Parte experimental:	50
4.1 Reagentes e materiais:	50
4.2 Preparação dos hidrogéis PVA-efedrina:.....	50
4.3 Libertação da efedrina:.....	52
4.4 Estudos de <i>swelling-degree</i> :	53
4.5 Isotérmicas de sorção:.....	53
Referências:.....	55
Anexos:.....	61

Abreviações e símbolos:

α	— coeficiente de partição
β -CD	— β -ciclodextrina
φ_p	— fracção de volume de polímero
A	— factor pré-exponencial
B	— constante
C	— concentração
c	— concentração de efedrina em solução
C_{At}	— concentração de soluto absorvido no tempo t
C_{inf}	— concentração da solução após a imersão do gel
C_p	— concentração sorvida pelo hidrogel
C_{Rt}	— concentração de soluto libertado no tempo t
C_s	— concentração iniciais de soluto no solvente
C_0	— concentração inicial de soluto no hidrogel
E_a	— energia de activação
F_A	— fracção de soluto absorvida
F_{max}	— fracção máxima de soluto libertada
F_R	— fracção de soluto libertada
k_A	— constante cinética de absorção
k_r	— constante cinética de libertação
$m_{hidrogel}$	— massa de hidrogel com água
$m_{xerogel}$	— massa de gel seco
PVA	— poli(álcool vinílico)
Q	— <i>swelling degree</i>
R	— constante dos gases ideais
S	— coeficiente de solubilidade
T	— temperatura
t	— tempo
$t_{1/2}$	— tempo de meia vida
v_A	— velocidade de absorção
v_r	— velocidade de libertação
V_p	— volume do polímero
V_{aq}	— volume da solução aquosa

Resumo:

O presente trabalho pretendeu efectuar o estudo de diferentes parâmetros na libertação da efedrina a partir de hidrogéis de poli(álcool vinílico) (PVA) obtidos pelo processo de congelamento/descongelamento.

As concentrações de efedrina libertada dos hidrogéis de PVA para um determinado solvente, foram quantificadas através da técnica de espectroscopia UV/Visível. Foram ajustados aos dados experimentais obtidos para a libertação de efedrina libertada modelos de equações cinéticas, baseadas na existência duma partição do soluto pela fase aquosa e de gel, com a finalidade de determinar a constante cinética de libertação (k_r) e o coeficiente de partição (α) da libertação da efedrina em cada parâmetro estudado. Os diferentes parâmetros estudados foram: efeito concentração de PVA nos hidrogéis, volume de solvente, concentração de efedrina, temperatura, espessura, presença de iões em solução, pH e formação de complexos de inclusão.

De forma a melhor compreender o mecanismo de libertação foram ainda efectuados os seguintes estudos: capacidade de tumescência (*swelling degree*) dos hidrogéis, isotérmica de sorção e modelos de difusão de solutos em hidrogéis.

Abstract:

This work intends to carry out the study of different parameters on release of ephedrine from poly (vinyl alcohol) (PVA) hydrogels obtained by the process of freezing and thawing.

The concentrations of ephedrine released from PVA hydrogels for a given solvent, were quantified using the technique of UV / Visible spectroscopy. Were fitted to experimental data obtained for the concentration of ephedrine released models kinetic equations, based on the existence of the solute partition between aqueous and gel phases, in order to determine the constant release kinetics (k_r) and partition coefficient (α) of the ephedrine. Different parameters have been studied: effect of PVA concentration, volume of solvent, concentration of ephedrine, temperature, thickness, presence of salts in solution, pH and formation of inclusion complexes.

In order to better understand the release mechanism, the ability of tumescence (swelling degree) of hydrogels, sorption isotherms and model of diffusion of solute in hydrogels were been studied.

Agradecimentos:

Ao **Doutor Artur José Monteiro Valente**, por ter-me aceite no seu grupo de trabalho durante este ano, mostrando a sua disponibilidade, paciência, e orientação durante o recorrer de todo o projecto.

Ao **Dr. Rui Pereira**, agradeço-lhe a sua disponibilidade e muita paciência para com o meu trabalho e o excelente convívio que proporcionou no tempo em que estivemos juntos, muito obrigado!

Quero também agradecer a todos os que fazem parte do laboratório pelas pessoas que são e pelo excelente convívio e entreaajuda que proporcionaram durante todo o tempo em que estivemos juntos são eles o **João Gomes** e o **Hugo Correia** o meu muito obrigado!

Aos meus **pais, avó e irmão** agradeço todo o apoio, esforço, disponibilidade e paciência ao longo da minha vida académica. O meu muito obrigado por terem possibilitado a obtenção deste grau e uma excelente vida académica.

Por fim quero agradecer aos meus amigos quer os que já tinha como os que encontrei ao longo deste percurso académico. A sua amizade e convívio foram fundamentais.

E a Coimbra...

Introdução

1 Introdução:

1.1 Hidrogéis:

Os hidrogéis são polímeros hidrofílicos, reticulados e quando colocados em água são capazes de absorver e reter um grande volume de água, mantendo a sua forma estrutural¹. Esta insolubilidade e estabilidade acontece devido à existência de uma rede polimérica tridimensional bem definida como está exemplificado na figura (1)². A sua estrutura

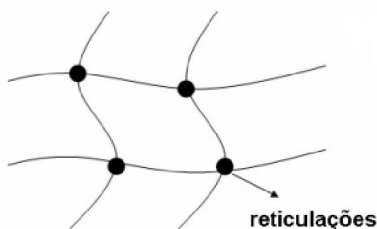


Figura 1: Exemplo de uma rede polimérica dum hidrogel.

tridimensional é formada por ligações químicas ou por forças de coesão como interações iónicas, forças de van der Waals ou pontes de hidrogénio². Outras propriedades específicas que os hidrogéis apresentam são: elasticidade, robustez e estabilidade mecânica³. Estas características

tornam-nos em excelentes candidatos a biomateriais, sendo os primeiros a serem sintetizados para aplicações no corpo humano⁴. Os hidrogéis podem ser obtidos a partir de polímeros naturais ou podem ser sintéticos⁵; A diferença entre as suas origens reside no facto de que muitos dos hidrogéis vindos de polímeros naturais não apresentam uma força mecânica satisfatória e, na maior parte das vezes, contêm agentes patogénicos. No entanto oferecem vantagens como uma boa biocompatibilidade, biodegradabilidade. Já os hidrogéis sintéticos não apresentam tão boas propriedades bioactivas⁶.

Foi partir do desenvolvimento de hidrogéis de poli(2hidroxietilmetacriato) para lentes de contacto⁷, passou a existir uma crescente e variada aplicabilidade dos hidrogéis quer nas ciências farmacêuticas quer na biomédica⁸. Algumas dessas aplicações passam

pela utilização dos hidrogéis como matrizes para a libertação controlada de drogas por via oral ou transdérmica,^{6, 9-12} próteses e cartilagens¹³, aplicações de pele artificial¹⁴ e biossensores¹⁵. Muito do trabalho actual está focado no desenvolvimento de dispositivos, totalmente biocompatíveis, para a libertação controlada de inúmeros compostos biologicamente activos⁴.

Mas não é só nas ciências farmacêuticas e biomédicas que os hidrogéis são empregados. Eles são aplicados em outras áreas, como é o caso da purificação de água¹⁶, agricultura, quer na humedificação de solos¹⁷ ou na libertação controlada de fertilizantes¹⁸, e ainda em cromatografia e electroforese¹⁹⁻²⁰.

Dependendo da área e objectivo da sua aplicação, podemos ter hidrogéis formados só por um tipo de polímero por exemplo, o poli(álcool vinílico) (PVA)²¹ ou a poliacrilamida, ou ter hidrogéis, que são formados por uma mistura de polímeros, como por exemplo, o PVA e o ácido poliacrílico ou o PVA e o glicol de polietileno²¹.

Os hidrogéis podem ser obtidos a partir de duas formas; elas são, a reticulação química e reticulação física. O método de reticulação química, envolve a formação de reticulações através do uso de agentes reticulantes. Estes métodos de reticulação química no entanto apresentam limitações para o uso em biomédica e ciências farmacêuticas, as limitações devem-se à utilização de compostos tóxicos durante o processo de síntese.

Quanto aos métodos de reticulação física dos quais se destaca o processo denominado por *freezing-thawing* que consiste em submeter um polímero a vários ciclos de congelamento e descongelamento sucessivos, o que promove a formação de pontos de reticulação sem a utilização de agentes reticulantes e iniciadores, normalmente tóxicos²¹. Este método

elimina totalmente a existência de radicais livres e produz hidrogéis com elevada resistência mecânica e boa elasticidade.

1.2 Poli(álcool vinílico) (PVA):

O poli(álcool vinílico) (PVA) é um polímero de grande interesse porque apresenta inúmeras características desejáveis, especialmente em aplicações biomédicas e farmacêuticas²¹.

Ele apresenta uma estrutura relativamente simples com um grupo hidroxilo pendente (figura 2 A).

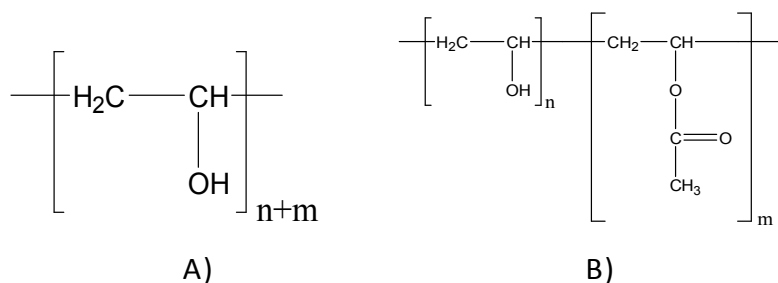


Figura 2: (A) Estrutura molecular do PVA totalmente hidrolisado, (B) estrutura do PVA parcialmente hidrolisado.

O PVA é produzido por polimerização do acetato de vinilo para poli(acetato vinílico) (PVAc) seguido de hidrólise do PVAc para PVA como está exemplificado na figura (3).

Uma vez que a reacção de hidrólise não é completa, o grau de hidrólise depende da extensão da reacção. No essencial o PVA é sempre um copolímero de PVA e PVAc. O PVA comercial está disponível em elevado grau de hidrólise cerca de 98,5%.

O grau de hidrólise, ou a quantidade de grupos de acetato no polímero, têm influência sobre as propriedades químicas, como a solubilidade e cristalização do PVA²¹.

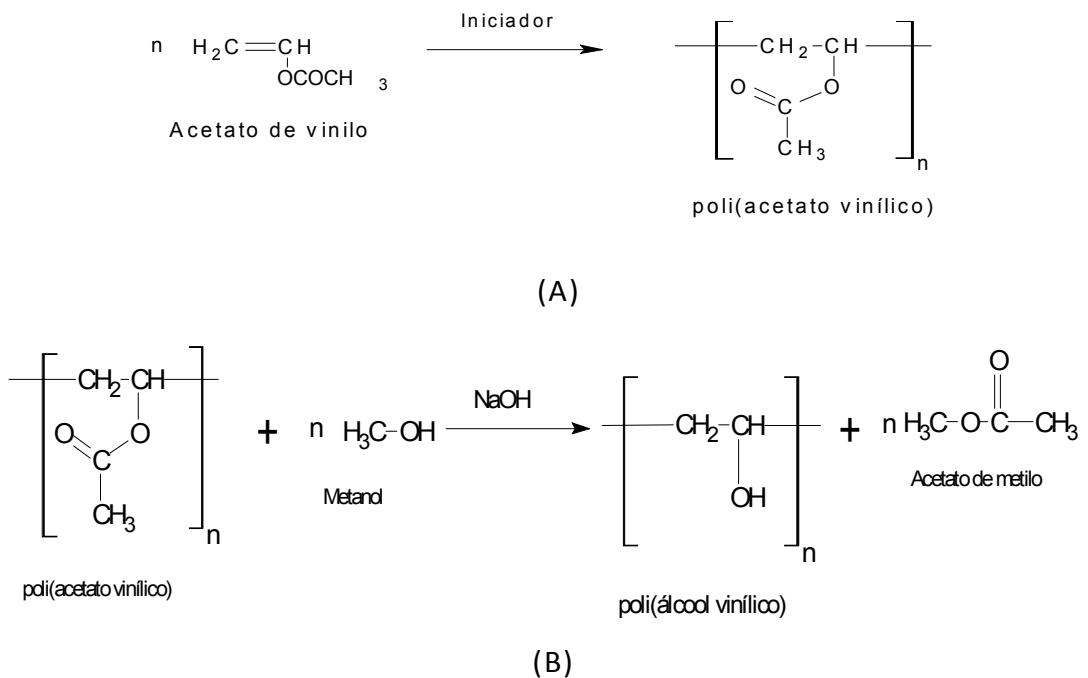


Figura 3: (A) polimerização do acetato de vinilo e (B) hidrólise do PVAc para PVA.

Tal como para os hidrogéis a formação dum hidrogel de PVA pode ocorrer por reticulação química ou física.

Dentro da reticulação química o PVA pode ser reticulado através do uso de agentes reticulantes, alguns dos mais comuns são, o glutaraldeído²² e o acetaldaido²³. Quando estes agentes reticulantes são usados na presença de ácido sulfúrico, ácido acético ou metanol formam-se pontes de acetal entre os grupos hidroxilos das cadeias de PVA. No entanto os reagentes usados na reticulação não são totalmente removidos do hidrogel, assim o seu uso para aplicações farmacêuticas e biomédicas não é aceitável por estes serem tóxicos. No caso das aplicações farmacêuticas, em especial para o transporte e libertação controlada de drogas, os resíduos tóxicos para além de contaminar o paciente, podem modificar o agente activo²⁴.

Outro método de reticulação química inclui o uso de radiação γ ^{21, 25}. Estes métodos tem vantagens em relação ao uso de agentes reticulantes

químicos, porque não apresentam toxicidade, no entanto, existe uma intensa formação de bolhas na matriz do hidrogel o que constitui uma limitação devido aos problemas estruturais na matriz polimérica daí resultante²¹.

A preparação de hidrogéis de PVA por reticulação física ocorre devido à formação de cristalizações, pelo método denominado *freezing-thawing* (congelamento/descongelamento) com exemplificado pela figura (4)²⁶. O produto final não apresenta qualquer grau de toxicidade e ainda apresenta uma elevada resistência mecânica, elasticidade e *swelling-degree*²⁷.

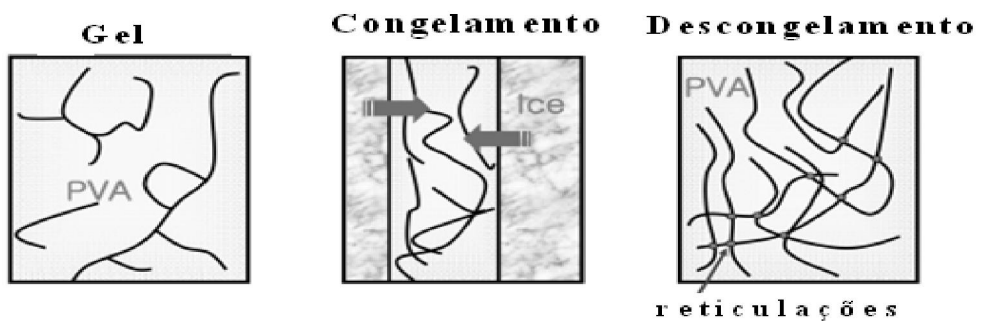


Figura 4: Representação esquemática da formação de reticulações de PVA formadas por processo de congelamento/descongelamento.

Esta técnica de congelamento/descongelamento foi descrita por N. A. Peppas²⁸ e desde então, tem sido usada na síntese de hidrogéis.

Muitos factores foram estudados, o número de ciclos de congelamento descongelamento, temperaturas de congelamento ou a adição de solventes²¹. Todas estas variáveis influenciam a estrutura final que, por sua vez, influencia as propriedades dos hidrogéis.

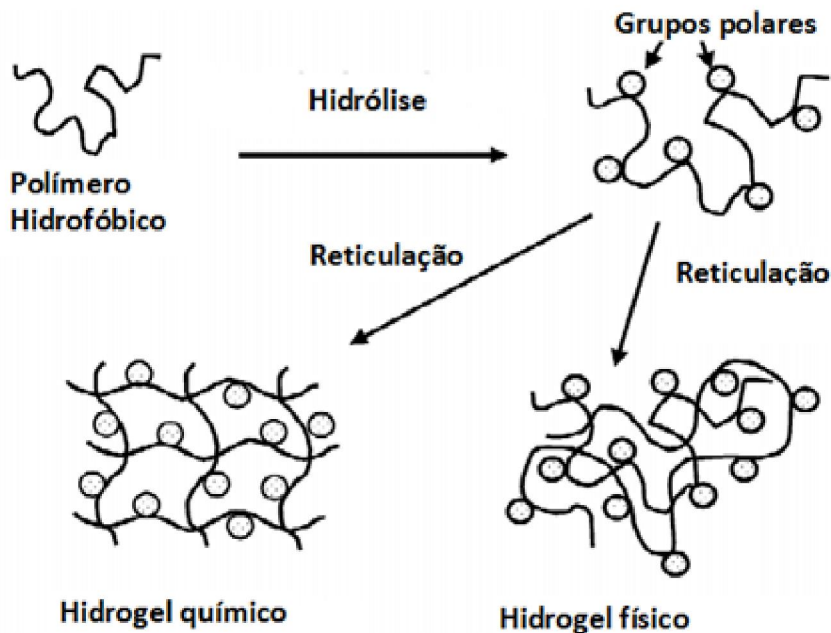


Figura 5: Esquema da estrutura da rede polimérica dos hidrogéis formados por reticulação química e física²⁹.

Comparando a estrutura do hidrogel de PVA obtido por reticulações químicas, com o obtido por reticulações físicas (figura 5) podemos verificar que utilizando a reticulação química é obtido uma estrutura mais organizada.

Na reticulação física, a organização das moléculas é quase aleatório, sem qualquer ordenamento estrutural. Por essa razão existem zonas mais preenchidas com moléculas de PVA do que outras, as zonas com mais moléculas de água são responsáveis pela formação dos poros na estrutura do hidrogel. Com o congelamento das moléculas de água, as zonas onde estas estão ao descongelar formam poros de diferentes tamanhos. Isto explica o gel esponjoso formado por este processo³⁰.

Aumentando o número de ciclos de congelamento/descongelamento, aumenta a quantidade de poros e o seu tamanho. No entanto a utilização de muitos ciclos produz o efeito contrário porque há um aumento da densidade de reticulação do hidrogel, restringindo a mobilidade das cadeias de PVA²¹.

A concentração do PVA em solução também aumenta a densidade da reticulação, uma vez que existem mais cadeias de PVA originando uma rede mais estruturada.

Têm sido desenvolvidos estudos para a aplicação de hidrogéis de PVA formados pelo método de congelamento/descongelamento em sistemas de liberação controlada de drogas²¹. Para além de serem estudadas as características como a estrutura, morfologia e estabilidade dos hidrogéis. Outras condicionantes também são estudadas nomeadamente, técnicas de inserção da droga, diferentes composições da solução de PVA e respectiva reticulação³¹⁻³³.

1.3 Efedrina:

A estrutura, fórmula, tamanho e massa das moléculas de soluto são factores que afectam a libertação de solutos a partir de hidrogéis³⁴. A escolha da efedrina como soluto para a realização do presente trabalho deve-se ao facto desta ser usada como principio activo de algumas formas farmacêuticas³⁵, e apresentar uma fórmula química, estrutura e massa molecular semelhante a outras drogas usadas como principio activo de várias fórmulas farmacêuticas, como é o exemplo da nicotina³⁶, etilefrina³⁷ e teofilina³⁸.

A efedrina é um composto da família dos alcalóides e é extraída da planta *Ephedra* ou *Ma Huang*, esta é utilizada como princípio activo em algumas formas farmacêuticas; quando consumida actua ao nível do sistema nervoso central, mais especificamente no sistema nervoso simpático, que é responsável pelo controlo involuntário de vários órgãos do corpo humano, como o coração, pulmões, intestinos etc³⁹⁻⁴¹.

O uso da efedrina remonta há mais de 2000 anos na China. A planta *Ma Huang*, seca, era usada em infusões e chás na medicina tradicional chinesa para o tratamento de doenças respiratórias⁴². Hoje em dia a efedrina pode ser obtida naturalmente a partir de mais de 40 espécies de plantas conhecidas em todo o mundo ou pode ser sintetizada⁴².

Na medicina moderna é usada para fins terapêuticos no tratamento de várias patologias como o congestionamento nasal, asma, reacções alérgicas, paragens cardíacas entre outras³⁹. Nos últimos anos verificou-se uma crescente utilização de fórmulas farmacêuticas para a perda de peso e aumento do rendimento desportivo, onde a efedrina é o principal agente activo, este aumento acontece devido à capacidade que a efedrina apresenta para acelerar o metabolismo do corpo humano

queimando as gorduras dum foram mais rápida^{41, 43-44}. Este aumento levou a World Anti-Doping Agency (WADA) e a United States Food and Drug Administration (FDA), entre outras agências mundiais, a proibir a venda e uso de suplementos dietéticos ou de desempenho desportivo que tivessem efedrina na sua composição, devido aos riscos que estes apresentavam para a saúde quando consumidos em grandes quantidades. Está comprovado que o consumo excessivo de efedrina provoca enfartes, insónias, sintomas psicóticos e pode mesmo causar a morte^{41, 45}.

Ao nível estrutural, as efedrinas tem na sua estrutura dois centros quirais, que correspondem a quatro isómeros (1S,2R)-(+)-efedrina, (1R,2S)-(-)-efedrina, (1S,2S)-(+)-pseudoefedrina e (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina⁴⁶. Nos nossos estudos foram utilizadas a (1S,2R)-(+)-efedrina, (1R,2S)-(-)-efedrina, cujas estruturas moleculares estão, respectivamente representadas na figura (6):

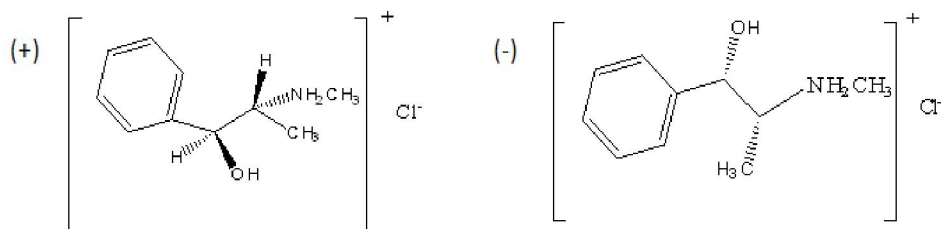


Figura 6: Representação das estruturas do cloreto de (1S,2R)-(+)-efedrina e do cloreto (1R,2S)-(-)-efedrina.

1.4 Liberação controlada de drogas:

Para que ocorra liberação de uma droga é necessário combinar a matriz polimérica com o agente activo (droga), sendo que é a partir dessa matriz que ocorre a liberação. O objectivo e propósito de controlar essa liberação é conseguir terapias mais eficazes.

As duas formas mais comuns para a administração de drogas no tratamento de patologias é a administração de drogas por via intravenosa (injectável) ou por via oral (comprimidos, cápsulas). No primeiro caso a droga é rapidamente absorvida pelo corpo humano, podendo atingir níveis preocupantes de concentração no nosso organismo, o que por vezes pode levar à ocorrência de overdoses. A segunda forma é administrar menos quantidade de droga e com uma absorção mais lenta, mas para que esta tenha efeitos terapêuticos desejáveis é necessário que seja administrada várias vezes, e isso por vezes é desconfortável para o paciente. A liberação controlada pretende manter os níveis de droga no corpo humano entre o nível tóxico e de ineficiência e diminuir o número de vezes que é necessário administrar a droga⁶. A figura (7) representa a evolução da liberação das drogas por liberação controlada.

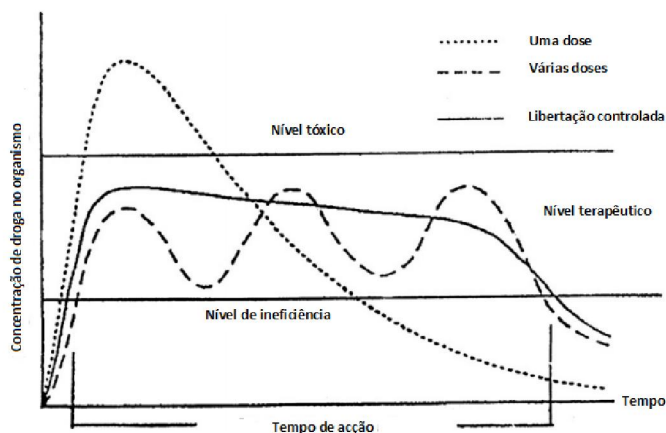


Figura 7: Efeito de diversas formas de liberação duma droga no organismo humano.

Criar um sistema de libertação de drogas é muito importante quando as formulações tradicionais não podem ser utilizadas. Provir uma entrega eficaz não é uma tarefa fácil. Muitas situações exigem que seja criada uma libertação rápida quando a droga é de baixa solubilidade, ou lenta, quando a droga é muito solúvel ou, então, quando é necessária uma entrega em locais específicos ou mesmo incluir mais que uma droga na mesma matriz. Assim sendo um sistema de libertação ideal deve ser inteligente, inerte, biocompatível, apresentar uma boa resistência mecânica, confortável para o paciente, simples de administrar, capaz de levar uma grande quantidade de droga e ser fácil de fabricar e esterilizar³.

Contudo para elaborar um sistema que consiga cobrir todas as características referidas anteriormente é necessário percorrer um longo caminho. O primeiro passo para tentar elaborar um sistema fiável, é estudar o processo de libertação da droga na matriz escolhida.

Existem 3 mecanismos principais (figura 8) pelos quais as drogas podem ser libertadas a partir duma matriz polimérica num sistema de libertação controlada, eles são: difusão, *swelling* seguido de difusão e a degradação (erosão)⁶.

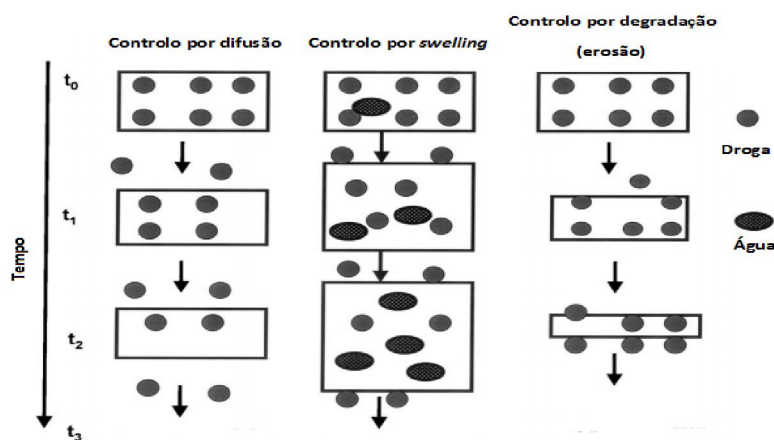


Figura 8: Esquema dos três mecanismos de libertação controlada de drogas de matrizes poliméricas.

No mesmo sistema de libertação pode estar presente só um ou todos os mecanismos referidos. Contudo podemos prever o qual o tipo de mecanismo que está associado à nossa libertação através de conceitos já estudados⁶.

Para a libertação controlada por difusão existe dois sistemas principais:

- A) O sistema de reservatório: neste tipo de sistema a droga pode estar dissolvida ou em suspensão, e esta é envolvida por uma membrana polimérica. É a capacidade de difusão da droga através da membrana que controla e limita a libertação. Este mecanismo de transporte ocorre primeiramente por dissolução da droga na membrana e depois pela difusão através da membrana.
- B) Sistema de matriz: neste sistema a droga está uniformemente dissolvida ou dispersa na matriz polimérica. Nestes sistemas um dos principais factores que influencia a difusão prendesse com a distância a percorrer pelas moléculas ao longo da matriz.

A libertação controlada pelo *swelling*, corresponde à capacidade que o hidrogel tem em absorver e reter água na sua estrutura tridimensional. É esta capacidade que influencia a libertação. Quanto maior for a quantidade de água no hidrogel maior é a distância entre as cadeias poliméricas do hidrogel devido ao inchaço do hidrogel. Este aumento vai facilitar a passagem do soluto através do hidrogel fazendo aumentar a difusão.

Na libertação controlada pela degradação (erosão) normalmente a droga está revestida por um polímero, sendo esta libertada pela degradação do mesmo, a degradação pode ser desencadeada recorrendo a enzimas existentes no corpo humano.

1.5 Modelo de libertação controlada de solutos em hidrogéis:

Vários modelos matemáticos foram desenvolvidos para descrever os perfis de libertação de solutos em matrizes poliméricas. A libertação segundo esses modelos depende de vários factores, como a geometria do gel, composição, grau de *swelling* e a dissolução e difusão do soluto no hidrogel^{31-32, 47-51}.

Nestes estudos é sugerido que a libertação ocorre, maioritariamente por difusão. No entanto, outros factores podem afectar a libertação do soluto, através dum conjunto de interacções ou afinidades físico-químicas entre o soluto, hidrogel e o solvente.

Tanto a absorção como a libertação do soluto podem ser consideradas um fenómeno de partição, ou seja, fenómenos que dependem dessas afinidades físico-químicas. No entanto alguns modelos matemáticos, além de serem semi-empíricos e descreverem apenas a libertação até 60% do soluto, não levam em consideração esses fenómenos de partição³³.

Com este objectivo, Muniz et al.⁵², desenvolveram um modelo que descreve a totalidade de soluto libertada e que considera a dessorção do soluto como um processo de transporte por difusão, bem como, um fenómeno de partição, no qual a separação do soluto ocorre entre a solução e o hidrogel.

A figura (9) representa as condições de libertação do soluto no hidrogel. Quando o processo de libertação se inicia, o soluto difunde-se desde o hidrogel para o solvente formando uma solução. No entanto, após um determinado intervalo de tempo é expectável existir uma velocidade de libertação (v_R) e outra de absorção (v_A). Quando $v_R > v_A$ existe um aumento da concentração de soluto na solução. Se o contrário existir, isto é, $v_R < v_A$ a concentração de soluto aumenta no hidrogel.

Quando $v_R = v_A$, as concentrações do soluto são constantes, ou seja, o número de moléculas libertadas e absorvidas é igual ao longo do tempo.

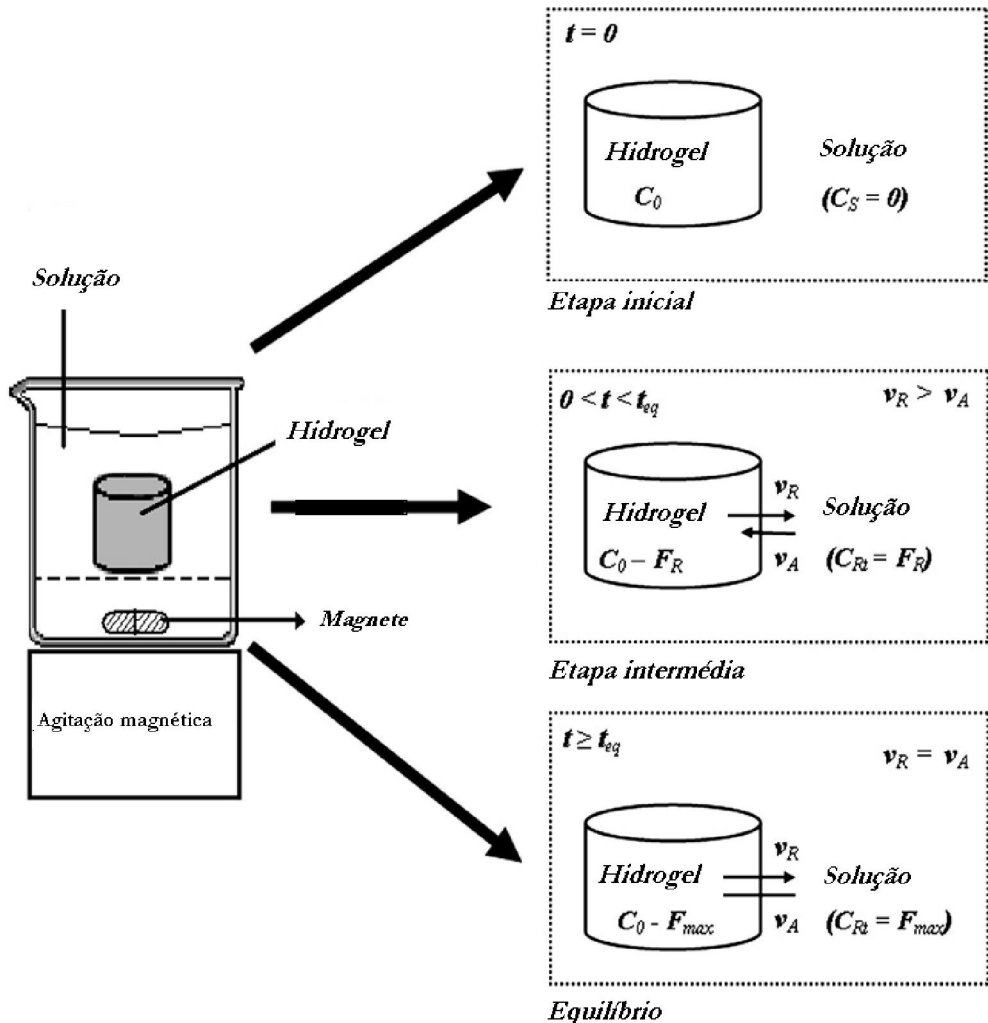


Figura 9: Esquema da libertação do soluto a partir de matrizes de PVA, nas várias etapas do processo.

Estas variações no processo de libertação podem ser traduzidas em termos gráficos representando a fracção de soluto libertado (F_R) em função do tempo (figura 10).

A fracção de soluto libertado é determinada pela equação:

$$F_R = \frac{C_{Rt}}{C_0} \quad (1)$$

onde C_{Rt} é a concentração de soluto libertada ao longo do tempo e C_0 a concentração inicialmente incorporado no hidrogel.

A partir desta fracção de soluto também podemos avaliar o fenómeno de partição referido anteriormente através dum coeficiente de partição, calculado pela equação (2).

$$\alpha = \frac{F_{max}}{1 - F_{max}} \quad (2)$$

onde F_{max} é a fracção máxima de soluto libertado até se atingir o equilíbrio. Quando o $\alpha > 0$ existe difusão do soluto entre o hidrogel e o solvente.

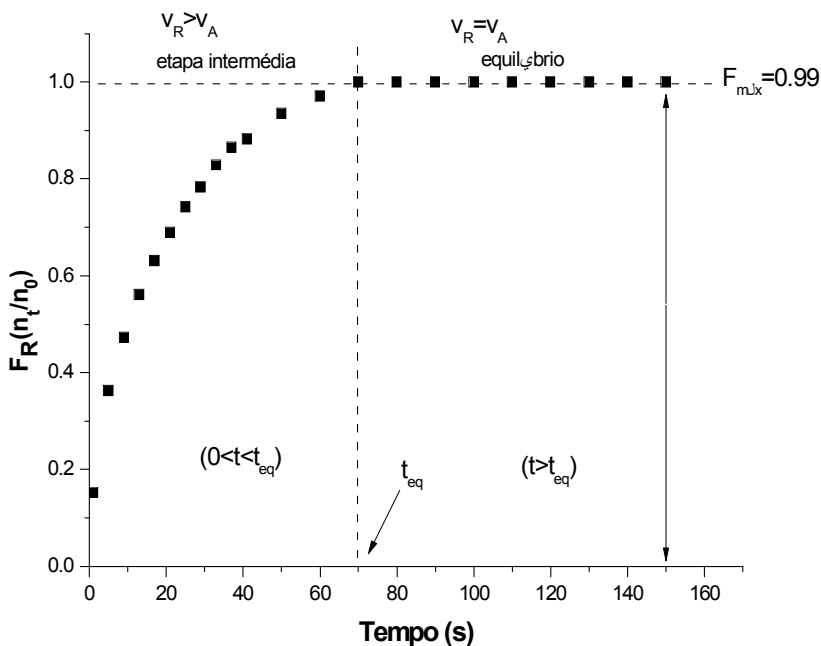


Figura 10: Exemplo da variação do factor de libertação (F_R) da (+)-efedrina de PVA 14% (w/v) em função do tempo a $25.0(\pm 0.1)^\circ\text{C}$.

1.6 Modelo cinético de libertação:

O modelo matemático utilizado foi ajustado aos perfis de libertação obtidos através da representação gráfica de F_R em função do tempo. Para tal consideramos que as fracções de libertação e absorção, podem ser avaliadas em termos de variações de concentrações de soluto em solução. Como o soluto pode ser reabsorvido, a concentração do soluto em solução refere-se sempre à diferença entre as concentrações libertada e absorvida. Assim a variação de concentração no soluto em solução em qualquer tempo pode ser descrita como:

$$\frac{dC_{Rt}}{dt} = k_r(C_0 - C_{Rt}) - k_A(C_S - C_{At}) \quad (3)$$

onde C_s é a concentração inicial de soluto no solvente, C_{At} é a concentração de soluto absorvida no instante t , e k_r e k_A são as constantes cinéticas de libertação e absorção respectivamente. A equação (3) descreve uma situação onde o valor de libertação num instante específico de tempo é directamente proporcional à diferença entre as concentrações da libertação e absorção do soluto.

Para o sistema descrito, e assumindo que esta libertação do soluto segue reversivelmente uma cinética de 1ª ordem, através da normalização da equação (3), no que diz respeito ao C_0 , e assumindo que para $t=0$ $C_s=0$, obtemos:

$$\frac{dC_{Rt}/C_0}{dt} = k_r \left(\frac{C_0}{C_0} - \frac{C_{Rt}}{C_0} \right) - k_A \left(0 - \frac{C_{At}}{C_0} \right) \quad (4)$$

onde (C_{Rt}/C_0) e (C_{At}/C_0) correspondem à fracção libertada (F_R) e absorvida (F_A) do soluto; assim a equação (4) pode ser rescrita como:

$$\frac{dF_R}{dt} = k_r(1 - F_R) + k_A F_A \quad (5)$$

Quando o estado de equilíbrio é atingido temos que $C_{Rt}=C_{At}$ e $dF_R/dt = 0$, donde resulta que $F_R = F_A = F_{max}$. E consequentemente a eq.(5) pode ser reescrita como:

$$\frac{dF_R}{dt} = k_r(1 - F_R) - \frac{k_r}{\alpha} F_R \quad (6)$$

integrando a equação (6) entre os limites 0,t e 0, F_R dá:

$$F_{max} \times \ln\left(\frac{F_{max}}{F_{max} - F_R}\right) = k_r t \quad (7)$$

rearranjando a equação (7) vamos obter a equação (8) que permite a modelação da cinética de libertação de solutos em hidrogéis, baseada numa cinética de 1ª ordem:

$$F_R = F_{max} \left(1 - e^{-\left(\frac{k_r}{F_{max}}\right)t}\right) \quad (8)$$

No caso de o soluto seguir uma lei cinética reversível de 2ª ordem, a taxa de soluto libertado, em qualquer instante, é proporcional à diferença dos quadrados das concentrações do soluto libertado e absorvido ou seja:

$$\frac{dC_{Rt}}{dt} = k_r(C_0 - C_{RT})^2 - k_A(C_S - C_{At})^2 \quad (9)$$

tendo em consideração o que foi dito para a equação (4) e (5), a equação (9) pode ser reescrita da seguinte forma:

$$\frac{dF_R}{dt} = k_r(1 - F_R)^2 - k_r\left(\frac{F_R}{\alpha}\right)^2 \quad (10)$$

a integração da equação (10), entre os limites 0, t e 0, F_R resulta em:

$$\frac{\alpha}{2} \times \ln\left(\frac{F_R - 2F_R F_{max} + F_{max}}{F_{max} - F_R}\right) = k_r t \quad (11)$$

finalmente, a equação (11) pode ser reescrita em função de F_R , de acordo com a equação (12):

$$F_R = \frac{F_{max} \left(e^{2\left(\frac{k_r}{\alpha}\right)t} - 1 \right)}{1 - 2F_{max} + e^{2\left(\frac{k_r}{\alpha}\right)t}} \quad (12)$$

Ambas as equações (8) e (12), que descrevem a libertação de soluto com base nas equações cinéticas de 1ª e 2ª ordem, respectivamente foram aplicadas aos resultados obtidos neste trabalho.

1.7 Modelos para a difusão de solutos em hidrogéis:

É importante compreender de que forma a difusão do soluto é dependente das características estruturais da matriz polimérica, das propriedades do próprio soluto e das possíveis interações existentes entre os diferentes constituintes da matriz (solvente, soluto e polímero). Por essa razão diferentes modelos têm sido desenvolvidos para relacionar a fração de volume do polímero com as constantes cinéticas dum processo controlado por difusão em hidrogéis³⁴.

Desses modelos existem duas equações que interpretam com sucesso o efeito da reticulação no processo de difusão de solutos: o modelo do volume livre de Peppas e Reinhart⁵³ (eq.13) e o modelo hidrodinâmico⁵⁴ desenvolvido por Cukier (eq.16).

O modelo do volume livre pode ser qualitativamente visualizado como o volume que não é ocupado pelas moléculas do polímero, mas que faz parte do volume do sistema polímero/solvente. Por outras palavras, o volume livre pode ser relacionado com o volume vazio em polímeros semicristalinos, ou de uma forma mais geral, como sendo um “buraco” ou espaço resultante das necessidades geométricas do empacotamento aleatório das cadeias poliméricas⁵⁵.

Contudo, na teoria do volume livre é o espaço não ocupado pelo polímero o factor que controla a difusão. Baseando-se neste conceito Peppas e Reinhart sugeriram a equação (13):

$$\ln k_r = B \left(\frac{\varphi_p}{(1 - \varphi_p)} \right) \quad (13)$$

onde B é uma constante e φ_p é a fracção de volume do polímero, que é determinado pela equação (14):

$$\varphi_p = \frac{(1 + (Q - 1)d_p)^{-1}}{d} \quad (14)$$

onde d_p e d são as densidades do polímero e da solução. Sendo a densidade da solução de 1 g cm^{-3} e a densidade do polímero de $1,17 \text{ g cm}^{-3}$ ⁵⁶ e Q o *swelling degree*, que é determinado pela equação (15):

$$Q = \frac{m_{hidrogel}}{m_{xerogel}} \quad (15)$$

onde m_{hidrogel} corresponde a massa do hidrogel depois de estar imerso em solução e m_{xerogel} a massa do hidrogel seco. A massa seca é a massa da quantidade sólida de PVA usada para preparar os hidrogéis em estudo⁵⁶.

A equação (16) corresponde à equação de Cukier baseada no modelo hidrodinâmica:

$$\ln k_r = B \varphi_p^{0.75} \quad (16)$$

O modelo hidrodinâmico para a difusão em hidrogéis baseia-se no conceito de que as moléculas de soluto são esferas rígidas, grandes quando comparadas com as moléculas de solvente em que se movem. Este modelo considera que o soluto/solvente se move a uma velocidade constante, sendo as cadeias do polímero os centros de resistência hidrodinâmica criando fricção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

2 Resultados e discussão:

2.1 Cinética de liberação:

Para iniciar o estudo da liberação da efedrina a partir de hidrogéis de PVA começamos por determinar qual o modelo cinético que melhor se ajusta aos valores obtidos experimentalmente. Para isso, foi feita a análise em termos de leis cinéticas reversíveis de 1^a e 2^a ordem.

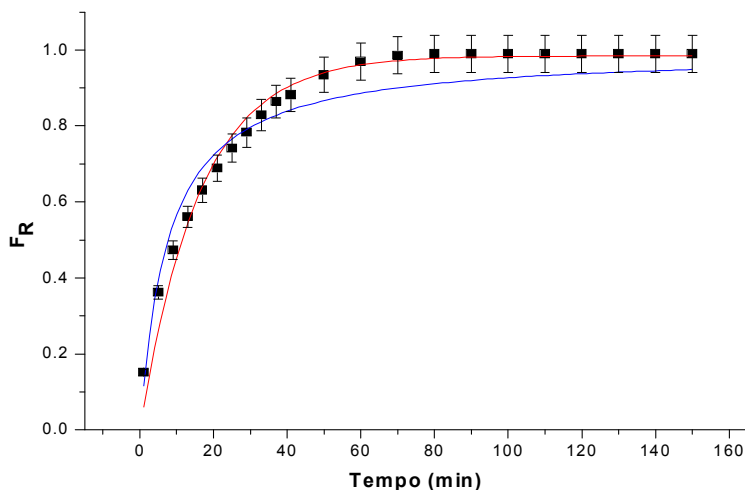


Figura 11: Representação da fracção de soluto libertado dum hidrogel de PVA 14%(w/v) com (+)-efedrina 1%(w/w) à temperatura de 25.0 (± 0.1) $^{\circ}$ C. A linha vermelha representa aos valores teóricos obtidos através da equação (8) e a linha azul os valores teóricos obtidos pela equação (12).

A figura (11) representa um exemplo dum ajuste das equações (8) e (12) aos valores experimentais obtidos na liberação da efedrina dum hidrogel de PVA. Os valores experimentais foram realizados em triplicado, sendo verificado um erro inferior a 5% entre os dados obtidos. Desta forma foi definido um erro associado de 5% para os valores experimentais de C_{rt} . Os ajustes foram obtidos recorrendo ao programa Origin 8. Da análise da figura (11) verificamos que ambas as

equações apresentam um bom ajuste aos valores experimentais. No entanto da análise dos erros que derivam do ajuste obtivemos para a equação (8) um coeficiente de correlação de 0.9755 e para a equação (12) um coeficiente de correlação de 0.9395. Além disso o ajuste efectuado pela equação (8) encontra-se dentro do erro experimental associado à quantificação de C_{rt} , não acontecendo o mesmo com o ajuste da equação (12). A mesma tendência de ajuste foi observada nas restantes análises cinéticas efectuadas aos valores experimentais, mostrando que a equação que melhor descreve a libertação da efedrina do PVA é aquela que resulta duma lei cinética reversível de 1ª ordem.

Além da análise dos erros no ajuste das equações cinéticas aos dados experimentais, procedeu-se também à comparação dos tempos de meia vida ($t_{1/2}$), de forma a concluirmos qual é a cinética que melhor descreve a libertação de efedrina dos géis de PVA. Os tempos de meia vida para a cinética de 1ª ordem são obtidos através da equação (17):

$$t_{1/2} = - \frac{F_{max}}{k_r} \times \ln(0.5) \quad (17)$$

e para a cinética de 2ª ordem é utilizada a equação (18):

$$t_{1/2} = \frac{\alpha}{2k_r} \times \ln(3 - 2F_{max}) \quad (18)$$

Da análise dos tempos de meia vida (um exemplo é apresentado na tabela 1) para os valores experimentais representados na figura (11) verificamos que, quer seja utilizada a equação (17) ou a equação (18), os valores são muito idênticos. Assim podemos afirmar que o nosso sistema segue uma cinética reversível de 1ª ordem.

Tabela 1: Valores dos $t_{1/2}$ determinados pela equação (17) e pela equação (18).

PVA (w/v)	$t_{1/2}$ (s)	
	1ª ordem	2ª ordem
14%	786 (± 41)	842 (± 128)

2.2 Efeito da concentração de PVA:

A concentração de polímero no hidrogel pode influenciar a libertação dum soluto na sequência do aumento da fracção de volume de polímero no hidrogel ou do aumento das reticulações^{21, 34} e consequente diminuição do *swelling degree*. Embora os hidrogéis de PVA de concentração igual a 14% (w/v) sejam comumente usados⁵⁷, mostrando boas características elásticas e mecânicas²¹, esse factor foi estudado para melhor avaliarmos de que forma poderá afectar a libertação da efedrina.

Através da figura (12) podemos verificar que o aumento da concentração de PVA na composição dos hidrogéis provoca uma diminuição do valor de k_r . Esta diminuição acontece porque o aumento da densidade da rede polimérica provoca uma maior obstrução à passagem da (+)-efedrina através do hidrogel³⁴. É de realçar ainda que os valores obtidos de k_r são da mesma ordem de grandeza daqueles obtidos para a libertação da carbamazepina em géis de PVA⁵⁸.

Quanto aos valores de α representados na figura (12), existe um valor máximo para o hidrogel composto com 14% (w/v) de PVA. No entanto devemos realçar, que para todas as concentrações de PVA estudadas os valores de α obtidos foram superiores a 15, isto realça que estamos na presença dum sistema de libertação onde a (+)-efedrina apresenta uma elevada afinidade para com o solvente.

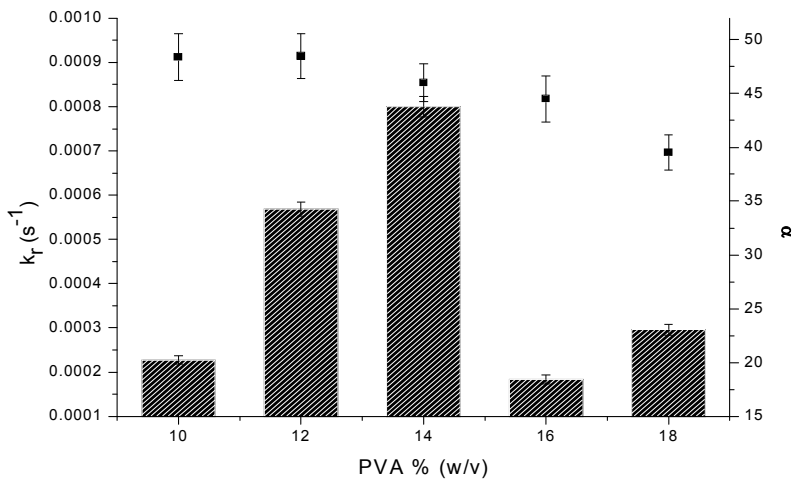


Figura 12: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para diferentes concentrações de PVA nos hidrogéis à temperatura de $25.0 (\pm 0.1) ^\circ C$.

Convém contudo esclarecer que oscilações nos valores de α como os verificados neste estudo, onde por exemplo para uma concentração de 14% PVA o valor de α é igual a 43.8 e para uma concentração de 16% de PVA o α é igual a 18, deve ser ponderadamente analisado. Como podemos ver exemplificado na figura (13) que mostra a representação gráfica de α em função do F_{max} , de acordo com a equação (2), verificamos que a curva apresenta um perfil exponencial, quando estamos na presença de sistemas de libertação de drogas, como o estudado por nós, onde a libertação é superior a um $F_{max} = 0.9$. Bastando uma pequena variação do F_{max} para corresponder a uma grande variação nos valores de α . No entanto o importante é realçar que estamos na presença de um sistema de libertação com excelente afinidade para o solvente.

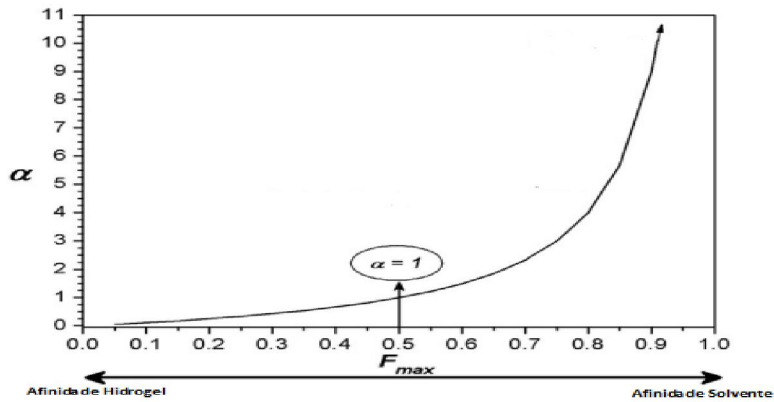


Figura 13: Curva exemplificativa do α em função do F_{max} de acordo com a equação (2).

O aumento da concentração de PVA no hidrogel, provoca uma diminuição na capacidade de absorção e retenção de água na sua estrutura, o que pode ser justificado por um aumento da rigidez da estrutura polimérica^{50, 59}. De forma a comprovar tal hipótese procedeu-se à medição dos graus de inchaço (Q) (*swelling degree*) dos hidrogéis. Os valores de Q estão representados na figura (14). Esses valores confirmam que há um aumento da rigidez da matriz polimérica com o aumento da concentração de PVA.

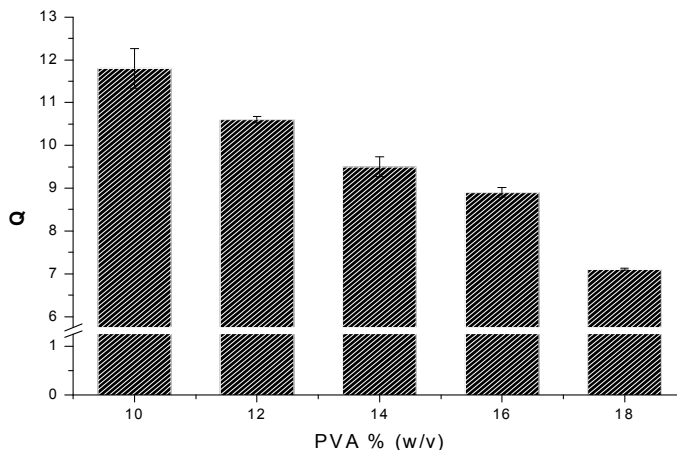


Figura 14 *Swelling-degree* de géis com diferentes concentrações de PVA, a $25.0 (\pm 0.1) ^\circ\text{C}$.

De forma a estabelecer uma relação entre o Q e o k_r , procedemos ao cálculo das equações referentes ao modelo do volume livre equação (13) e modelo hidrodinâmico equação (16) sendo, para tal, necessário proceder ao cálculo de φ_p de acordo com a equação (14). Apesar de ambos os modelos apresentarem um ajuste linear semelhante (figura 15) foi verificado um melhor ajuste para a equação corresponde-te ao modelo do volume livre, para o qual foi obtido um coeficiente de correlação $R^2=0.9623$, enquanto que, para a equação do modelo hidrodinâmico foi obtido um $R^2=0.9491$. Daqui resulta que a libertação de efedrina é claramente influenciada pela fase aquosa existente na matriz polimérica, o que está de acordo com a isotérmica de sorção apresentada e discutida na secção (2.10).

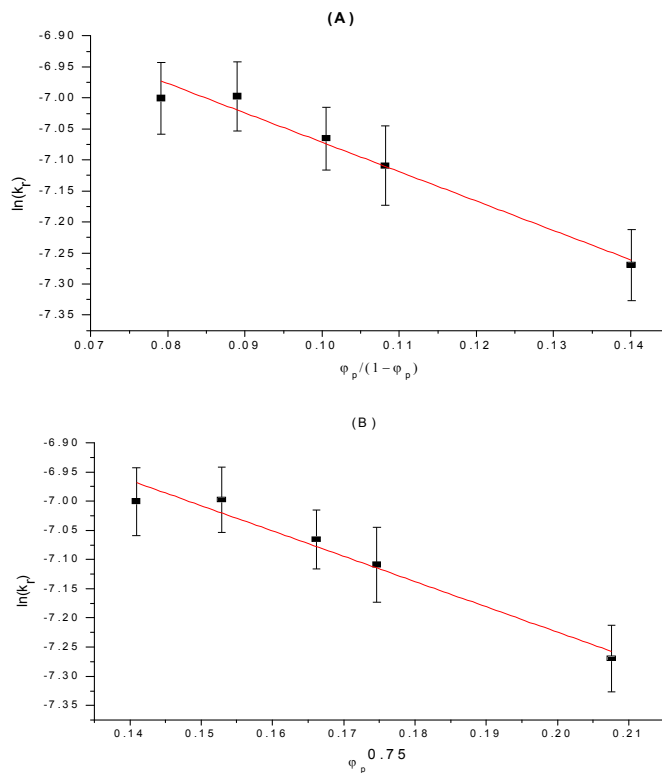


Figura 15 Variação da constante cinética de libertação em função da fracção de volume de polímero, de acordo com o modelo de volume livre (A) e de Cukier (B). A linha vermelha corresponde ao ajuste linear dos dados experimentais às equações 13 (A) e 16 (B).

2.3 Efeito do volume de solvente:

Embora as equações usadas para modelar os resultados experimentais de libertação da efedrina sejam baseados em modelos cinéticos que não apresentam qualquer restrição quanto à evolução da concentração na fase aquosa, decidiu-se estudar qual é o efeito do volume na libertação da efedrina a partir de hidrogéis de PVA; para tal, consideram-se volumes da fase aquosa 20, 40 e 60 vezes superior à matriz polimérica carregada com efedrina.

A figura (16) mostra que o aumento do volume de solvente provoca o aumento no valor de k_r . Foi verificado um aumento do k_r de 10 % na passagem de volume dos 20 ml para 40 ml e um aumento de 6% quando passamos dum volume de 40 ml para 60 ml, juntando isto ao facto do valor de k_r pertencente aos 60 ml se encontra dentro do erro determinado para o k_r pertencente ao volume de solvente de 40 ml e vice-versa, isto revela que apesar de haver aumento do k_r ele tende a tornar-se constante para volumes elevados.

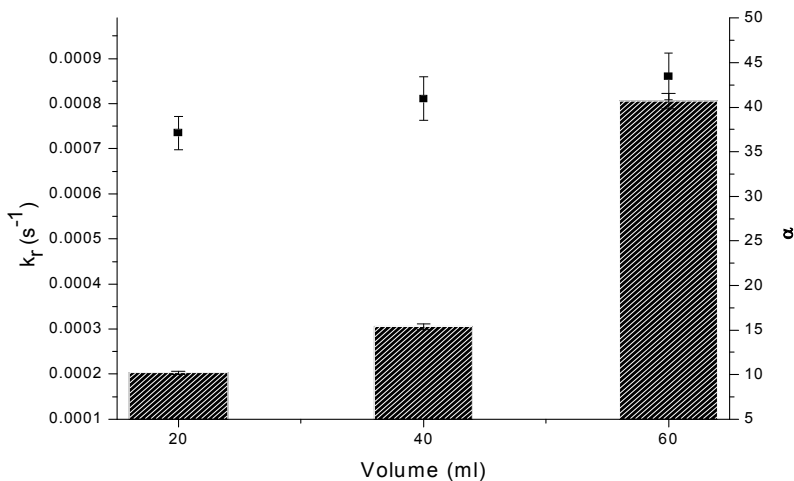


Figura 16: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para diferentes volumes de solvente à temperatura de $25.0 (\pm 0.1) ^\circ C$.

Quanto aos valores de α podemos ver que o seu comportamento é completamente diferente do apresentado pelo k_r , os valores de α sofrem um aumento de 50% com a passagem do volume de 20 ml para 40 ml e de 166% quando o volume passa de 40 ml para 60 ml. No entanto, faz-se notar que tais alterações ocorrem pelo facto da variação de α ser muito sensível a pequenas variações de F_{\max} , como discutido na secção anterior. Em qualquer dos casos estudados ocorre a libertação total da efedrina existente na matriz polimérica.

Os valores de Q (figura 17) mais uma vez acompanha o comportamento do k_r ou seja existe um aumento mais pronunciado do Q quando passamos dos 20 ml para os 40 ml, do que aquele que acontece com a passagem dum volume 40 ml para 60 ml. Este comportamento mostra-nos como o Q está relacionado com a difusão, ou seja, quanto maior é a capacidade tumescência dum gel maior é a velocidade de libertação.

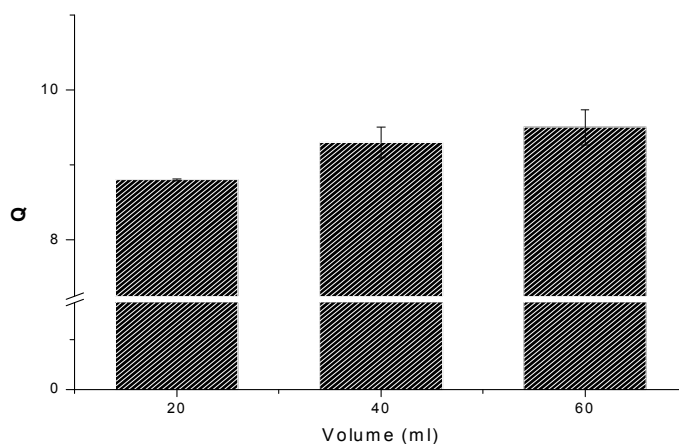


Figura 17 : Swelling-degree (Q) de hidrogéis de PVA (14 % w/v) em equilíbrio com diferentes volumes de água, a 25.0 (± 0.1) °C.

Pelo aqui exposto foi decidido efectuar os estudos de libertação para um volume de solvente de 60 ml.

2.4 Efeito da concentração de (+)-efedrina nos hidrogéis:

Para verificar se a libertação é afectada pelo aumento da concentração de (+)-efedrina incorporada no hidrogel, procedeu-se à preparação de hidrogéis de PVA com diferentes concentrações de (+)-efedrina, e consequente estudo da sua libertação. A gama de concentrações estudadas foi de 1% a 5% (w/w), a que corresponde uma massa de 10 mg a 50 mg, respectivamente, de (+)-efedrina incorporada no hidrogel. Estas massas foram escolhidas para simular a massa de efedrina, que é usada em medicamentos prescritos como, por exemplo, o *Letigen*[®] que é um medicamento usado na perda de peso, e que possui, na sua formulação, cerca de 20 mg de efedrina⁶⁰.

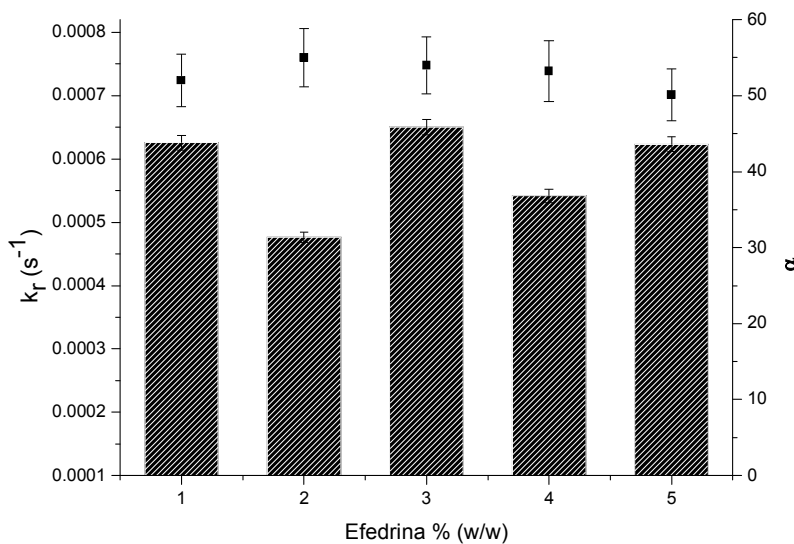


Figura 18: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para diferentes concentrações de efedrina à temperatura de 25.0 (± 0.1) °C.

Da representação do k_r e α pela Figura 18) concluímos que o aumento da concentração de (+)-efedrina, na gama de concentrações estudadas, não afecta a sua libertação dos hidrogéis de PVA, sendo o k_r praticamente

constante com um valor médio de $k_r=7.5 (\pm 0.2) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. O mesmo podemos dizer em relação ao α apesar de algumas variações nos seus valores pelo que foi referido anteriormente, relativamente a representação gráfica de α em função do F_{\max} , estas variações podem ser desprezáveis, assim podemos concluir que o aumento de concentração da (+)-efedrina não altera a afinidade físico-química da libertação.

2.5 Efeito da temperatura:

O efeito da temperatura sobre a cinética de libertação foi efectuado para ambos os compostos quirais da efedrina, ou seja, para a (+)-efedrina e (-)-efedrina, num intervalo de temperaturas entre os $20.0 (\pm 0.1)^\circ\text{C}$ e $37.0 (\pm 0.1)^\circ\text{C}$. Neste estudo, portanto, pretende-se também estudar se a incorporação e libertação da efedrina em matrizes de PVA é dependente da forma enantiomérica da efedrina. Este intervalo de temperaturas corresponde aos valores, normalmente do meio ambiente e do corpo humano.

Para além de tentar perceber qual a influência da temperatura na libertação de ambas as efedrinas em hidrogéis de PVA-efedrina, este estudo também serviu para determinar a energia de activação relativa ao mecanismo de libertação.

A Figura 19) mostra que a constante de libertação cinética aumenta com o aumento da temperatura. Quantos aos valores de α estes oscilam entre 20 e 43 devido à sua sensibilidade a pequenas variações do F_{\max} .

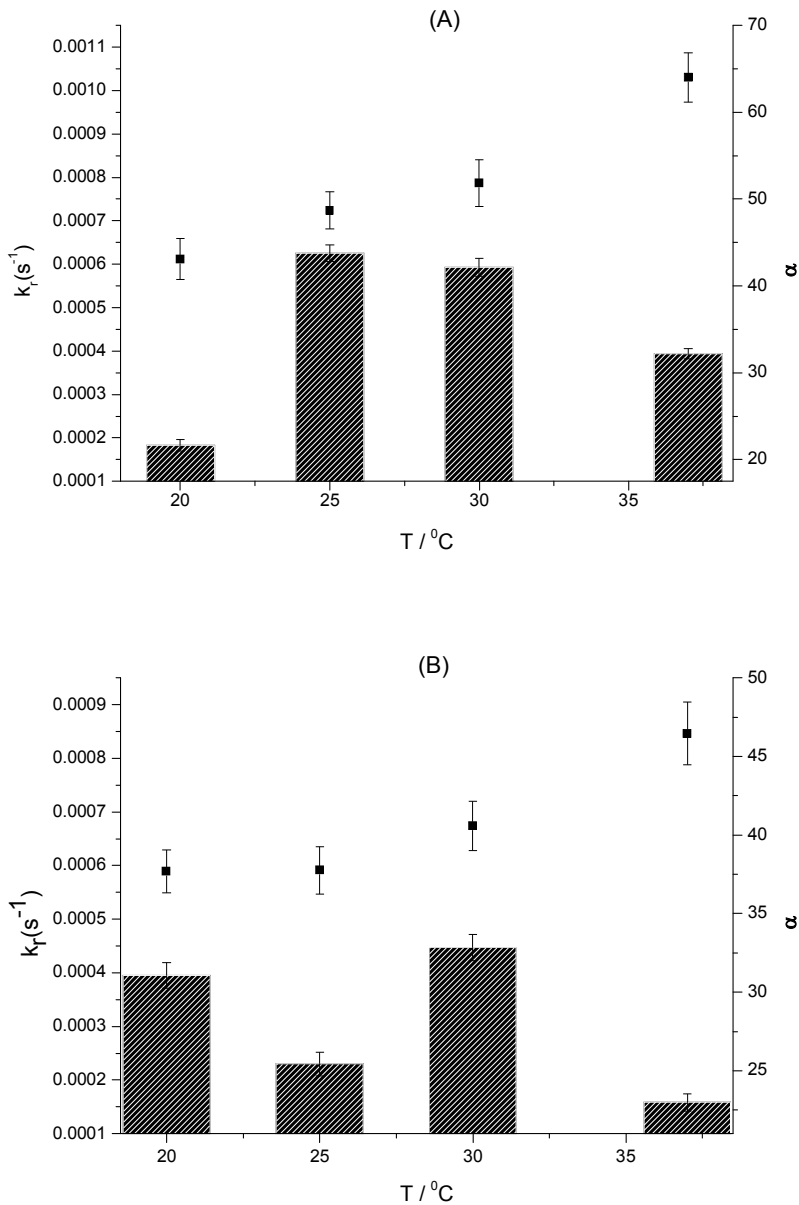


Figura 19: influencia da temperatura na constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) de A) (+)-efedrina. b (-)-efedrina, em matrizes de PVA 14 % (w/v).

O efeito da temperatura na constante cinética pode ser avaliado através da equação de Arrhenius (equação (19))

$$k_r = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (19)$$

onde o parâmetro A é o factor pré-exponencial, k_r é a constante cinética de libertação, T é a temperatura em graus Kelvin, R a constante dos gases ideais ($8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) e E_a a energia de activação do sistema.

A equação (19) reescrita da forma apresentada na equação (20) permite a obtenção da energia de activação do sistema. Um gráfico de $\ln(k_r)$ em função $1/T$ origina uma recta de declive $-E_a/R$, de onde podemos determinar a E_a dos nossos sistemas (Figura 20).

$$\ln k_r = \ln A - \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (20)$$

O valor obtido para energia de activação foi para o sistema de PVA-(+)efedrina de $22.6 (\pm 0.3) \text{ kJmol}^{-1}$ e para o sistema de PVA-(-)-efedrina obtêm-se $17 (\pm 1) \text{ kJmol}^{-1}$. Estes valores são muito semelhantes, quer em valor absoluto quer no efeito dos enantiómeros, aos obtidas por medidas de condutibilidade eléctrica para as mesmas espécies enantioméricas, (+)- e (-)-efedrina, em solução aquosa: 19.3 e 17.4 kJmol^{-1} , respectivamente⁶¹. Estes resultados comprovam que a libertação da efedrina é controlada pela fase aquosa existente no interior da matriz polimérica; ou seja, as interacções soluto-soluto, solvente-solvente e soluto-solvente são as predominantes na libertação da efedrina.

Saliente-se ainda que os resultados de E_a obtidos para a libertação de efedrina de matrizes de PVA são similares aos obtidos para a libertação de outros solutos de baixo peso molecular em hidrogéis⁶².

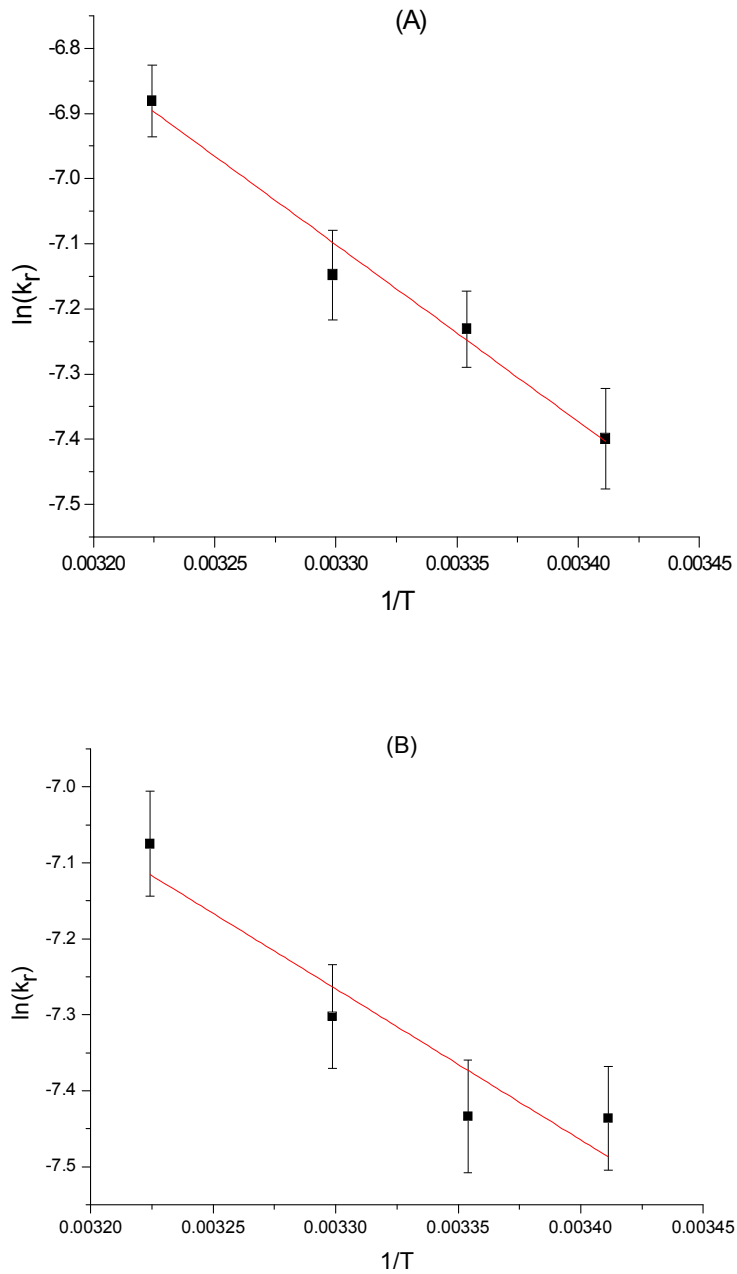


Figura 20: Valores de $\ln(k_r)$ em função de $(1/T)$. A) Sistema PVA-(+)-efedrina ($R^2=0.9708$). B) Sistema PVA-(-)-efedrina ($R^2=0.8404$). A linha vermelha corresponde ao ajuste linear.

2.6 Efeito da espessura:

A espessura é um dos parâmetros experimentais no design de matrizes poliméricas que mais podem afectar a libertação de diferentes solutos⁶³. A cinética da libertação da (+)-efedrina aumenta com a diminuição da espessura das matrizes de PVA (Figura 21). O comportamento decrescente quer dos valores de α e de k_r tendem a atingir um valor constante quando espessura passa para valores superiores a 0.7 cm. A diminuição do k_r com o aumento da espessura pode ser explicado pelo facto da distância influenciar a difusão; i.e. a constante cinética de libertação tenderá a diminuir com o aumento do caminho que as moléculas de (+)-efedrina tendem a percorrer³⁴. No entanto para os valores de α podemos verificar que o aumento da espessura do hidrogel faz diminuir bastante a afinidade da (+)-efedrina para o solvente, isto deve-se ao facto da diferença entre os volumes de solvente/hidrogel diminuir.

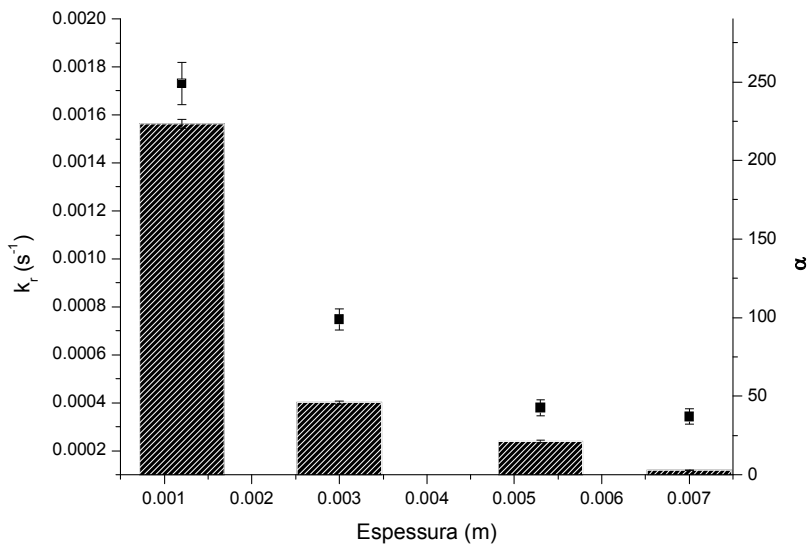


Figura 21: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para diferentes espessuras do hidrogel à temperatura de $25.0 (\pm 0.1) ^\circ\text{C}$.

2.7 Solvente com NaCl e CaCl₂:

Uma importante qualidade dos hidrogéis de PVA é a capacidade para alterar a sua massa, volume, e densidade quando em equilíbrio com soluções de electrólitos; esta alteração ocorre por eliminação de uma certa quantidade de água inicialmente retida pelo gel^{21, 64-65}.

O corpo humano contém Na⁺ e Ca²⁺ sendo, por isso, importante ter informações relativas ao comportamento da libertação da efedrina, na presença destes iões. A presença destes iões e a influência da sua carga pode alterar a morfologia do gel e a sua capacidade de reter água, afectando a libertação da (+)-efedrina.

Na Figura 23) e (23) apresentam os valores de k_r e α para diferentes concentrações de NaCl e CaCl₂, respectivamente. Duma forma geral, os k_r são muito semelhantes, quer no que diz respeito aos valores como à tendência dos mesmos, existindo uma ligeira diminuição com o aumento da concentração dos electrólitos na solução.

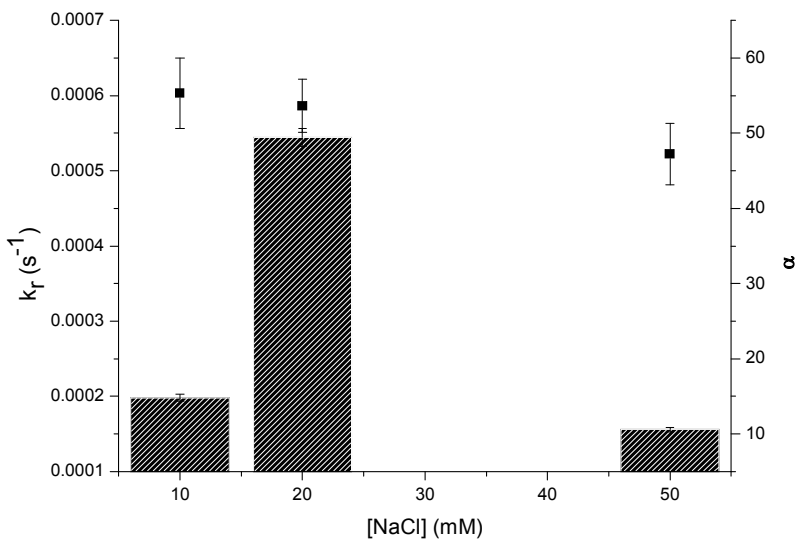


Figura 22: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para o NaCl em solução à temperatura de 25.0 (± 0.1) °C.

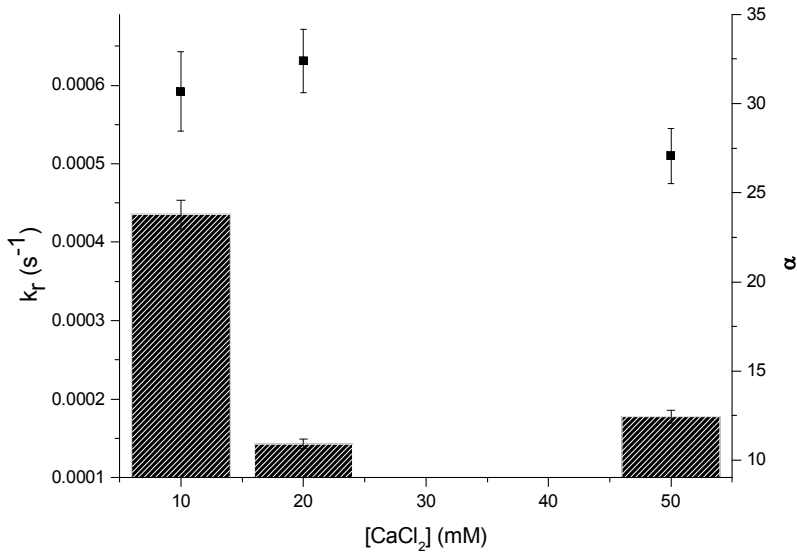


Figura 23: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para o CaCl₂ em solução à temperatura de 25.0 (± 0.1) °C.

Apesar das soluções apresentarem cargas diferentes estas não afectam o k_r , este parece que só é afectado pela concentração do solvente, já que o primeiro valor de k_r é inferior aos valores obtidos usando o mesmo tipo de gel e volume, mas tendo como solvente apenas água. Quanto ao valores de α em ambos os casos continua a existir uma boa afinidade da (+)-efedrina para com o solvente.

Da análise dos valores de Q dos hidrogéis de PVA-(+)-efedrina em soluções contendo os iões NaCl e CaCl₂ (Figura 24), comparando com o valor obtido em água para o mesmo tipo de hidrogel no qual foi obtido um Q=9.5, é verificado que existe um colapso ou regressão dos hidrogéis e que o aumento da carga dos sais, provoca uma maior regressão do Q.

O facto de o Q diminuir só pela presença dos iões em solução pode ter a seguinte explicação: a concentração de grupos iónicos no hidrogel, neste caso particular a (+)-efedrina e os seus respectivos contra-iões, ser

superior à existente no exterior, provocando uma elevada pressão osmótica dentro do hidrogel. Para contrariar essa pressão osmótica o hidrogel expande-se havendo um aumento do Q . Quando a força iónica no exterior aumenta, a diferença entre as concentrações no interior e exterior do hidrogel são menores, assim sendo o hidrogel não precisa absorver tanta quantidade de água para contrariar a diferença de pressões o que resulta numa diminuição de Q .

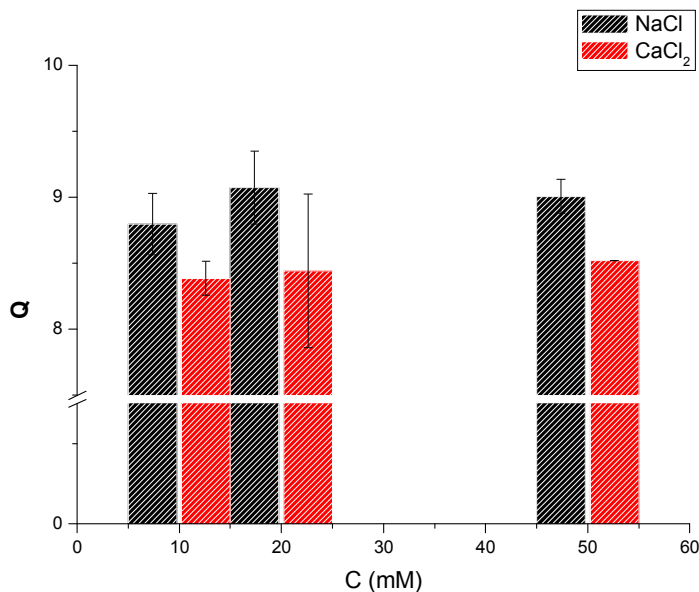


Figura 24: *Swelling-degree* de géis de PVA 14% (w/v) em solução contendo os sais NaCl e CaCl₂, a 25.0 (± 0.1) °C.

Para a diminuição do valor de Q quando o gel está numa solução contendo catiões divalentes, sabe-se que estes podem interagir com a estrutura do PVA formando pontos de reticulação adicionais^{24, 66}. Esta alteração da estrutura polimérica pode tornar o hidrogel mais rígido, diminuindo a sua capacidade de expansão.

2.8 Efeito da presença de β -ciclodextrina na libertação de (+)-efedrina:

A β -ciclodextrina (β -CD) é caracterizada por uma estrutura em forma de cone oco, tendo o seu exterior propriedades hidrofílicas e o seu interior hidrofóbicas; as β -CDs formam complexos de inclusão com outras moléculas. A inclusão ocorre por interação de uma molécula com uma estrutura predominantemente apolar (molécula hóspede) que pode preencher totalmente ou parcialmente a cavidade da β -CD (molécula hospedeira)⁶⁷⁻⁶⁸.

É conhecido que a β -CD forma complexos de inclusão com a (+)efedrina, de forma a que o anel aromático desta fique incluso na cavidade da β -CD⁶⁹⁻⁷⁰. Estudos anteriores permitiram confirmar que a efedrina complexa com a β -CD na estequiometria de 1:1; com uma constante de associação $K = 51 \text{ M}^{-1}$ ⁷¹.

Tendo em consideração o estudo anterior, pretendeu-se observar os possíveis efeitos da presença da β -CD em solução aquosa no mecanismo de libertação da (+)-efedrina em matrizes de PVA. Para tal foram preparadas soluções que correspondessem a um possível rácio de β -CD:(+)-efedrina libertada de 1:1, 2:1 e 4:1.

Da análise dos resultados apresentados na Figura 25), podemos concluir que o sistema com menor concentração de β -CD apresenta parâmetros de ajuste (k_r e α) similares aos obtidos para a libertação em água no entanto com o aumento da quantidade de β -CD os valores de k_r sofrem uma diminuição cerca de 30%; esta alteração é igualmente acompanhada por uma drástica diminuição do valor de α . Uma possível justificação para tal comportamento pode ser a complexação da efedrina

com a β -CD ocorrer junto à matriz polimérica funcionando a estrutura supramolecular obtida com barreira adicional à libertação de efedrina.

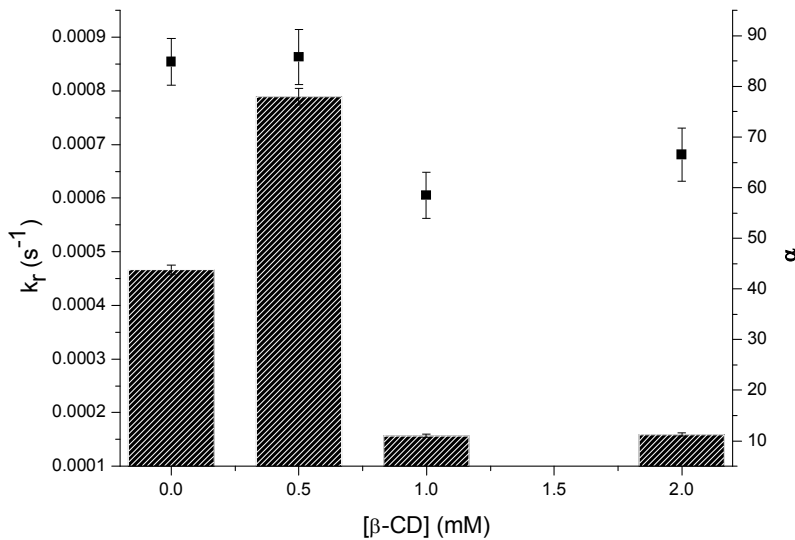


Figura 25: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) com β -CD em solução à temperatura de $25.0 (\pm 0.1) ^\circ\text{C}$.

2.9 Efeito do pH:

O principal objectivo do estudo do efeito do pH na libertação da (+)-efedrina de PVA, é simular as condições do corpo humano onde a droga possa ser libertada e absorvida. Foram preparadas soluções a diferentes valores de pH (2, 5, 7 e sem controlo) mimetizando, respectivamente o pH do estômago, do inicio do intestino delgado, parte final do intestino delgado e referência (sem controlo de pH), respectivamente ⁷²⁻⁷⁴.

Comparando os valores do k_r para as diferentes soluções tampão, (Figura 26) verificamos que a solução tampão correspondente ao pH mais

baixo (pH=2) apresenta um k_r inferior às restantes soluções tampão e referência, indicando que a libertação da (+)-efedrina num meio mais ácido processa-se, mais lentamente. De facto sabe-se que as soluções tampão de ácidos fracos como é o caso do CH_3COOH comparativamente ao HCl, permitem que a libertação dos hidrogéis ocorra num intervalo de tempo menor⁷⁴.

O mesmo acontece com os valores de α este apresenta uma afinidade menor para o solvente quando o pH do meio é mais ácido, aumentando com o aumento do pH em solução.

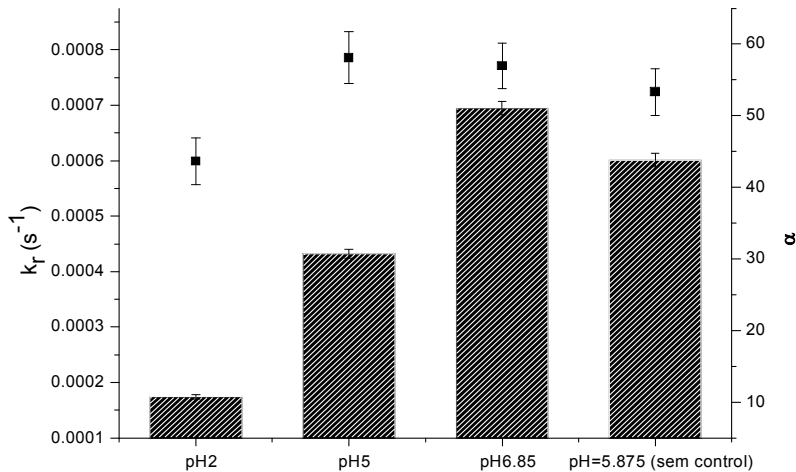


Figura 26: Constante cinética de libertação (k_r -pontos) e coeficiente de partição (α -barras) para diferentes valores de pH à temperatura de $25.0 (\pm 0.1) ^\circ\text{C}$.

Dos valores de Q (Figura 27) verificamos que a presença das espécies tampão utilizadas no controlo do pH é suficiente para diminuir o Q e que o uso de ácidos fortes na formação do tampão provoca um maior colapso do hidrogel.

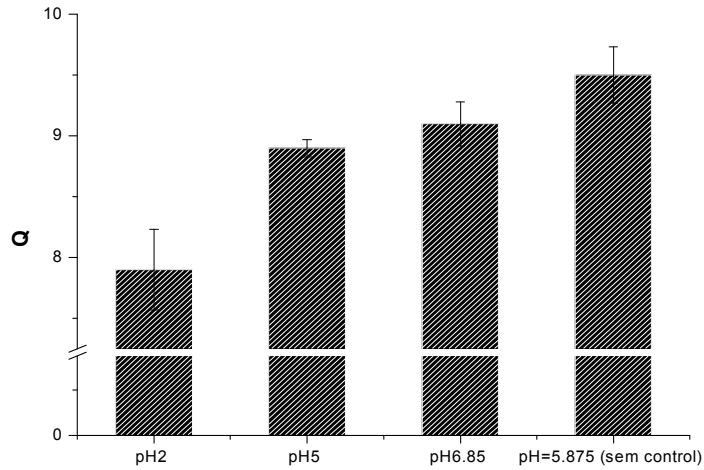


Figura 27: *Swelling-degree* de géis de PVA 14 % (w/v) em diferentes pH, a $25.0 (\pm 0.1) ^\circ\text{C}$

Efectuando o cálculo da fracção de volume do polímero para os géis de PVA a diferentes valores de pH, a partir dos valores de Q , é possível observar na figura (28) que, tal como descrito anteriormente, a libertação da efedrina é controlada pelo volume livre existente na matriz polimérica.

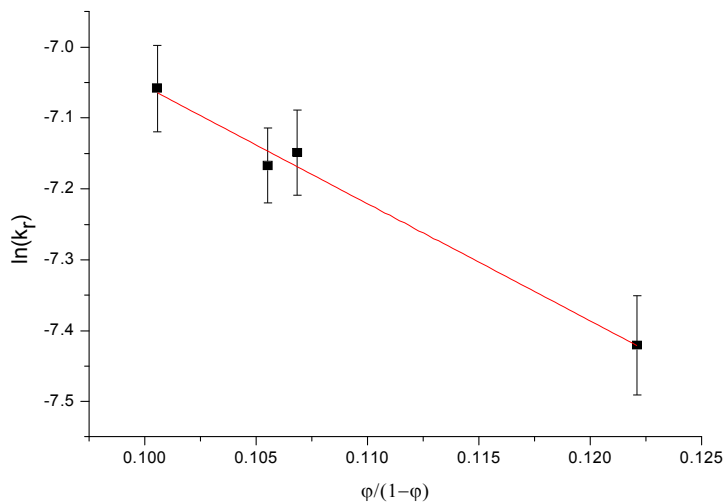


Figura 28: Variação da constante cinética de libertação em função da fracção de volume de polímero, de acordo com o modelo de volume livre ($R^2=0.9824$). a linha vermelha corresponde ao ajuste linear.

2.10 Isotérmicas de sorção:

As isotérmicas de sorção são importantes porque permitem obter informações sobre possíveis interações entre os diferentes constituintes do sistema: soluto-soluto, soluto-solvente, soluto-polímero, solvente-polímero e solvente-solvente, permitindo assim complementar a informação relativa ao mecanismo de libertação⁷⁵⁻⁷⁶.

A Figura 29) representa a isotérmica de sorção de (+)-efedrina em PVA 14 % (w/v). Na gama de concentrações de (+)-efedrina estudada, que corresponde à gama de concentrações de (+)-efedrina libertada das matrizes de PVA, verifica-se uma relação linear entre a concentração de (+)-efedrina existente em solução, c , relativamente à concentração de (+)-efedrina sorvida pelo gel, C_p . Tal variação pode ser caracterizada pela equação de Henry, ou tipo I, (equação 21):

$$C_p = S \times c \quad (21)$$

em que S é o coeficiente de solubilidade.

Do ajuste dos dados experimentais à equação anterior, obtêm-se um coeficiente de correlação igual $R^2=0.9905$ e um coeficiente de solubilidade igual a $0.96 (\pm 0.04)$. A ocorrência da isotérmica do tipo I, associada a um $S=1$, indica-nos que as interações predominantes são soluto-solvente e soluto-soluto, o que está de acordo não só com a dependência da constante cinética de libertação da (+)-efedrina com a fracção de volume livre do polímero, mas também com os valores das energias de activação determinadas na secção (2.4), que são similares (em grandeza e em dependência) às que ocorrem em solução aquosa.

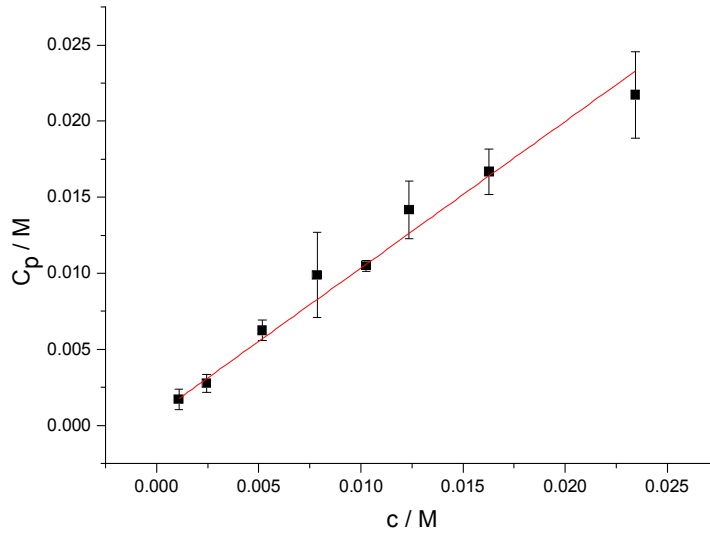


Figura 29: Isotérmicas de sorção do sistema PVA-(+)efedrina ($R^2 = 0.9905$) a $25.0 (\pm 0.1)^\circ\text{C}$. A linha vermelha corresponde ao ajuste linear.

CONCLUSÃO

3 Conclusão:

Do presente trabalho realizado sobre o estudo da libertação da efedrina em hidrogéis de PVA, podemos concluir que o sistema apresenta uma libertação que pode ser descrita por uma cinética reversível de 1ª ordem, partindo do pressuposto que a libertação da efedrina a partir do hidrogel de PVA pode ser descrita como um fenómeno de separação entre o hidrogel e o meio em que ele se encontra.

Da análise do *swelling degree* dos diferentes hidrogéis, em diferentes condições experimentais, foi possível correlacionar a fracção de volume livre do gel com as constantes cinéticas de libertação da (+)-efedrina, através do modelo do volume livre. Este modelo pressupõe que as interacções soluto-soluto e soluto-solvente são predominantes no processo de libertação. Tal foi confirmado pela isotérmica de sorção de (+)-efedrina em PVA, que apresenta uma sorção do tipo I. Um outro facto que comprova que a libertação da efedrina de matrizes de PVA é controlada pelo solvente é que as energias de activação para a libertação de (+)- e (-)-efedrina de PVA serem similares às que ocorrem em solução aquosa.

Da análise dos coeficientes de partição devemos referir que em todos os estudos efectuados houve sempre uma excelente afinidade físico-química da efedrina para com o solvente, havendo sempre uma total ou quase total libertação da efedrina do hidrogel.

Quanto aos resultados obtidos para a constante cinética de libertação podemos concluir que a concentração de PVA nos hidrogéis, e a espessura dos mesmos, são os factores que mais afectam a grandeza da constante de cinética de libertação.

Para as quantidades de efedrina no hidrogel os valores da constante cinética de libertação mantiveram-se constantes mostrando que a quantidade de efedrina não afecta a libertação. Já para volume de solvente existe um aumento da constante cinética de libertação quando o volume de solvente aumenta; no entanto, a constante cinética de libertação tende a tornar-se constante quando a diferença entre os volumes de solvente e hidrogel é muito elevada.

Sobre o estudo da presença de iões em solução foi concluído que a sua presença provoca uma diminuição da constante cinética de libertação e do respectivo *swelling degree*. No entanto a diferença das cargas dos iões não afecta a constante de cinética de libertação, mas sim o *swelling degree*, pois o aumento da carga dos iões provoca um maior colapso dos hidrogéis. Verificou-se, ainda que a cinética de libertação é dependente do pH do meio, especialmente para pH significativamente ácido.

Da formação de complexos de inclusão só foram efectuados estudos com a β -ciclodextrina presente no solvente; destes, ambos os parâmetros sofrem um decaimento quando há um excesso de β -ciclodextrina em solução, relativamente à efedrina, o que pode ser justificado por uma tendência para a formação duma camada suplementar de β -CD, ou complexo, na superfície da matriz polimérica.

PARTE EXPERIMENTAL

4 Parte experimental:

4.1 Reagentes e materiais:

Neste estudo foram utilizados os seguintes reagentes: poli(álcool vinílico) (PVA) com um grau de hidrólise de 98.0-98.8% e um peso molecular de aproximadamente 61000, foi fornecido pela Fluka, os cloretos de (1S, 2R)-(+)-efedrina e (1R, 2S)-(-)-efedrina ambos com um grau de pureza de 99% e β -ciclodextrina com um grau mínimo de pureza de 98%, foram adquiridos à Sigma-Aldrich.

Para o estudo que envolveu sais foram usados o cloreto de sódio (Merck) e o cloreto de cálcio (Fluka), ambos p.a.

Na preparação das soluções tampão foram usados o ácido clorídrico 33% (Merck), cloreto de sódio com uma pureza de 99,5% (Merck), ácido acético glacial uma pureza de 99,7% (Panreac), acetato de sódio com uma pureza de 98% (Riedel-de-Haën), hidrogenofosfato de sódio um pureza de 99,6% (Merck), dihidrogenofosfato de potássio com uma pureza de 99% (Sigma).

Todos os compostos foram usados tal como recebidos, sem qualquer purificação adicional. Em todas as soluções foi usada água destilada.

4.2 Preparação dos hidrogéis PVA-efedrina:

Foram preparadas soluções de PVA com as concentrações de 10, 12, 14, 16, 18 %(w/v) dissolvendo a quantidade apropriada de PVA em 100 ml de água destilada, à temperatura de 80 (± 0.2)°C sempre sobre agitação durante 4 horas.

Dependendo dos estudos a efectuar foram adicionados 1, 2, 4, 5 % (w/w) de (+)-efedrina ou (-)-efedrina ao PVA.

Para as pesagens usou-se uma balança Scaltec SBC22 com uma precisão de ± 0.01 mg.

A adição da efedrina às soluções de PVA foi efectuada à temperatura ambiente. As soluções preparadas de PVA-efedrina estavam contidas em copos com cerca de 1,8 cm de diâmetro (Figura 30), estas foram colocadas num banho de ultra-sons até ficaram homogéneas. Em seguida as soluções foram submetidas a 3 ciclos de congelamento/descongelamento, a temperatura de congelamento foi de -20 °C e de descongelamento de $+20$ °C, o tempo total para cada ciclo foi de 24 horas, sendo repartido em 12 horas para o congelamento e as outras 12 horas para o descongelamento.

O número de ciclos de congelamento/descongelamento para a síntese dos hidrogéis de PVA foi escolhido devido aos estudos efectuados anteriormente^{21, 30}.

Os hidrogéis finais (reticulados fisicamente) apresentam uma forma de disco com um diâmetro de 1,8 cm e uma espessura a variar entre os 0.05 - 0.7 cm, tanto o diâmetro como as espessuras foram medidas com o auxílio de um micrómetro digital Mitutoyo. Os hidrogéis foram armazenados até um período máximo de uma semana a 5 °C até serem utilizados.

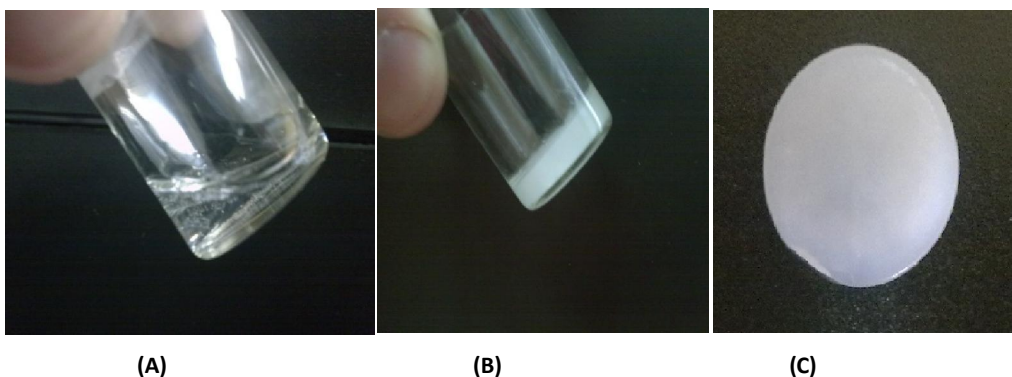


Figura 30: A) PVA antes do congelamento, B) hidrogel após o congelamento C) hidrogel final.

4.3 Liberação da efedrina:

Os estudos da cinética de liberação foram efectuados seguindo o esquema da figura (9). Para tal foram usadas, dependendo dos estudos a realizar, volumes de 20, 40, 60 ml de solução (água ou consoante o estudo), com agitação constante de 180 rpm, para temperaturas entre os $20.0 (\pm 0.1)^\circ\text{C}$ e $37.0 (\pm 0.1)^\circ\text{C}$. As temperaturas foram controladas com a ajuda dum banho termostático da Thermo Scientific Phoenix II B5.

A recolha para análise foi efectuada em intervalos de 4 minutos durante os primeiros 37 minutos, após o qual foram efectuadas recolhas em intervalos de 10 minutos até ser atingido o tempo total de 150 minutos. As aliquotas de líquido sobrenadante recolhidas foram analisadas por espectrofotometria de UV-Visível, através dum espectrofotómetro de UV-Visível Shimadzu UV-2450.

O intervalo do comprimento de onda de absorção foi 235- 275 nm, sendo que o máximo de absorvância obtido para as (+)-efedrina ou (-)-efedrina corresponde ao comprimento de onda de 256.8 nm. A figura (31) apresenta um exemplo do conjunto de espectros de absorção da efedrina, em função do tempo, libertada a partir de géis de PVA, e respectivo gráfico do máximo de absorção a 256.8 nm em função do tempo.

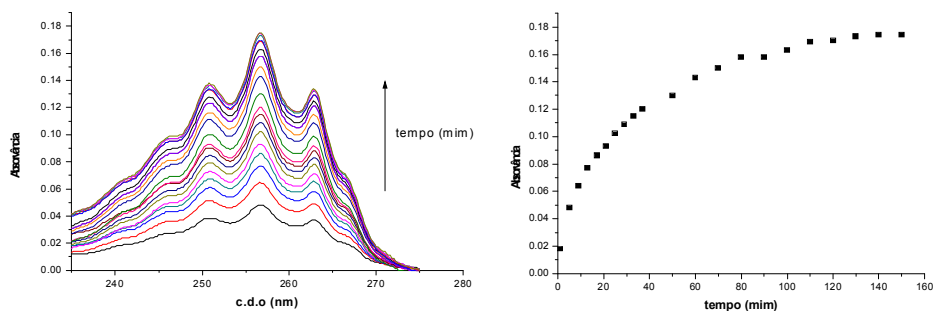


Figura 31: Espectros de absorção (à esquerda) e valores de absorvância, a 256.8 nm (à direita), em função do tempo, referentes à liberação da (+)-efedrina dum hidrogel de PVA-(+)-efedrina, imerso em água destilada à temperatura de $25.0 (\pm 0.1)^\circ\text{C}$.

4.4 Estudos de *swelling-degree*:

Os hidrogéis de PVA-efedrina, preparados como referido na secção (4.2) foram pesados e imersos em soluções referentes aos estudos a realizar, durante 7 dias, tempo necessário para ser atingido o equilíbrio do *swelling-degree* (Q), sendo utilizado um banho termostático da Grant para controlar a temperatura. Após isso os hidrogéis foram removidos das soluções onde estavam imersos, retirou-se o excesso de água para poderem ser pesados numa balança Scaltec SBC22 com uma precisão de ± 0.01 mg.

4.5 Isotérmicas de sorção:

Foram preparados hidrogéis de PVA como referido na secção (4.2), mas sem a adição de qualquer soluto. Estes foram pesados e colocados em soluções de (+)-efedrina, com concentrações entre os 0.1 mM e 15 mM, durante três dias, tempo necessário para ser atingido o equilíbrio. As experiências foram realizadas à temperatura de 25.0 (± 0.1)°C controlada com a ajuda dum banho termostático da Grant. Estes estudos foram sempre realizados em duplicado.

Após o passo anterior foram retiradas aliquotas da solução e analisadas por espectrofotometria UV-Visível.

A concentração de (+)-efedrina sorvida pelo hidrogel, (C_p), foi calculada pela determinação da concentração de (+)-efedrina em solução aquosa antes (c) e depois (C_{inf}) de ter estado imerso o hidrogel na solução através da equação (22):

$$C_p = \frac{(C_{inf} - c)V_{aq}}{V_p} \quad (22)$$

onde V_{aq} e V_p são o volume da solução e do hidrogel.

Referências

Referências:

1. Baker, J. P.; Stephens, D. R.; Blanch, H. W.; Prausnitz, J. M., Swelling equilibria for acrylamide-based polyampholyte hydrogels. *Macromolecules* **1992**, *25* (7), 1955-1958.
2. Peppas, N. A., *Hydrogels in medicine and pharmacy : vol.3 properties and applications*. CRC Press: Boca Raton, Fla., 1987.
3. Peppas, N. A., Hydrogels and drug delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **1997**, *2* (5), 531-537.
4. Kopecek, J., Hydrogel biomaterials: A smart future? *Biomaterials* **2007**, *28* (34), 5185-5192.
5. Davis, K. A.; Anseth, K. S., Controlled Release from Crosslinked Degradable Networks. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* **2002**, *19* (4-5), 39.
6. Bajpai, A. K.; Shukla, S. K.; Bhanu, S.; Kankane, S., Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science* **2008**, *33* (11), 1088-1118.
7. Wichterle, O.; Lim, D., Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature* **1960**, *185* (4706), 117-118.
8. Ju, X.-J.; Xie, R.; Yang, L.; Chu, L.-Y., Biodegradable 'intelligent' materials in response to physical stimuli for biomedical applications. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2009**, *19* (4), 493-507.
9. Korsmeyer, R. W.; Peppas, N. A., Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *Journal of Membrane Science* **1981**, *9* (3), 211-227.
10. Gander, B.; Gurny, R.; Doelker, E.; Peppas, N. A., Crosslinked poly(alkylene oxides) for the preparation of controlled release micromatrices. *Journal of Controlled Release* **1988**, *5* (3), 271-283.
11. Hassan, C. M.; Stewart, J. E.; Peppas, N. A., Diffusional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels: Applications to protein controlled release from multilaminar devices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, *49* (2), 161-165.
12. Peppas, N. A.; Mongia, N. K., Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1997**, *43* (1), 51-58.
13. Grant, C.; Twigg, P.; Egan, A.; Moody, A.; Smith, A.; Eagland, D.; Crowther, N.; Britland, S., Poly(vinyl alcohol) Hydrogel as a Biocompatible Viscoelastic Mimetic for Articular Cartilage. *Biotechnology Progress* **2006**, *22* (5), 1400-1406.
14. Takemoto, S.; Morimoto, N.; Kimura, Y.; Taira, T.; Kitagawa, T.; Tomihata, K.; Tabata, Y.; Suzuki, S., Preparation of Collagen/Gelatin Sponge Scaffold for Sustained Release of bFGF. *Tissue Engineering Part A* **2008**, *14* (10), 1629-1638.
15. Guiseppi-Elie, A., Electroconductive hydrogels: Synthesis, characterization and biomedical applications. *Biomaterials* **2010**, *31* (10), 2701-2716.
16. Sagle, A. C.; Ju, H.; Freeman, B. D.; Sharma, M. M., PEG-based hydrogel membrane coatings. *Polymer* **2009**, *50* (3), 756-766.
17. Kazanskii, K.; Dubrovskii, S., Chemistry and physics of "agricultural" hydrogels. *Advances in Polymer Science* **1992**, 97-133.

18. Han, X.; Chen, S.; Hu, X., Controlled-release fertilizer encapsulated by starch/polyvinyl alcohol coating. *Desalination* **2009**, *240* (1-3), 21-26.
19. Sousa, A. S.; Guimarães, A. P.; Gonçalves, C. V.; Silva, I. J.; Cavalcante, C. L.; Azevedo, D. C. S., Purification and Characterization of Microbial Hyaluronic Acid by Solvent Precipitation and Size-Exclusion Chromatography. *Separation Science and Technology* **2009**, *44* (4), 906 - 923.
20. Cheuk-Wai, K.; Erin, A. S. D.; Annelise, E. B., A novel thermogelling matrix for microchannel DNA sequencing based on poly-N-alkoxyalkylacrylamide copolymers. *Electrophoresis* **2003**, *24* (24), 4161-9.
21. Hassan, C.; Peppas, N., Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. *Advances in Polymer Science* **2000**, *153*, 37-65.
22. Sanli, O.; Solak, E. K., Controlled Release of Naproxen from Sodium Alginate and Poly(vinyl alcohol)/Sodium Alginate Blend Beads Crosslinked with Glutaraldehyde. *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *112* (4), 2057-2065.
23. Christova, D.; Ivanova, S.; Ivanova, G., Water-soluble temperature-responsive poly(vinyl alcohol-co-vinyl acetal)s. *Polymer Bulletin* **2003**, *50* (5), 367-372.
24. Patachia, S. V., A. J. M.; Papancea, A.; Lobo, V. M. M., Poly(vinyl alcohol)[PVA]-based polymer membranes: synthesis and applications. 2007; pp pp 103 - 166.
25. Giammona, G.; Pitarresi, G.; Cavallaro, G.; Buscemi, S.; Saiano, F., New biodegradable hydrogels based on a photocrosslinkable modified polyaspartamide: synthesis and characterization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **1999**, *1428* (1), 29-38.
26. Stauffer, S. R.; Peppast, N. A., Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing. *Polymer* **1992**, *33* (18), 3932-3936.
27. Peppas, N. A.; Hilt, J. Z.; Khademhosseini, A.; Langer, R., Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular Principles to Bionanotechnology. *Advanced Materials* **2006**, *18* (11), 1345-1360.
28. Peppas, N. A., Turbidimetric studies of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions. *Die Makromolekulare Chemie* **1975**, *176* (11), 3433-3440.
29. Mansur, H. S.; Oréfice, R. L.; Mansur, A. A. P., Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. *Polymer* **2004**, *45* (21), 7193-7202.
30. Bajpai, A.; Saini, R., Preparation and characterization of novel biocompatible cryogels of poly (vinyl alcohol) and egg-albumin and their water sorption study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2006**, *17* (1), 49-61.
31. Brazel, C. S.; Peppas, N. A., Modeling of drug release from Swellable polymers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, *49* (1), 47-58.
32. BRAZEL; #160; S., C.; PEPPAS; A., N., *Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers*. Elsevier: Kidlington, ROYAUME-UNI, 1999; Vol. 40.
33. Crank, J., *The mathematics of diffusion / by J. Crank*. Clarendon Press: Oxford [England] :, 1975.
34. Amsden, B., Solute Diffusion within Hydrogels. Mechanisms and Models. *Macromolecules* **1998**, *31* (23), 8382-8395.

35. Behl, C. R.; Pimplaskar, H. K.; Sileno, A. P.; deMeireles, J.; Romeo, V. D., Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1998**, *29* (1-2), 89-116.
36. Yildiz, D., Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicol* **2004**, *43* (6), 619-632.
37. Hohmann, M.; Künzel, W., Etilefrine and amezinium reduce uterine blood flow of pregnant guinea pigs. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **1989**, *30* (2), 173-181.
38. Bleul, U.; Bircher, B.; Jud, R. S.; Kutter, A. P. N., Respiratory and cardiovascular effects of doxapram and theophylline for the treatment of asphyxia in neonatal calves. *Theriogenology* **2010**, *73* (5), 612-619.
39. Aronson, J. K., Ephedra, ephedrine, and pseudoephedrine. In *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, Editor: , J. K. A., Ed. Elsevier: Amsterdam, 2006; pp 1221-1227.
40. Vansal, S. S.; Feller, D. R., Direct effects of ephedrine isomers on human [beta]-adrenergic receptor subtypes. *Biochemical Pharmacology* **1999**, *58* (5), 807-810.
41. Thevis, M.; Sigmund, G.; Geyer, H.; Schänzer, W., Stimulants and Doping in Sport. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* **2010**, *39* (1), 89-105.
42. Bidlack, W. R., Tyler's Honest Herbal: A Sensible Guide to the Use of Herbs and Related Remedies. *J Am Coll Nutr* **2001**, *20* (3), 266-267.
43. Shekelle, P. G.; Hardy, M. L.; Morton, S. C.; Maglione, M.; Mojica, W. A.; Suttorp, M. J.; Rhodes, S. L.; Jungvig, L.; Gagne, J., Efficacy and Safety of Ephedra and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance: A Meta-analysis. *JAMA* **2003**, *289* (12), 1537-1545.
44. HALLER; #160; A., C.; JACOB; III, P.; BENOWITZ; L., N., *Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use*. Nature Publishing Group: Basingstoke, ROYAUME-UNI, 2002; Vol. 71.
45. Chen, W.-L.; Tsai, T.-H.; Yang, C. C. H.; Kuo, T. B. J., Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *Journal of Ethnopharmacology In Press, Corrected Proof*.
46. Thyagarajan, B. S., Principles of Medicinal Chemistry, Fourth Edition (Foye, William O.; Lemke, Thomas L.; Williams, David A.). *Journal of Chemical Education* **1996**, *73* (5), A110-null.
47. Masaro, L.; Zhu, X. X., Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids. *Progress in Polymer Science* **1999**, *24* (5), 731-775.
48. Peppas, N. A.; Sahlin, J. J., A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics* **1989**, *57* (2), 169-172.
49. 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* **1987**, *5* (1), 37-42.
50. Kim, S. W.; Bae, Y. H.; Okano, T., Hydrogels: Swelling, Drug Loading, and Release. *Pharmaceutical Research* **1992**, *9* (3), 283-290.

51. Brazel, C. S.; Peppas, N. A., Dimensionless analysis of swelling of hydrophilic glassy polymers with subsequent drug release from relaxing structures. *Biomaterials* **1999**, *20* (8), 721-732.
52. Reis, A. V.; Guilherme, M. R.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C., Mathematical model for the prediction of the overall profile of in vitro solute release from polymer networks. *Journal of Colloid and Interface Science* **2007**, *310* (1), 128-135.
53. Peppas, N. A.; Reinhart, C. T., Solute diffusion in swollen membranes. Part I. A new theory. *Journal of Membrane Science* **1983**, *15* (3), 275-287.
54. Cukier, R. I., Diffusion of Brownian spheres in semidilute polymer solutions. *Macromolecules* **1984**, *17*, 252.
55. Yasuda, H. L., C. E.; Ikenberry, L. D., Permeability of solutes through hydrated polymer membranes. Part I. Diffusion of sodium chloride. *Makromolekulare Chemie* **1968**, *118*, 19.
56. Papanca, A.; Valente, A. J. M.; Patachia, S.; Miguel, M. G.; Lindman, B., PVA-DNA Cryogel Membranes: Characterization, Swelling, and Transport Studies. *Langmuir* **2007**, *24* (1), 273-279.
57. Papanca, A.; Valente, A. J. M.; Patachia, S., Diffusion and sorption studies of dyes through PVA cryogel membranes. *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, *115* (3), 1445-1453.
58. Barakat, N. S.; Elbagory, I. M.; Almurshedi, A. S., Controlled-release carbamazepine matrix granules and tablets comprising lipophilic and hydrophilic components. *Drug Delivery* **2009**, *16* (1), 57 - 65.
59. Osterhoudt, H. W., Transport properties of hydrophilic polymer membranes. Influence of volume fraction polymer and tortuosity on permeability. *The Journal of Physical Chemistry* **1974**, *78* (4), 408-411.
60. Hallas, J.; Bjerrum, L.; Stovring, H.; Andersen, M., Use of a Prescribed Ephedrine/Caffeine Combination and the Risk of Serious Cardiovascular Events: A Registry-based Case-Crossover Study. *Am. J. Epidemiol.* **2008**, kwn191.
61. Valente, A. J. M.; Ribeiro, A. C. F.; Marques, J. M. C.; Abreu, P. E.; Lobo, V. M. M.; Kataký, R., Transport Properties of Aqueous Solutions of (1R,2S)-(-)- and (1S,2R)-(+)-Ephedrine Hydrochloride at Different Temperatures. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2009**, *55* (3), 1145-1152.
62. Suh, H.; Jun, H. W., Physicochemical and release studies of naproxen in poloxamer gels. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *129* (1-2), 13-20.
63. Iordanskii, A. L.; et al., Diffusion of Electrolytes in Polymers. *Russian Chemical Reviews* **1979**, *48* (8), 781.
64. Hernández, R.; Sarafian, A.; López, D.; Mijangos, C., Viscoelastic properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels and ferrogels obtained through freezing-thawing cycles. *Polymer* **2004**, *45* (16), 5543-5549.
65. Hennink, W. E.; van Nostrum, C. F., Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, *54* (1), 13-36.
66. Patachia, S.; Valente, A. J. M.; Baciú, C., Effect of non-associated electrolyte solutions on the behaviour of poly(vinyl alcohol)-based hydrogels. *European Polymer Journal* **2007**, *43* (2), 460-467.
67. Song Li, W. C. P., Cyclodextrins and their applications in analytical chemistry. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (6), 1457-1470.

68. K. Uekama, F. H. a. T. I., Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045
69. Liao, A.-S.; Liu, J.-T.; Lin, L.-C.; Chiu, Y.-C.; Shu, Y.-R.; Tsai, C.-C.; Lin, C.-H., Optimization of a simple method for the chiral separation of methamphetamine and related compounds in clandestine tablets and urine samples by [beta]-cyclodextrine modified capillary electrophoresis: a complementary method to GC-MS. *Forensic Science International* **2003**, *134* (1), 17-24.
70. Provencher, K. A.; Wenzel, T. J., Carboxymethylated cyclodextrins and their paramagnetic lanthanide complexes as water-soluble chiral NMR solvating agents. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1797-1803.
71. Pereira, D. Estudo da interação de Efedrina com β -ciclodextrina por Condutimetria e RMN. Relatório de Estágio, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2008.
72. Clausen, A. E.; Bernkop-Schnürch, A., Direct compressible polymethacrylic acid-starch compositions for site-specific drug delivery. *Journal of Controlled Release* **2001**, *75* (1-2), 93-102.
73. Goto, T.; Tanida, N.; Yoshinaga, T.; Sato, S.; Ball, D. J.; Wilding, I. R.; Kobayashi, E.; Fujimura, A., Pharmaceutical design of a novel colon-targeted delivery system using two-layer-coated tablets of three different pharmaceutical formulations, supported by clinical evidence in humans. *Journal of Controlled Release* **2004**, *97* (1), 31-42.
74. Gupta, P.; Vermani, K.; Garg, S., Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today* **2002**, *7* (10), 569-579.
75. Valente, A. J. M.; Polishchuk, A. Y.; Burrows, H. D.; Miguel, M. G.; Lobo, V. M. M., Sorption/diffusion behaviour of anionic surfactants in polyacrylamide hydrogels: from experiment to modelling. *European Polymer Journal* **2003**, *39* (9), 1855-1865.
76. Valente, A. J. M.; Burrows, H. D.; Miguel, M. G.; Lobo, V. M. M., Diffusion coefficients of sodium dodecyl sulfate in water swollen cross-linked polyacrylamide membranes. *European Polymer Journal* **2002**, *38* (11), 2187-2196.

Anexos

Anexos:

Tabela 2: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina, e valores do Q para diferentes concentrações de PVA na formulação do hidrogel.

[PVA] %	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	Q
10	20.2 (± 0.4)	9.1 (± 0.5)	11.8 (± 0.5)
12	34.3 (± 0.6)	9.0 (± 0.5)	10.6 (± 0.1)
14	43.8 (± 0.9)	8.5 (± 0.4)	9.5 (± 0.2)
16	18.4 (± 0.4)	8.1 (± 0.5)	8.9 (± 0.1)
18	23.1 (± 0.5)	6.9 (± 0.4)	7.1 (± 0.1)

Tabela 3: Valores para o modelo livre e hidrodinâmico.

[PVA] %	$\ln(k_r)$	$\varphi^{0.75}$	$\varphi/(1-\varphi)$
10	-7.00 (± 0.06)	0.141	0.079
12	-6.99 (± 0.05)	0.153	0.089
14	-7.23 (± 0.05)	0.166	0.101
16	-7.11 (± 0.06)	0.175	0.108
18	-7.21 (± 0.06)	0.208	0.14

Tabela 4: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina em diferentes volumes de água.

Volume (ml)	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	Q
20	10.2 (± 0.2)	7.5 (± 0.4)	8.8 (± 0.1)
40	15.4 (± 0.4)	8.1 (± 0.5)	9.3 (± 0.2)
60	40.7 (± 0.9)	8.6 (± 0.5)	9.5 (± 0.2)

Tabela 5: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina para diferentes concentrações de (+)-efedrina incorporada nos hidrogéis.

[Efedrina] %	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$
1	47.8 (± 0.9)	7.2 (± 0.4)
2	31.4 (± 0.7)	7.6 (± 0.5)
3	45.8 (± 1.0)	7.5 (± 0.5)
4	36.8 (± 0.9)	7.4 (± 0.5)
5	43.6 (± 1.0)	7.0 (± 0.4)

Tabela 6: Valores de α , e k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina, para diferentes temperaturas.

T/°C (+) efedrida	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	1/T	Ln(k_r)
20	21.6 (± 0.6)	6.1 (± 0.5)	0.0034	-7.39 (± 0.08)
25	43.7 (± 0.9)	7.2 (± 0.4)	0.0034	-7.23 (± 0.06)
30	42.1 (± 1.0)	8.4 (± 0.5)	0.0033	-7.14 (± 0.06)
37	32.20 (± 0.6)	10.3 (± 0.6)	0.0032	-6.88 (± 0.06)

Tabela 7: Valores de α e k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (-)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(-)efedrina, para diferentes temperaturas.

T/°C (-) efedrida	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	1/T	Ln(k_r)
20	31. (± 0.9)	5.17 (± 0.5)	0.0034	-7.57 (± 0.09)
25	25.5 (± 0.7)	5.9 (± 0.4)	0.0034	-7.43 (± 0.07)
30	32.8 (± 0.9)	6.7 (± 0.5)	0.0033	-7.30 (± 0.07)
37	22.9 (± 0.5)	8.5 (± 0.6)	0.0032	-7.07 (± 0.07)

Tabela 8: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina para espessuras dos hidrogéis.

Espessura (m)	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$
0.007	2.9 (± 0.1)	3.4 (± 0.3)
0.0053	21.3 (± 0.9)	3.8 (± 0.4)
0.003	45.8 (± 1.0)	7.5 (± 0.5)
0.0012	223.2 (± 2.9)	17.3 (± 0.9)

Tabela 9: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina, e valores do Q para o solvente contendo NaCl.

NaCl	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	Q
10 mM	14.8 (± 0.4)	6.0 (± 0.5)	8.8 (± 0.2)
20 mM	49 (± 1)	5.9 (± 0.4)	9.1 (± 0.3)
50 mM	10.5 (± 0.4)	5.2 (± 0.4)	9.0 (± 0.1)

Tabela 10: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina, e valores do Q para o solvente contendo $CaCl_2$.

$CaCl_2$	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	Q
10 mM	23.8 (± 0.8)	5.9 (± 0.5)	8.4 (± 0.1)
20 mM	10.9 (± 0.3)	6.3 (± 0.4)	8.4 (± 0.5)
50 mM	12.5 (± 0.4)	5.1 (± 0.3)	8.5 (± 0.1)

Tabela 11: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina, e valores do Q para o solvente contendo β -CD.

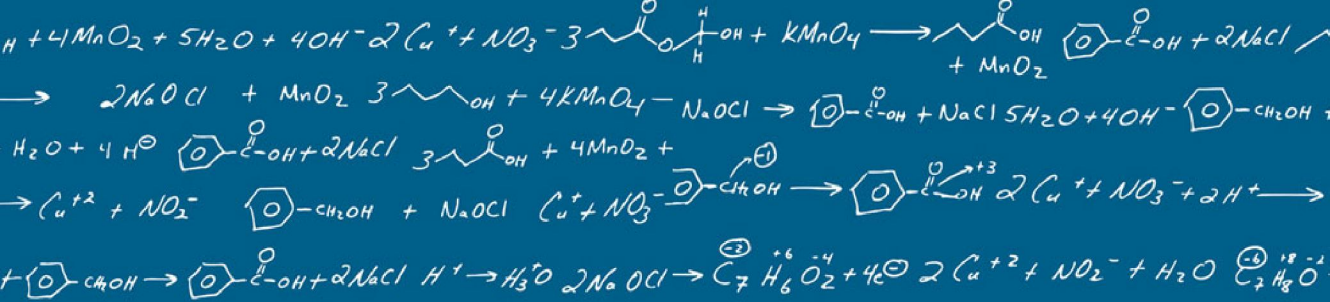
β -CD	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$
0.0 (mM)	43.8 (± 0.9)	8.5 (± 0.4)
0.5 (mM)	77.9 (± 1.6)	8.6 (± 0.5)
1.0 (mM)	11.0 (± 0.3)	6.0 (± 0.4)
2.0 (mM)	11.2 (± 0.3)	6.8 (± 0.5)

Tabela 12: Valores de α , e de k_r obtidos pelo ajuste da cinética de 1ª ordem à libertação da (+)-efedrina a partir de hidrogéis de PVA-(+)efedrina.

pH	α	$k_r(\times 10^{-4}) (s^{-1})$	Q	$\ln(k_r)$	$\varphi/(1-\varphi)$
2	10.8 (± 0.3)	5.9 (± 0.4)	8.0 (± 0.3)	-7.4 (± 0.3)	0.122
5	30.7 (± 0.7)	7.9 (± 0.5)	9.0 (± 0.1)	-7.1 (± 0.1)	0.107
5.8	51.0 (± 0.9)	7.8 (± 0.4)	9.1 (± 0.2)	-7.2 (± 0.2)	0.106
6.85	43.8 (± 0.9)	7.3 (± 0.4)	9.5 (± 0.2)	-7.1 (± 0.2)	0.101

Tabela 13: Valores da isotérmica de sorção.

c (M)	C_p (M)
0.001	0.00171 (± 0.001)
0.002	0.00277 (± 0.001)
0.005	0.00625 (± 0.001)
0.008	0.00989 (± 0.003)
0.010	0.01051 (± 0.001)
0.012	0.01418 (± 0.002)
0.016	0.01667 (± 0.002)
0.023	0.02171 (± 0.003)



UNIVERSIDADE DE COIMBRA