



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
Departamento de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



**A UTILIZAÇÃO DAS ANÁLISES MECÂNICAS E REOLÓGICAS NO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS BIOADESIVOS
TERMORRESPONSIVOS**

SABRINA BARBOSA DE SOUZA FERREIRA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi

MARINGÁ, 2015

SABRINA BARBOSA DE SOUZA FERREIRA

**A UTILIZAÇÃO DAS ANÁLISES MECÂNICAS E REOLÓGICAS NO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS BIOADESIVOS
TERMORRESPONSIVOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi

MARINGÁ, 2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE PESQUISA OU ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

F383u Ferreira, Sabrina Barbosa de Souza
A utilização das análises mecânicas e reológicas no desenvolvimento de sistemas bioadesivos termorresponsivos / Sabrina Barbosa de Souza Ferreira. -- Maringá, 2015.
114 f. : il. color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Luciano Bruschi.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Prontos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos, 2015.

1. Sistemas bioadesivos - Análise mecânica. 2. Blendas poliméricas - Análise mecânica. 3. Sistemas de liberação 0 Análise mecânica. 4. Reologia - Análise. 5. Bioadesão - Sistema. I. Bruschi, Marcos Luciano, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.

CDD 21.ed. 615.4

Zss-2030

Sabrina Barbosa de Souza Ferreira

A utilização das análises mecânicas e reológicas no desenvolvimento de sistemas bioadesivos termorresponsivos

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 20 /02/ 2015

BANCA EXAMINADORA

Prof.º Dr.: **Marcos Luciano Bruschi**

Instituição: Departamento de Farmácia-Universidade Estadual de Maringá

Prof.º Dra.: **Raquel Guttierres Gomes**

Instituição: Departamento de Engenharia de Alimentos-Universidade Estadual de Maringá

Prof.º Dr.: **Oswaldo de Freitas**

Instituição: Departamento de Ciências Farmacêuticas-Universidade de São Paulo

Dedico este trabalho aos meus pais pelo incentivo aos estudos,
carinho e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antônio e Sonia pelo apoio, carinho e incentivo aos estudos.

A minha irmã Silvia pelo amor, carinho, amizade, sinceridade e pelos conselhos.

À minha família (tia Cida, tio Anísio, Paula) pelo apoio e carinho.

Ao meu orientador professor Dr. Marcos Luciano Bruschi meus sinceros agradecimentos pela orientação, incentivo, sabedoria, confiança e amizade.

As minhas grandes e eternas amigas Luana, Anna Julia, Ana Carolina, Anna Carolina, Daniela, Marília e Sara pelo apoio incondicional.

As minhas amigas e vizinhas do K80, Bruna, Cristina, Carolina, Priscila e Jaqueline pelo apoio, carinho e amizade.

As minhas amigas que permaneceram mesmo após a faculdade Luciana, Ana Carolina, Natália e Zilvani pela eterna amizade, carinho e apoio!

Aos meus amigos do LABSLIF que me ajudaram muito, Mariana, Fernanda, Lizziane, Hélen, Lucas, Raphaela, Mônica e as alunas de iniciação científica.

À Pró-Reitoria de Pós-Graduação (PPG) e ao Departamento de Farmácia (DFA) da Universidade Estadual de Maringá (UEM) pela dedicação e apoio.

À Universidade Estadual de Maringá (UEM), CAPES, CNPq e FINEP pelo suporte financeiro.

“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a
amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria.
Armazena suavidade para o amanhã.”

Leonardo da Vinci

RESUMO

FERREIRA, SBS 2015. A utilização das análises mecânicas e reológicas no desenvolvimento de sistemas bioadesivos termorresponsivos. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, 114f.

A obtenção de sistemas poliméricos binários, ou blendas, contendo polímeros bioadesivos e termorresponsivos possibilita o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. A caracterização destas blendas poliméricas é uma etapa importante por permitir prever e entender o comportamento *in vivo* destes sistemas. A obtenção das propriedades físicas de sistemas semissólidos tem sido realizada por uma variedade de técnicas, nas quais se destaca a reologia de fluxo contínuo, a reologia oscilatória, bem como as análises mecânicas (por exemplo, análise de perfil de textura, *softness*, mucoadesão). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a importância e as informações obtidas pelas análises reológicas e mecânicas na caracterização de sistemas bioadesivos termorresponsivos. Assim, foram desenvolvidas e caracterizadas blendas poliméricas, contendo diversas proporções de poloxamer 407 e Carbopol 971P[®] ou Carbopol 974P[®] ou policarbofil. Estes sistemas foram avaliados quanto às análises de perfil de textura, mucoadesão e determinação de *softness* e os valores obtidos foram maiores para as blendas contendo 20% (p/p) de poloxamer 407. Além disso, foram realizadas análises reológicas de cisalhamento contínuo e oscilatório, rampa de temperatura para os sistemas poliméricos compostos por poloxamer 407 e Carbopol 971P[®]. Estas análises evidenciaram o comportamento plástico com diversos graus de tixotropia e valores de cedência, bem como comportamento viscoelástico. E as temperaturas de gelificação das preparações variaram entre 27,17 a 41,09 °C. Observou-se ainda que baixas concentrações do carbômero foram suficientes para que houvesse parâmetro de interação positivo, enquanto que os maiores valores foram obtidos nas blendas com maior concentração de poloxamer 407. Deste modo, os sistemas poliméricos binários compostos por poloxamer 407 e Carbopol 971P[®], Carbopol 974P[®] ou policarbofil foram desenvolvidos e caracterizados por meio das análises reológicas e mecânicas.

Palavras chave: análise mecânica, blendas poliméricas, sistemas de liberação, reologia, bioadesão.

ABSTRACT

FERREIRA, SBS 2015. The application of mechanical and rheological techniques on characterization of bioadhesive termoresponsive systems. Master degree, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Maringá, 114s.

The development of binary polymeric systems, or polymeric blends, containing bioadhesive and termorresponsable polymers provides new drug delivery systems. The characterization of these polymeric blends is an important phase that enables and understands the *in vivo* behavior of termorresponsable bioadhesive polymeric systems. The physical properties achievement of semisolid systems has been performed by a range of techniques, such as continuous shear reometry, oscillatory reometry and mechanical analysis (for example, texture profile analysis, *softness*, mucoadhesion). The aim of this study was to assess the significance and the information provided by rheological and mechanical analysis in the characterization of termorresponsable bioadhesive polymeric systems. Therefore, some ratio of polymeric blends was developed and characterized, composed by poloxamer 407 and Carbopol 971P[®] or Carbopol 974P[®] or polycarbophil. The polymeric systems were evaluated by texture profile analysis, mucoadhesion and determination of *softness* and the results were greater in preparations containing 20% (w/w) poloxamer 407. Besides, the continuous shear rheometry and oscillatory rheometry were performed, in addition to determining the gelation temperature in polymeric systems containing poloxamer 407 and Carbopol 971P[®]. Through these analyzes it was possible to verify the plastic flow with various degrees of thixotropy and yield value, besides the viscoelastic behavior. And the gelling temperatures of preparations ranged from 27.17 to 41.09 °C. It was also found that low carbomer concentration were enough to provide positive interaction parameter, however the highest values were obtained in the polimeric blends with higher concentration of poloxamer 407. Thus, the mechanical and rheological information could determine the interaction between the polymers belonging to the systems and to simulate the *in vivo* behavior of preparations.

Key words: mechanical analyzes, polymeric blends, drug delivery systems, rheology, bioadhesion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema de segmento molecular do polímero de ácido acrílico reticulado.....	26
Figura 2.	Esquema de segmento molecular do polímero policarbofil.....	28
Figura 3.	Esquema referente comportamento da solução de poloxamer frente ao aumento da temperatura.....	35
Figura 4.	Analisador de textura TA-XTplus (a) e curva típica de análise do perfil de textura (TPA): (C) dureza, (A1) compressibilidade, (A3) adesividade, (A2/A1) coesividade e (D) elasticidade (b).....	43
Figura 5.	Esquema do teste <i>in vitro</i> de mucoadesão (a) e gráfico típico do tempo <i>versus</i> força necessária para remoção do disco de mucina a partir da formulação (b).....	44
Figura 6.	Esquema da determinação de <i>Softness</i> (a) e gráfico típico de tempo <i>versus</i> força máxima necessária para a prova penetrar uma profundidade de 10 mm (b).....	45
Figura 7.	Dureza dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	56
Figura 8.	Compressibilidade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	57
Figura 9.	Adesividade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	58
Figura 10.	Elasticidade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	60
Figura 11.	Coesividade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	62
Figura 12.	Reogramas de fluxo das formulações monopoliméricas contendo 0,10% (—), 0,15% (○), 0,20% (Δ), 0,25% (◇) e 0,50% (□) de Carbopol 971P [®] . O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de,	

	no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	70
Figura 13.	Reogramas de fluxo das formulações monopoliméricas contendo 15% (—), 20% (○) de poloxamer 407. O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	71
Figura 14.	Reogramas de fluxo das formulações poliméricas binárias contendo 15% de poloxamer 407 e 0,10% (—), 0,15% (○), 0,20% (Δ), 0,25% (◇) e 0,50% (□) de Carbopol 971P [®] . O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%	73
Figura 15.	Reogramas de fluxo das formulações poliméricas binárias contendo 20% de poloxamer 407 e 0,10% (—), 0,15% (○), 0,20% (Δ), 0,25% (◇) e 0,50% (□) de Carbopol 971P [®] . O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	74
Figura 16.	Módulo elástico (G') e módulo viscoso (G'') em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo Carbopol 971P [®] (C971P) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.....	81
Figura 17.	Viscosidade dinâmica (η') e tangente de perda (tan δ) em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo Carbopol 971P [®] (C971P) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	82
Figura 18.	Módulo elástico (G') e módulo viscoso (G'') em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo poloxamer 407 (P407) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.....	84
Figura 19.	Viscosidade dinâmica (η') e tangente de perda (tan δ) em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo poloxamer 407 (P407) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	85
Figura 20.	Módulo elástico (G') em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) 15 e 20% (p/p) com as diferentes concentrações de Carbopol 971P [®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.....	86
Figura 21.	Módulo viscoso (G'') em função da frequência para as formulações poliméricas binárias	

	contendo poloxamer 407 (P407) 15 e 20% (p/p) com as diferentes concentrações de Carbopol 971P [®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.....	87
Figura 22.	Viscosidade dinâmica (η') em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 15 e 20% (p/p) e as diferentes concentrações de Carbopol 971P [®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	88
Figura 23.	Tangente de perda ($\tan \delta$) em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 15 e 20% (p/p) e as diferentes concentrações de Carbopol 971P [®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	89
Figura 24.	Módulo elástico G' em função da frequência oscilatória de 1,0 Hz das blendas poliméricas contendo P407 – C971P (% , p/p). Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.....	95

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Características das dispersões aquosas 0,5% (p/p) dos carbômeros 934P, C971P e C974P, sob temperatura de 25 °C	27
Quadro 2.	Estrutura química dos polímeros utilizados na preparação das formulações.....	30
Quadro 3.	Formula estrutural de polímeros termorresponsivos	33
Quadro 4.	Características físico-químicas de alguns copolímeros Pluronic® (Poloxamer) ...	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Densidade relativa dos sistemas monopoliméricos de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P), Carbopol 974P [®] (C974P) e policarbofil (PCB) e dos sistemas poliméricos binários de P407 e C971P ou C974P ou PCB	51
Tabela 2-	Temperatura de transição sol/gel ($T_{sol/gel}$) obtida para os sistemas monopoliméricos de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P), Carbopol 974P [®] (C974P) e policarbofil (PCB) e dos sistemas poliméricos binários de P407 e C971P ou C974P ou PCB	53
Tabela 3-	Força mucoadesiva das formulações monopoliméricas contendo Carbopol 971P [®] (C971P), Carbopol 974P [®] (C974P) e policarbofil (PCB) e das formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e C971P ou C974P ou PCB.....	63
Tabela 4-	Determinação de <i>softness</i> (suavidade) das formulações monopoliméricas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P), Carbopol 974P [®] (C974P) e policarbofil (PCB) e das formulações poliméricas binárias de P407 e C971P ou C974P ou PCB.....	66
Tabela 5-	Valores obtidos para o índice de consistência (<i>k</i>) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P) e suas formulações poliméricas binárias.....	75
Tabela 6-	Valores obtidos para o índice de comportamento de fluxo (<i>n</i>) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P) e suas formulações poliméricas binárias.....	76
Tabela 7-	Valores obtidos para valor de cedência (valor de rendimento) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P) e suas formulações poliméricas binárias.....	78
Tabela 8-	Valores obtidos de área de tixotropia e coeficiente de tixotropia (K_t) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P [®] (C971P) e suas formulações poliméricas binárias.....	79
Tabela 9-	Valores observados e calculados para o módulo elástico (G') das formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e Carbopol 971P [®] (C971P)...	92
Tabela 10-	Temperatura de transição sol/gel ($T_{sol/gel}$) obtida para as formulações monopoliméricas contendo Poloxamer 407 (P407) e formulações poliméricas binárias contendo P407 e Carbopol 971P [®] (C971P)	94

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
C934P	Carbopol 934P [®]
C971P	Carbopol 971P [®]
C974P	Carbopol 974P [®]
OE	Blocos de óxido de etileno
P407	Poloxamer 407
PCB	Policarbofil
pH	Potencial hidrogeniônico
PO	Blocos de óxido de propileno
RVL	Região viscoelástica linear
TPA	Análise de perfil de textura

LISTA DE SIGLAS

°C	Grau Celsius
d	Número de diferenças
g	Gramas
G'	Módulo elástico ou de estocagem
G' mix	Módulo elástico da mistura
G''	Módulo viscoso ou de perda
Hz	Hertz
K	Índice de consistência
K _t	Coefficiente de tixotropia
log	Logaritmo
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mm	Milímetro
N	Newton
n	Índice de fluxo
R	Coefficiente de relação
RPM	Rotações por minuto
s	Segundos
tan δ	Tangente de perda
T _{sol/gel}	Temperatura de transição sol/gel
γ	Gradiente de cisalhamento
ΔG'	Diferença do módulo elástico
Δτ _i	Diferença de tensão entre a curva de ida e a curva de volta
η'	Viscosidade dinâmica
η _p	Viscosidade plástica de Casson
τ	Tensão de cisalhamento
τ' _i	Tensão de cisalhamento da curva de ida
τ'' _i	Tensão de cisalhamento da curva de volta
τ ₀	Valor de rendimento (valor de cedência)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 BIOADESÃO	19
1.1.1 Teorias de adesão	20
1.1.1.1 Teoria eletrônica	21
1.1.1.2 Teoria da molhabilidade	21
1.1.1.3 Teoria da adsorção	21
1.1.1.4 Teoria da fratura	22
1.1.1.5 Teoria da difusão	22
1.1.1.6 Teoria mecânica	23
1.1.2 Polímeros bioadesivos	23
1.1.2.1 Carbômeros	25
1.1.2.2 Policarbofil	28
1.2. HIDROGÉIS	29
1.2.1 Hidrogéis pH responsivos.....	31
1.2.2 Hidrogéis termorresponsivos	32
1.2.2.1 Poloxamer	34
1.3 SISTEMAS POLIMÉRICOS BINÁRIOS	36
1.4. CARACTERIZAÇÃO MECÂNICA E REOLÓGICA DE BLENDA POLIMÉRICAS.....	37
2. OBJETIVOS	38
2.1 OBJETIVO GERAL.....	39
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3. MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1. MATERIAL.....	41
3.1.1 Reagentes, solventes, soluções e matérias-primas	41
3.1.2 Equipamentos e acessórios	41
3.2 MÉTODOS	41
3.2.1 Preparação das formulações monopoliméricas	41
3.2.2 Preparação dos sistemas poliméricos binários	41
3.2.3 Determinação da densidade relativa	42
3.2.4 Avaliação mecânica da temperatura de gelificação.....	42
3.2.5 Análise do perfil de textura.....	42
3.2.6 Avaliação <i>in vitro</i> da força mucoadesiva.....	43
3.2.7 Determinação de <i>Softness</i> (suavidade).....	44
3.2.8 Análise reológica de cisalhamento contínuo.....	45

3.2.9	Análise reológica oscilatória.....	46
3.2.10	Cálculo do parâmetro de interação.....	46
3.2.11	Determinação da temperatura de gelificação.....	47
3.2.12	Análise estatística.....	47
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
4.1	Desenvolvimento e caracterização dos sistemas bioadesivos termorresponsivos.....	50
4.1.1.	Análises mecânicas no desenvolvimento e caracterização de sistemas bioadesivos termorresponsivos.....	50
4.1.1.1	Determinação da densidade relativa.....	51
4.1.1.2	Avaliação mecânica da temperatura de gelificação.....	52
4.1.1.3	Análise de perfil de textura.....	54
4.1.1.4	Avaliação <i>in vitro</i> da força mucoadesiva.....	63
4.1.1.5	Determinação de <i>softness</i> (suavidade)	65
4.1.2	Análises reológicas no desenvolvimento e caracterização de sistemas bioadesivos termorresponsivos.....	67
4.1.2.1	Análise reológica de cisalhamento contínuo.....	68
4.1.2.2	Análise reológica oscilatória.....	80
4.1.2.3	Cálculo do parâmetro de interação.....	91
4.1.2.4	Determinação reológica da temperatura de gelificação.....	93
5.	CONCLUSÕES.....	97
	REFERÊNCIAS.....	99
	APÊNDICES.....	108

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, uma grande atenção tem sido dada ao desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos (controlada e/ou prolongada). Esses sistemas promovem a liberação uniforme, diminuem o número e a frequência de doses necessárias para obter-se o efeito desejado, assim como elevam a eficácia terapêutica e, ao mesmo tempo, diminuem os efeitos colaterais e aumenta a adesão do paciente à terapia (COLLET, MORETON, 2005; PEREIRA, 2011; NHO, PARK, LIM, 2014).

Para que o efeito prolongado e/ou controlado seja obtido, faz-se necessário o uso de formulações que contenham “barreiras” químicas ou físicas como os sistemas bioadesivos (WISE, 2000; COLLET, MORETON, 2005). Esses sistemas são preparações compostas por polímeros que podem apresentar a capacidade de se aderir a substratos biológicos e liberar o fármaco de forma modificada no sítio de ação. Quando a adesão ocorre na mucosa são denominados sistemas mucoadesivos. Desse modo, estas preparações podem ser administradas em diversas vias como na pele e nas mucosas do trato gastrointestinal, nasal, ocular, bucal, vaginal, retal, oral e periodontal (CHANG et al., 2002; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009; CARVALHO et al., 2010; SHAIKH et al., 2011).

O tempo de retenção da formulação no local de aplicação está relacionado à eficácia dos polímeros bioadesivos e a taxa e extensão de liberação, das características físico-químicas do fármaco e da forma farmacêutica (BRUSCHI et al., 2005; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; JONES et al., 2009; CARVALHO et al., 2010; PEREIRA, 2011; SHAIKH et al., 2011; NHO, PARK, LIM, 2014). Assim, essas propriedades dos sistemas bioadesivos para liberação de fármacos podem ser obtidas com a utilização de materiais bioadesivos, tais como carbômeros, policarbofil, dentre outros (PEREIRA, 2011).

Os carbômeros pertencem uma classe de polímeros sintéticos de alto peso molecular, formados por monômeros de ácido acrílico reticulados, que se diferenciam pelo grau de reticulação e pelas condições de fabricação em Carbopol 934P[®], 971P[®] e 974P[®] (ASSESSORIA TÉCNICA, 1998; BONACUCINA et al., 2004; HOSMANI et al., 2006; GUO, 2008; LUBRIZOL, 2013a). Policarbofil, por sua vez, é um homopolímero de ácido acrílico reticulado com divinil glicol, relatado por apresentar excelentes propriedades bioadesivas (KEREC et al., 2002).

Existem ainda, os polímeros responsivos ao ambiente que quando em dispersões aquosas podem responder a estímulos corpóreos, como temperatura ou pH e, desse modo, gelificam *in situ*, com conseqüente interesse na área de liberação de fármacos. Dentre esses, poloxamer 407 composto por blocos de óxido de etileno e óxido de propileno alternados, exhibe especial interesse (KABANOV, 2002; KWON, KIM, 2005; CARVALHO, 2010).

Nesse sentido, a associação de polímeros bioadesivos com polímeros termorresponsivos, conhecidas como blendas poliméricas, possibilita o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos com capacidade de contato superior, melhor

adesividade, tempo de residência prolongados e, conseqüentemente, absorção assegurada no sítio de aplicação selecionado e controle da liberação de fármacos (VALENTA, 2005; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; SHAIKH et al., 2011; PEREIRA, 2011).

A caracterização destas blendas poliméricas é considerada uma etapa importante no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, por permitir prever e entender *in vitro* o comportamento *in vivo* destes sistemas bioadesivos termorresponsivos. A caracterização físico-química de sistemas semissólidos tem sido realizada por uma variedade de técnicas, dentre elas a reologia de fluxo contínuo, a reologia oscilatória, bem como as análises mecânicas (JONES, WOOFSON, DJOKIC, 1996; CHANG et al., 2002; BRUSCHI, 2006).

1.1. BIOADESÃO

Materiais adesivos têm sido extensivamente utilizados ao longo da história humana, desde as primeiras pastas de origem animal, empregadas nas pinturas pré-históricas rupestres ao uso de colas epóxi de alta resistência, utilizadas na fabricação de aeronaves. Por outro lado, os processos de adesão desempenham um papel muito importante na natureza com várias implicações na saúde e podem ser definidos como a “fixação” de duas superfícies entre si. Quando esses ocorrem em um ambiente biológico, o fenômeno é designado “bioadesão”, mas se ocorrem em uma membrana mucosa, a denominação é “mucoadesão” (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009).

Nesse sentido, bioadesão consiste na habilidade de uma macromolécula sintética ou natural, aderir a um substrato biológico que pode ser uma superfície epitelial ou um tecido coberto por uma camada de muco. No último caso, o fenômeno refere-se geralmente a mucoadesão (JUNGINGER, THANOU, VORHOEF, 2001; HÄGERSTRÖM, 2003; SINKO, 2008; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; IVARSSON, WAHLGREN, 2012; REINEKE et al., 2013; CARVALHO et al., 2014).

No começo dos anos 80, o conceito de bioadesão começou a ser aplicado em sistemas de liberação de fármacos. Os sistemas bioadesivos baseiam-se na incorporação de moléculas adesivas em alguns tipos de formulações farmacêuticas destinados a ficar em contato íntimo com o sítio de ação (HÄGERSTRÖM, 2003; CARVALHO et al., 2010; BALOGLU et al., 2011; GUPTA et al., 2013). Dessa forma, tem-se a liberação do fármaco em uma região particular do organismo de modo prolongado e/ou controlado, possibilitando o aumento da biodisponibilidade, exercendo uma ação local ou sistêmica, o que leva a uma diminuição da frequência de administração e aumento da adesão terapêutica (JUNGINGER, THANOU, VORHOEF, 2001; HÄGERSTRÖM, 2003; SINKO, 2008; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; CARVALHO, 2010; PEREIRA, 2011; IVARSSON, WAHLGREN, 2012).

O uso potencial dos sistemas bioadesivos, como carreadores de fármaco, reside na capacidade de manter-se concentrações terapêuticamente efetivas no local de ação, sem o uso de uma concentração superior a necessária para exercer o efeito terapêutico no local desejado, diminuindo assim problemas de toxicidade e efeitos adversos. Ao mesmo tempo, ao exercer o efeito localmente, os bioadesivos previnem o efeito de primeira passagem hepático (BRUSCHI, 2006; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010; PEREIRA, 2011; JAIPAL et al., 2013; CARVALHO et al., 2014). Mas também, o desenvolvimento de novas gerações de sistemas bioadesivos tem buscado a proteção do ativo, assim como o aumento da permeabilidade do tecido local (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010).

As propriedades almejadas por um sistema bioadesivo são: alta capacidade de carrear o fármaco, ser confortável, liberar o fármaco por um tempo prolongado, não ser irritante e apresentar boa bioadesão (BRUSCHI, 2006; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010; PEREIRA, 2011; TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013)

A interação bioadesiva é influenciada pelo ambiente biológico, que pode ser o muco e pelo sistema bioadesivo de liberação de fármacos, que contém o polímero bioadesivo e o fármaco (BRUSCHI, 2006; CARVALHO et al., 2010; PEREIRA, 2011; CARVALHO et al., 2014).

O mecanismo desta interação ainda não está muito bem elucidado e pode sofrer variações dependendo da forma farmacêutica bioadesiva a ser estudada, geralmente, esses tendem a se realizar pelas etapas de contato e consolidação. A fase de contato caracteriza-se pelo intumescimento e espalhamento da formulação, de modo a iniciar o contato íntimo com o tecido biológico. Em seguida, tem-se a fase de consolidação, onde ocorre a formação das ligações químicas fracas, devido à interpenetração das cadeias poliméricas bioadesivas e as cadeias do muco (JUNGINGER, THANOU, VORHEOF, 2001; SMART, 2005; CARVALHO et al., 2010; IVARSSON, WAHLGREN, 2012; MADSEN et al., 2013; SHARMA, NANDA, SINGH, 2013).

1.1.1. Teorias de bioadesão

Embora as bases químicas e físicas da bio/mucoadesão ainda não estejam completamente elucidadas, existem seis classificações teóricas adaptadas de estudos sobre diversos materiais e adesão polímero-polímero que explicam o fenômeno (HUANG et al., 2000; HÄGERSTRÖM, 2003; SMART, 2005; CARVALHO et al., 2010; MADSEN et al., 2013; MIRZA et al., 2013). Esses mecanismos devem ser considerados como processos complementares envolvidos em diferentes estágios de interação substrato-muco, ao invés de alternativas ou teorias individuais (ANDREWS, LAVERTY E JONES, 2009; ZHU et al., 2013).

1.1.1.1. Teoria eletrônica

A teoria eletrônica baseia-se no pressuposto que o hidrogel bioadesivo e o tecido biológico alvo possuem cargas elétricas opostas. Quando esses materiais entram em contato, ocorre a transferência de elétrons levando a formação de uma dupla camada eletrônica na interface, onde as forças atrativas dentro dessa dupla camada determinam a força bioadesiva (JUNGINGER, THANOU, VERHOEF, 2001; SINKO, 2008; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010; ZHU et al., 2013).

1.1.1.2. Teoria da molhabilidade

De acordo com a teoria da molhabilidade, a adesão ocorre como um processo de incrustação. As moléculas adesivas permeiam as irregularidades da superfície, endurecendo-se e, posteriormente, criando múltiplos sítios de ligação (SINKO, 2008).

Esse mecanismo é aplicável a sistemas bioadesivos líquidos ou de baixa viscosidade, que apresentam afinidade pela superfície de modo a espalhar-se sobre esta e representam uma medida da espalhabilidade do sistema de liberação de fármacos através do substrato biológico. Essa afinidade pode ser detectada por meio de técnicas como o ângulo de contato. Desse modo, quanto menor o ângulo de contato, maior será a afinidade. Se o ângulo de contato é 0, o líquido espalha-se livremente na superfície do sólido e o umedece (JUNGINGER, THANOU, VERHOEF, 2001; CARVALHO et al., 2010; ZHU et al., 2013)

1.1.1.3. Teoria da adsorção

Adesão é o resultado de várias interações superficiais primárias e secundárias entre o polímero adesivo e o substrato mucoso. As interações primárias são produzidas por ligações iônicas, covalentes e metálicas, que geralmente são consideradas indesejáveis devido a sua permanência. Por outro lado, as ligações secundárias surgem principalmente devido a interações como ligações de van der Waals, interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; ZHU et al., 2013). Adicionalmente, estas interações secundárias necessitam de menos energia para “romper”, uma vez que são consideradas fracas individualmente, contudo quando em grande número podem resultar em uma adesão intensa de modo semi-permanente. Por conseguinte, estas ligações são predominantemente mais distribuídas na superfície de interação dos processos de mucoadesão (CARVALHO et al., 2010; ZHU et al., 2013).

1.1.1.4. Teoria de fratura

De acordo com essa teoria, a ligação adesiva entre os sistemas é relacionada à força necessária para separar as duas superfícies (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; ZHU et al., 2013). A força (s_m) é frequentemente calculada em testes de resistência a ruptura pela razão entre a força de destacamento máximo (F_m) e a área da superfície total (A_0) envolvida na interação adesiva, expressa pela equação 1:

$$s_m = \frac{F_m}{A_0} \quad (1)$$

A teoria da fratura não leva em consideração a interpenetração e a difusão das cadeias poliméricas. Portanto, é apropriado para o uso em sistemas bioadesivos rígidos e semirrígidos, em que as cadeias poliméricas não penetram na cadeia de muco (CARVALHO et al., 2010). O trabalho de fratura irá aumentar na medida em que as cadeias da rede polimérica são mais longas e o grau de reticulação é menor (ZHU et al., 2013).

1.1.1.5. Teoria da difusão

Essa teoria descreve a interpenetração das cadeias poliméricas mucoadesivas e das cadeias de mucina com uma profundidade suficiente para criar ligação adesiva semipermanente, de modo tempo dependente (CARVALHO et al., 2010; ZHU et al., 2013). Existem diversos fatores envolvidos nesses processos, como o peso molecular, a densidade de ligações cruzadas, mobilidade/flexibilidade da cadeia e a capacidade de expansão de ambas as redes. A temperatura também tem sido relatada como um importante fator ambiental nesse processo, uma vez que o aumento da temperatura torna as dispersões poliméricas mais fluídas, como os carbômeros, e assim a capacidade de interpenetração nas cadeias de mucina torna-se maior. Por outro lado, o aumento da temperatura pode ocasionar na diminuição da coesividade e tornar os sistemas poliméricos mais frágeis (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; ZHU et al., 2013).

De acordo com a literatura, a profundidade de interpenetração requerida para produzir uma ligação bioadesiva eficiente deve ser de 0,2-0,5 μ m. Essa profundidade de interpenetração (l) do polímero e cadeias de mucina pode ser estimada pela equação 2:

$$l = (tD_b)^{1/2} \quad (2)$$

onde t é o tempo de contato, e D_b é o coeficiente de difusão do material mucoadesivo no muco (CARVALHO et al., 2010). Desse modo, essa teoria representa um processo de difusão de duas vias, em que a permeabilidade dos polímeros depende do coeficiente de difusão dos polímeros que estão realizando a interação (ZHU et al., 2013).

Embora seja conhecido que as cadeias poliméricas mais longas possam difundir-se, interpenetrar e finalmente emaranhar com uma maior extensão de superfície de muco, deve-se

reconhecer que há um comprimento de cadeia crítico de até 100.000 Da para obter-se interpenetração e emaranhamento molecular. As cadeias poliméricas que apresentam comprimento maior que 100.000 Da irão agir diminuindo a mobilidade polimérica e assim a penetração interfacial (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; ZHU et al., 2013).

1.1.1.6. Teoria mecânica

Teoria mecânica considera a adesão como sendo o “preenchimento” das irregularidades de uma superfície rugosa por um bioadesivo líquido. De modo que, a presença das rugosidades aumenta a área interfacial disponível para interações, contribuindo assim, para dissipar energia (CARVALHO et al., 2010).

1.1.2. Polímeros bioadesivos

Polímeros bioadesivos podem ser designados como longas moléculas, constituídas por monômeros (unidades idênticas ou similares) interligados por ligações covalentes, os quais apresentam a capacidade de formar interações adesivas com substratos biológicos. Diversas vantagens têm sido reportadas na literatura em relação a estes materiais como: tempo de permanência prolongada, localização em sítios específicos e liberação modificada de fármaco (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009; CARVALHO et al., 2010; PEREIRA, 2011; ALMEIDA et al., 2013; GUPTA et al., 2013). Suas características físico-químicas tais como, propriedades viscoelásticas, presença de grupamentos formadores de ligações de hidrogênio, grau de hidratação e intumescimento, pH, carga, comprimento, peso e conformação da cadeia tornam os mesmos diferenciados dos demais polímeros (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009; PLISZCZAK et al., 2012; ALMEIDA et al., 2013; CARVALHO et al., 2014).

A ligação bioadesiva é formada pela interpenetração das cadeias poliméricas dos substratos, seguida pela formação de interações não-covalentes, como ligações de Van der Waals, interações hidrofóbicas, forças eletrostáticas e ligações de hidrogênio. Essas interações devem-se a presença de grupamentos hidrofílicos nas cadeias poliméricas como, carboxilas, hidroxilas, amida e sulfato, os quais formam as ligações de hidrogênio. Em vista disso, quanto maior o número de grupamentos formadores de ligações de hidrogênio, maior será o reforço nas cadeias poliméricas, e conseqüentemente, haverá uma maior interação entre estas e os substratos biológicos (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009; PLISZCZAK et al., 2012; REINEKE et al., 2013; ZHU et al., 2013; NHO, PARK, LIM, 2014).

O grau de intumescimento dos polímeros bioadesivos apresenta suma importância ao interferir nas propriedades adesivas, mas também no controle de liberação do fármaco e

estabilidade da formulação. O grau de hidratação polimérica é dependente do comprimento das cadeias poliméricas e grau de reticulação. Desse modo, quanto maior a intensidade da hidratação polimérica, maior será o relaxamento e interpenetração das cadeias poliméricas, resultando em uma maior adesividade. No entanto, este não é um processo ilimitado, o intumescimento excessivo pode levar a diminuição na coesividade das formulações e a queda abrupta das forças adesivas em função do desentrelaçamento na interface polímero-substrato (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009; CARVALHO et al., 2010; PEREIRA, 2011; ZHU et al., 2013).

A presença de carga nas cadeias poliméricas é um fator importante que interfere na força mucoadesiva. Nesse sentido, os polímeros catiônicos ou aniônicos aderem de forma mais efetiva aos substratos biológicos se comparado aos polímeros neutros. Dentre os materiais contendo carga, os poliânions são mais interessantes que os polímeros policatiônicos, devido à maior força mucoadesiva e menor toxicidade (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009). As ligações bioadesivas envolvendo os polímeros catiônicos, como a quitosana, deve-se a interações eletrostáticas de seus grupamentos amino com grupamento siálico da mucina na barreira de muco. Já os polímeros aniônicos atuam por processos físico-químicos como, interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e van der Waals, como no caso dos carbômeros (CARVALHO et al., 2010).

As propriedades estruturais das cadeias poliméricas também apresentam grande influência sobre a bioadesão. Dentre elas podem ser citadas, o peso molecular, comprimento da cadeia, conformação e quantidade de ligações cruzadas. Nesse sentido, um grande peso molecular, garante maior entrelaçamento das cadeias poliméricas, e conseqüentemente, maior difusão e interpenetração nos substratos biológicos. Todavia, em pesos moleculares excessivamente grandes tem-se a perda destas características. Já a quantidade de ligações cruzadas influencia na mobilidade da cadeia, resistência a dissolução, bem como no controle da liberação do fármaco e na área superficial de interpenetração polímero/muco. Polímeros altamente reticulados apresentam maior intumescimento em água, por outro lado a mobilidade da cadeia diminui, assim como o poder de penetração na camada mucosa, o que compromete o poder mucoadesivo (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009).

Diante das propriedades poliméricas bioadesivas, que influenciam no processo de bioadesão, pode-se dizer que o polímero ideal deve apresentar as características citadas a seguir (BRUSCHI, DE FREITAS, 2005; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; WYPYCH, 2009; PEREIRA, 2011):

- Não deve ser irritante ou causar inflamação;
- O polímero e seus produtos de degradação não devem ser tóxicos e não absorvíveis através do substrato biológico;
- Deve preferencialmente formar uma ligação não covalente com as superfícies epiteliais;

- Deve permitir o conforto e a flexibilidade da forma farmacêutica;
- Deve ser estável durante seu tempo de estocagem ou da forma farmacêutica;
- Deve permitir a fácil incorporação do fármaco e não oferecer impedimento a liberação;
- Deve aderir rapidamente no tecido úmido e possuir alguma especificidade local;
- Não deve ter alto custo, permitindo a produção de dispositivos viáveis economicamente.

Existem diversas classificações para os polímeros bioadesivos, quanto a sua origem (sintética, semissintética ou natural), quanto a carga (não iônico, catiônico e aniônico) e a mais abrangente esta relacionada às características e atributos (ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010):

- Polímeros de Primeira Geração: materiais que apresentam grupamentos formadores de ligações covalentes, como carboxilas, hidroxilas e grupamentos amino, os quais formam ligações não específicas com diversas superfícies. São subdivididos em catiônicos (quitosana), aniônicos (derivados do ácido acrílico) e não iônicos (hidroxipropilcelulose);
- Polímeros de Segunda Geração: materiais multifuncionais que se ligam ou aderem a estruturas químicas específicas de células ou superfícies de muco, como exemplo a lecitina que reconhece moléculas de açúcar da membrana celular, realizando deste modo citoadesão.

1.1.2.1 Carbômeros

As resinas carboméricas foram inicialmente produzidas e patenteadas em 1957 e até o momento presente têm apresentado grande interesse em diversas áreas com diversas aplicações, como agentes espessantes para sistemas de liberação de fármacos de uso tópico, modificadores de comportamento de fluxo de dispersões poliméricas, bem como sistemas bioadesivos. Os carbômeros pertencem a uma classe polimérica sintética de alto peso molecular contendo cadeias de ácido acrílico reticulados por alilsacarose ou alil-éteres de pentaeritrol (TAMBURIC, CRAIG, 1995; ASSESSORIA TÉCNICA, 1998; GÓMEZ-CARRACEDO et al., 2004; BONACUCCINA, 2004; HOSMANI et al., 2006; GUO, 2008; CHAWLA et al., 2012; BERGINC et al., 2014; CARVALHO et al., 2013).

Quando em pó são brancos, leves, higroscópicos, com caráter ácido e odor característico. Os carbômeros apresentam a capacidade de intumescer até 1000 vezes o volume original em água e 10 vezes o tamanho original para formar um gel quando exposto em pH de 4,0 a 6,0. Os grupamentos carboxila presentes na cadeia de ácido acrílico, conforme exposto na Figura 1, são responsáveis por varias de suas características, como formação do gel devido à ionização das cadeias e repulsão eletrostática dos grupamentos de carga negativa ao ser

neutralizado, podendo assim liberar as moléculas da droga no local de ação. No entanto, os grupamentos de ácido carboxílico pedante em baixos valores de pH permanecem não ionizados e retém a droga no interior (ASSESSORIA TÉCNICA, 1998; LU, JUN, 1998; HOSMANI et al., 2006; CHAWLA et al., 2012; MIRZA et al., 2013; ALMEIDA et al., 2014).

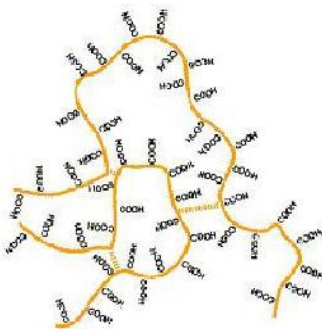


Figura 1. Esquema de segmento molecular do polímero de ácido acrílico reticulado.
Fonte: Hosmani et al., 2006.

A capacidade de absorver água, hidratar e intumescer, mantendo a estrutura reticulada e a insolubilidade em água, torna os Carbopóis excelentes sistemas bio/mucoadesivos, principalmente devido as ligações de hidrogênio, entre os grupamentos de ácido carboxílico e os grupamentos de ácido carboxílico pertencentes ao ácido siálico da glicoproteína mucina (TAMBURIC, CRAIG, 1995; HOSMANI et al., 2006; GUO, 2008; ALMEIDA et al., 2014; BERGINC et al., 2014). As formulações bioadesivas contendo carbômeros podem ser utilizadas nas vias tópica, bucal, oftálmica, intestinal, nasal, vaginal e retal (BONACUCINA et al., 2004; ISLAM et al., 2004; HOSMANI et al., 2006; GUO, 2008).

O uso de Carbopóis em sistemas bioadesivos, quando neutralizados, confere diversas vantagens, como segurança e efetividade em aplicações orais e tópicas, aumento da biodisponibilidade, proteção a ação de enzimas, excelente força de adesão, alta viscosidade em baixas concentrações, amplo intervalo de viscosidade e características de comportamento de fluxo, compatibilidade com vários ingredientes ativos, boa estabilidade térmica, características organolépticas excelentes bem como boa aceitação pelos pacientes e aprovação por diversos órgãos regulatórios (ISLAM et al., 2004; GUO, 2008).

Alguns estudos avaliaram a toxicidade do carbômeros e demonstraram a baixa toxicidade e baixo potencial irritante. Desse modo, esses polímeros apresentam grande aceitação para as diversas aplicações existentes como bioadesivo (HOSMANI et al., 2006; CHAWLA et al., 2012; CARVALHO et al., 2013).

Além disso, são relatadas diversas classes de carbômeros, que se diferenciam pelo grau de reticulação e condições de fabricação, cada classe apresenta sua significância e uso nas diversas formas farmacêuticas. No Quadro 1 são expostas características dos carbômeros 934P

(C934P), 971P (C971P) e 974P (C974P) (BONACUCINA et al., 2004; HOSMANI et al., 2006; LUBRIZOL, 2013a; LUBRIZOL, 2013f).

Quadro 1 - Características da dispersão aquosa 0,5% (p/p) dos carbômeros 934P, C971P e C974P, sob temperatura de 25 °C

Características	C934P	C971P	C974P
Viscosidade ¹ (cP)	30.500 -39.400	4.000 -11.000	29.400 -39.400
Solvente de Polimerização	Benzeno	Acetato de etila	Acetato de etila
Agente de reticulação	Alilsacarose	Alil-eteres de pentaeritrol	Alil-eteres de pentaeritrol
Concentração de grupamentos carboxílicos na cadeia (%)	56,0 - 68,0	56,0 - 68,0	56,0 - 68,0

¹Viscosímetro de Brookfield a 20 RPM, dispersão neutralizada a 25°C.

A designação “P”, com em Carbopol 934P[®], refere-se ao grau farmacêutico por apresentar um conteúdo residual de benzeno baixo, por volta de 0,1% em comparação aos carbômeros comuns que apresentam 0,5%, dessa maneira estes carbômeros podem ser utilizados pela via oral (ASSESSORIA TÉCNICA, 1998).

O C934P foi desenvolvido para as indústrias farmacêuticas com alto grau de pureza na década de 1960, e até a atualidade tem sido amplamente utilizado. Esse polímero é altamente reticulado com excelente estabilidade em elevadas viscosidades, o que confere excelentes propriedades bioadesivas. Apesar dos benefícios, o resíduo de benzeno presente no C934P tem limitado a aceitação pelas agências regulatórias (HOSMANI et al., 2006; PEREIRA, 2011; LUBRIZOL, 2013d).

As alternativas toxicologicamente preferíveis ao C934P são o C971P e o C974P, por serem polimerizados em acetato de etila. Adicionalmente, esses polímeros diferenciam-se pela reticulação (ligações cruzadas), embora apresentem a mesma quantidade de grupamentos carboxílicos, o que ocorre com o C971P que exibe maior concentração de carboxilas disponíveis para realizar interações fracas, permitindo assim o maior intumescimento. Além disso, C971P apresenta menor reticulação com maior capacidade de deformação, o que resulta em comportamento de fluxo afinante semelhante ao mel em uma formulação semissólida. Esse carbômero tende a ser mais eficiente em controlar a liberação de fármacos que C974P, pois a menor quantidade de ligações cruzadas da estrutura tridimensional gelificada leva a maior resistência a difusão e erosão, conferindo a liberação mais lenta e de forma linear. O provável mecanismo de liberação de fármacos dos sistemas poliméricos contendo C971P ocorre em virtude do intumescimento pela hidratação da matriz polimérica e posterior pela difusão, o que permite que o fármaco seja liberado no local de ação (BONACUCINA, 2004; MEZREB et al.,

2004; PAROJCIC et al., 2004; HOSMANI et al., 2006; LUBRIZOL, 2013b; LUBRIZOL, 2013f; CARVALHO et al., 2013).

Já o C974P é altamente reticulado como o C934P e, por esse motivo, é relatado como a alternativa toxicológica preferível ao substituí-lo por ser sintetizado com o solvente de polimerização acetato de etila. Esse polímero forma géis altamente viscosos com menor capacidade de deformação, resultando em comportamento de fluxo semelhante a maionese. Assim sendo denominados como fluídos viscoelásticos, os quais se comportam como sólidos elásticos sob baixas tensões de cisalhamento e começa a fluir quando a tensão de cisalhamento excede os valores de cedência. Devido a grande quantidade de ligações cruzadas, o mecanismo de liberação de fármacos das preparações contendo C974P provavelmente se dá pelo intumescimento e hidratação com posterior relaxamento das cadeias poliméricas (EFENTAKIS, KOUTLIS, VLACHOU, 2000; MEZREB et al., 2004; BONACUCINA et al., 2004; HOSMANI et al., 2006; LUBRIZOL, 2013c; CARVALHO et al., 2013).

1.1.2.2. Policarbofil

Policarbofil ou Noveon[®] AA-1 (PCB) é um homopolímero de alto peso molecular contendo ácido acrílico reticulado com divinil glicol ou éteres polialquênílicos. É conhecido como um dos mais potentes agentes bioadesivos levemente reticulados com grande quantidade de grupamentos carboxílicos (COOH) na cadeia, conforme exposto na Figura 2. Esse polímero é utilizado extensivamente para controlar a liberação de diversos fármacos em membranas mucosas, podendo ser utilizado nas vias tópica, bucal, vaginal, oftálmica e nasal. Assim como os carbômeros, estes também são polímeros aniônicos podendo gelificar-se em pH próximo a 7,00; devido a repulsão entre as cadeias ionizadas, possibilitando a formação de altos níveis de entrelaçamento entre as cadeias poliméricas com a barreira mucosa o que acarreta em alta força mucoadesiva (TAMBURIC, CRAIG, 1995; KEREK et al., 2002; GÓMEZ-CARRACEDO et al., 2004; HAN et al., 2006; IVARSSON, WAHLGREN, 2012; LUBRIZOL, 2013e; ZHU et al., 2013; ALMEIDA et al., 2014; CARVALHO et al., 2014b).

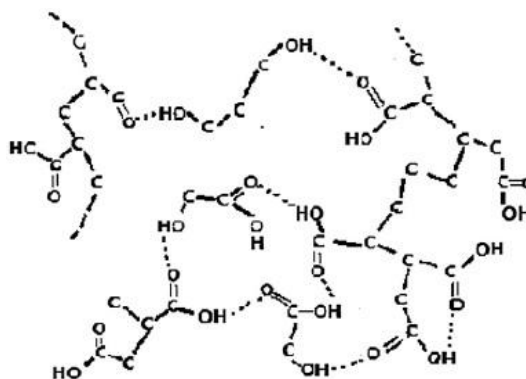


Figura 2. Esquema de segmento molecular do polímero policarbofil.
Fonte: Zhu et al., 2013.

Tang Xing e colaboradores (2005) realizaram a comparação entre diversos polímeros bioadesivos, e policarbofil apresentou os maiores valores de intumescimento, umidificação, viscosidade e força adesiva. A força adesiva diminuiu na seguinte sequência: Policarbofil > Carbopol 974P® > Carbopol 971P®. Desse modo, as redes poliméricas de policarbofil aderem-se ao sítio alvo de maneira a estender o tempo de retenção do fármaco no local de ação e garantir a eficácia terapêutica (ZHU et al., 2013).

Assim como os carbômeros 971P e 974P, para o policarbofil também se utiliza o acetato de etila como solvente de polimerização, sendo assim mais aceito pelas agências regulatórias. Além de que, é reconhecido como polímero padrão pelas indústrias para a produção de sistemas bioadesivos. Policarbofil tem sido extensivamente avaliado toxicologicamente e são classificados como material GRAS 1 (geralmente reconhecido como seguro), portanto não produzem alergias e irritações na pele (GUO, 2008; GUPTA, SAMANTA, RAICHUR, 2010; LUBRIZOL, 2013e; ZHU et al., 2013).

1.2. HIDROGÉIS

Desde o primeiro hidrogel contendo hidroxietil metacrilato em lentes de contato, desenvolvido por Wichterle e Lin (1960), até os dias atuais, há um crescente interesse pelos hidrogéis em diversas áreas. Em especial para sistemas de liberação de fármaco, os hidrogéis são relatados como excelentes candidatos a dispositivos bioadesivos ou dispositivos de carregamento de fármacos (PEPPAS et al., 2000; HOFFMAN, 2002; LIN, METTERS, 2006; ALMEIDA et al., 2014; LEFNAOUI, MOULAI-MOSTEFA, 2014).

Os hidrogéis consistem em redes poliméricas, contendo homo- ou copolímeros, tridimensionais hidrofílicos, unidos por ligações cruzadas (reticulações) que asseguram a integridade e estrutura, de maneira a impedir a dissolução das cadeias poliméricas no meio aquoso. Essas ligações podem ser químicas ou físicas; as primeiras ocorrem por meio de ligações covalentes em polímeros como hidroxietil metacrilato e as ligações físicas consistem em interações hidrofóbicas ou ligações de hidrogênio como para os hidrogéis de alginato de cálcio (PEPPAS et al., 2000; HOFFMAN, 2002; JEONG, FU, PARK, 2005; FLORENCE, ATWOOD, 2006; HOARE, KOHANE, 2008; CHAVDA et al., 2013; ALMEIDA et al., 2014).

A natureza hidrofílica das cadeias poliméricas permite a absorção de água, devido a presença de grupamentos hidroxila, carboxila e amida, possibilitando o intumescimento do polímero, sem que ocorra a dissolução, o que mantém a estrutura. Esse fenômeno ocorre devido a forças intra- e intermoleculares, como ligações covalentes, iônicas, forças de van der Waals, bem como interações hidrofílicas (JEONG, FU, PARK, 2005; SINKO, 2008; CARVALHO et

possibilita a biocompatibilidade entre organismo e os hidrogéis. Já a estrutura altamente porosa permite o controle da densidade de ligações cruzadas, bem como o carregamento e liberação de fármaco de modo dependente. Entretanto, deve-se levar em consideração a quantidade e a homogeneidade do fármaco nos hidrogéis, assim como a quantidade de água e o tamanho dos poros na rede polimérica. A biodegradação nem sempre é desejável e dependendo da localização e do dispositivo de liberação de fármacos, pode ocorrer por via enzimática, hidrolítica ou ambiental. Ademais, os hidrogéis podem adotar a conformação do local em que são aplicados, sendo assim deformáveis (HOFFMAN, 2002; HOARE, KOHANE, 2008).

Apesar das diversas vantagens apresentadas anteriormente, as propriedades reológicas são consideradas limitantes durante o desenvolvimento dos hidrogéis. Dessa maneira, estas características devem ser avaliadas e controladas durante o desenvolvimento da formulação, de modo a prever o comportamento desde o processo produtivo em etapas como, mistura dos materiais e acondicionamento em recipientes, até a utilização pelo paciente, o que ocorre durante a retirada do frasco, a aplicação bem como o comportamento da formulação *in vivo*, podendo afetar a estabilidade física e biodisponibilidade (CHANG et al., 2002; HENNINK, 2005; HOARE, KOHANE, 2008; SINKO, 2008).

Nas duas últimas décadas, o desenvolvimento de dispersões que apresentam a capacidade de se intumescer frente a diferentes estímulos e formar hidrogéis tem atraído grande interesse na obtenção da liberação de fármacos prolongada e sustentada, bem como a funcionalidade de alvejamento por ser de fácil preparo e baixo custo. Esses hidrogéis são denominados como, “hidrogéis inteligentes”, “hidrogéis responsivos” ou “hidrogéis estímulo-responsivos”. Os estímulos ou sinais que provocam as mudanças estruturais nos “polímeros inteligentes” podem ser divididos em três grupos: físicos (temperatura, ultrassom, luz e stress mecânico), químico (pH e força iônica) e biológico (enzimas e outras biomoléculas). Logo, ao alterar suas propriedades físico-químicas, esses “materiais inteligentes” podem liberar moléculas de fármaco ou absorver moléculas de água ou ambos para atingir o equilíbrio, de modo a possibilitar o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada com doses, efeitos colaterais e tóxicos reduzidos, conveniência e aumento da eficácia e biodisponibilidade (NA, BAE, 2005; KWON, KIM, 2005; KIKUCHI, OKANO, 2005; GUPTA, SAMANTA, RAICHUR et al., 2010; ASASUTJARIT et al., 2011; ALMEIDA et al., 2013; BHOWMIK et al., 2013; ALMEIDA et al., 2014).

1.2.1. Hidrogéis pH responsivos

Os hidrogéis pH responsivos apresentam particular interesse em função das diversas aplicações em sistemas de liberação de fármacos (PEPPAS et al., 2000). Essas formulações são caracterizadas por modificar sua estrutura por meio da ionização dos grupamentos poliméricos

com consequente repulsão eletrostática, aumento da hidrofiliidade e intumescimento da rede polimérica (QIU, PARK, 2001; NA, BAE, 2005). As mudanças na conformação são dependentes da composição química dos polímeros, ou seja, da presença de grupamentos ionizáveis e do pH do ambiente externo. Desse modo, as variações de pH no ambiente corpóreo relacionadas as condições patológicas ou fisiológicas devem ser levadas em consideração durante o desenvolvimento de sistemas pH responsíveis (NA, BAE, 2005; LIN, METTERS, 2006).

Os polímeros pH responsíveis podem apresentar grupamentos ácidos, como ácidos sulfônicos ou carboxílicos, ou grupamentos básicos, como os sais de amônio. Em vista disso, os hidrogéis aniônicos tendem a desprotonar e intumescer quando o pH externo é maior que o pKa dos grupamentos presentes nas cadeia polimérica, podendo ser representados pelos carbômeros. Enquanto que os hidrogéis catiônicos tendem a protonar e ionizar-se melhor quando o pH externo é menor que o pKb dos grupos ionizáveis, como o poli (N,N'- dietilaminoetil metacrilato) (QIU, PARK, 2001; LIN, METTERS, 2006).

1.2.2. Hidrogéis termorresponsíveis

As dispersões poliméricas, que exibem alterações conformacionais (macroestruturais) em resposta aos estímulos de temperatura próximos a temperatura corpórea, estão entre as mais comumente estudadas e apresentam grande utilidade e interesse em sistemas de liberação de fármacos (QIU, PARK, 2001; KWON, KIM, 2005). Dessa maneira, os sistemas exibem mudanças acima ou abaixo da temperatura corpórea, podendo ser classificados em hidrogéis termorresponsíveis positivos ou negativos. Os positivos gelificam-se acima da temperatura de solução crítica superior (TSCS), a qual depende da estrutura do polímero, podendo ser exemplificados por hidrogéis de poloxamer, metilcelulose ou hidroxipropilcelulose. Por outro lado, os negativos apresentam a temperatura de solução crítica inferior variando de 25 a 32 °C (TSCI) e são gelificados acima da temperatura de congelamento e abaixo de TSCI, sendo eles hidrogéis de gelatina e carragenana (PEPPAS et al., 2000; QIU, PARK, 2001; KWON, KIM, 2005).

Esse fenômeno é comumente denominado transição sol-gel e ocorrem quando as cadeias poliméricas são unidas por interações de hidrogênio, sendo assim reversível (QIU, PARK, 2001; HOARE, KOHANE, 2008; KLOUDA, MIKOS, 2008). Essas características oferecem vantagens como facilidade de administração e espalhabilidade no local de ação, além de apresentar clearance lento (LIU et al., 2009).

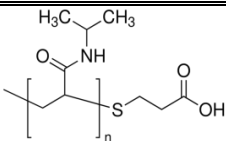
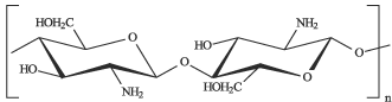
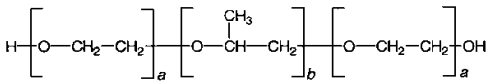
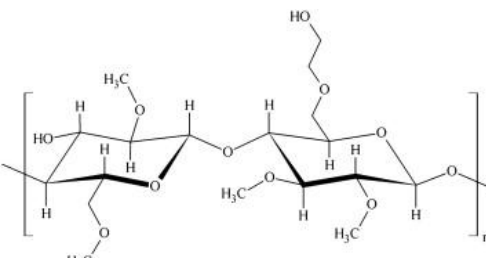
Os polímeros termorresponsíveis, por sua vez, são macromoléculas de alto peso molecular ligadas por unidades repetitivas de monômeros, que em solução aquosa, tendem a passar pela transição sol-gel e alterar a conformação (KWON, KIM, 2005; FLORENCE,

ATTWOOD, 2006). Suas propriedades únicas devem-se ao tamanho, formato tridimensional, e sua assimetria, e a forma com que os monômeros estão dispostos, de maneira linear ou ramificados. Os polímeros podem ser classificados como homopolímeros ou copolímeros, em que as unidades monoméricas são idênticas ou quando a rede polimérica apresenta dois ou mais monômeros, respectivamente. Esses copolímeros podem ser alternados, quando os dímeros se alternam ou em bloco, quando apresentam sequências longas de um mesmo monômero alternadas (FLORENCE, ATTWOOD, 2006). Normalmente, apresentam grupamentos hidrofóbicos como metil, etil e propil (QIU, PARK, 2001).

Desse modo, os hidrogéis termorresponsivos positivos podem gelificar-se *in situ*, apresentando-se na forma líquida durante a manipulação em temperatura ambiente e gelificada ao entrar em contato com a temperatura corpórea no local de ação (LIN, METTERS, 2006; ASASUTJARIT et al., 2011; BHOWMIK et al., 2013).

Entre os sistemas termorresponsivos são comumente citados na literatura, poli(vinilmetil éter)s com ligações cruzadas por irradiação gama, poli(N-isopropilacrilamida) e seus derivados, copolímeros de poli (óxido de etileno)-b-poli (óxido de propileno), hidroximetilcelulose, gelatina, polissacarídeos (derivados de celulose, xiloglucana, quitosana) entre outros (KIKUCHI, OKANO, 2005; DURMORTIER, 2006). A fórmula estrutural de alguns desses polímeros é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3. Fórmula estrutural de polímeros termorresponsivos

Polímero	Estrutura da cadeia	Referência
Poli(N-isopropilacrilamida)		SIGMA-ALDRICH, 2013
Quitosana		ASSIS; SILVA, 2003
Poloxamer		WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013
Hidroximetilcelulose		BÜLICHEN et al., 2012

1.2.2.1. Poloxamer

Os poloxamers, também conhecidos pelas marcas registradas Pluronic[®], Synperonic[®] e Tetronic[®], foram introduzidos inicialmente no período de 1950 e têm apresentado diversas aplicações farmacêuticas, bem como excelente compatibilidade com outros compostos. Existem relatos na literatura a respeito de suas propriedades termorresponsivas, alta capacidade de solubilizar drogas, boas características de liberação de fármacos e ausência de toxicidade nas membranas mucosas, sendo assim amplamente reconhecidos na área farmacêutica com materiais GRAS (geralmente reconhecido como seguro) (VEYRIES, 1999; CHANG et al., 2002; KIKUCHI, OKANO, 2005; DUMORTIER et al., 2006; MAYOL et al., 2008; LIU et al., 2009; PEREIRA, 2011).

Esses compostos não iônicos representam um amplo grupo de copolímeros surfactantes formados por bloco de óxido de etileno (OE) e óxido de propileno (PO) em cadeia (OE_x-PO_y-OE_x) (CLEARY et al., 2004; BRUSCHI, 2006; DUMORTIER, 2006; ASASUTJARIT et al., 2011; PEREIRA, 2011; ALMEIDA et al., 2013; BHOWMIK et al., 2013). São sintetizados pela polimerização em sequência das unidades PO e OE em presença de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio e apresentam a fórmula química HO [CH₂-CH₂O]_x [CH (CH₃)-CH₂O]_y [CH₂-CH₂O] OH, onde y é maior que 14 (KABANOV, 2002; DUMORTIER et al., 2006; PEREIRA, 2011). Por meio da variação no número das unidades hidrofílicas (OE) e lipofílicas (PO), podem-se obter diversos copolímeros de tamanho de bloco e pesos moleculares variados, com diferentes propriedades físico-químicas conforme exposto no Quadro 4 (VEYRIES et al., 1999; KABANOV et al., 2002; ASASUTJARIT et al., 2011; ALMEIDA et al., 2013).

Quadro 4. Características físico-químicas de alguns copolímeros Pluronic[®]

Copolímero	Poloxamer	Peso molecular	Média n° de unidades OE	Médias de unidades OP	EHL ^a
F68	188	8400	152,73	28,97	29
F108	338	14600	265,45	50,34	27
F127	407	12600	200,45	65,17	22

^a Balanço hidrofílico lipofílico
Fonte: Kabanov et al., 2002.

As características anfifílicas destes copolímeros permitem a formação de micelas esféricas, conforme exposto na Figura 3, em que as unidades OP tendem a se agregar na parte interna formando um núcleo hidrofóbico e as unidades OE hidrossolúveis permanecem na região externa na coroa em contato com o meio exterior aquoso, o que possibilita a utilização como sistema de liberação de fármacos e a solubilização de moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas (CABANA et al., 1997; KABANOV et al., 2002; YUAN et al., 2012; ALMEIDA et al., 2013; BHOWMIK et al., 2013).

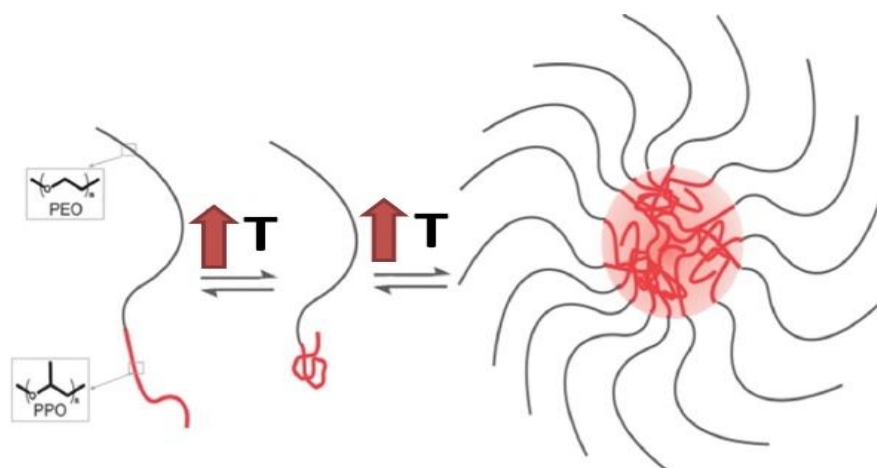


Figura 3. Esquema referente comportamento da solução de poloxamer frente ao aumento da temperatura.

Fonte: Stenschulte et al., 2014.

Nesse sentido, o poloxamer 407 ou Pluronic[®] F127 apresenta particular interesse devido às propriedades termorreversíveis, podendo ser úteis na otimização da liberação de fármacos, além de ser empregado em preparações intravenosas, tópicas, oftálmicas, nasais, vaginal e retal, sem apresentar irritação ou sensibilidade na pele (CABANA et al., 1997; DUMORTIER et al., 2006; PEREIRA, 2011; YUAN et al., 2012).

A termorreversibilidade das soluções aquosas de poloxamer 407 leva a transição sol-gel devido ao aumento da temperatura, assim as moléculas individuais dos blocos de copolímeros (unímeros) do P407 se auto-organizam em micelas quando em dispersões aquosas (micelização), em concentrações acima da concentração micelar crítica (CMC), para minimizar a energia livre da solução (DUMORTIER et al., 2006; ALMEIDA et al., 2013). Essas micelas podem ser esféricas, cilíndricas ou lamelares, dependendo do comprimento das cadeias OE e OP, da concentração de polímero e da temperatura, levando ao aumento da viscosidade (KABANOV et al., 2002). Portanto, uma solução aquosa desse copolímero de 0,12 mol/L é um líquido claro a baixas temperaturas e forma um gel após o aquecimento (BRUSCHI, 2006).

Embora os poloxamers permitam confortável liberação local de fármacos terapêuticos em formas farmacêutica líquida, seguidas por gelificação no local de ação e longo prazo para liberação modificada, esses polímeros apresentam algumas desvantagens como as fracas propriedades mucoadesivas, propriedades mecânicas fracas e curto tempo de residência devido a dissolução no local de ação (DUMORTIER et al., 2006; PEREIRA, 2006; MAYOL et al., 2008; JONES et al., 2009; ASASUTJARIT et al., 2011).

1.3. SISTEMAS POLIMÉRICOS BINÁRIOS (BLENDAS)

As propriedades de uma formulação tais como temperatura de gelificação e o controle da liberação do fármaco, irão depender das características estruturais do(s) polímero(s) e do fármaco(s) (hidrofílico ou hidrofóbico) a ser empregado, assim como da forma e local de aplicação pretendida (KLOUDA, MIKOS, 2008).

Nesse sentido, a combinação de diversos sistemas poliméricos ou formação de blendas poliméricas é uma estratégia conveniente que pode resultar na obtenção de propriedades sinérgicas vantajosas de modo a garantir mecanismos de liberação com cinética otimizada, biocompatibilidade, melhores propriedades mecânicas e reológicas, bem como funcionalidades adicionais, o que ocasiona a melhora da eficácia terapêutica (LIU et al., 2005; ALMEIDA et al., 2014). Essa estratégia normalmente é mais econômica e mais rápida para a obtenção de sistemas poliméricos com novas propriedades, se comparada ao desenvolvimento de novos monômeros e/ou novas rotas de polimerização (HE, ZHU, INOUE, 2004; NAIK, RAVAL, 2012; LEFNAOUI, MOULAI-MOSTEFA, 2014).

Alguns estudos têm demonstrado que a adição de macromoléculas de origem natural e semissintética nos hidrogéis de P407 têm apresentado custo-benefício favorável e conveniência, possibilitando a obtenção de sistemas de liberação de fármacos com propriedades melhoradas, bem como boa segurança (LIU et al., 2009).

Dentre as novas funcionalidades, a associação de polímeros mucoadesivos e termorresponsivos, como P407 e C934P, quitosana ou metilcelulose, tem possibilitado desenvolver novos sistemas de liberação de fármacos com capacidade de contato superior, melhor adesividade *in vitro* e *in vivo*, tempo de residência prolongados e, conseqüentemente, absorção assegurada e biodisponibilidade no sítio de aplicação selecionado, que pode ser de uso tópico, intrabolsa periodontal, vaginal ou ocular (VALENTA, 2005; MAYOL et al, 2008; ANDREWS; LAVERTY; JONES et al., 2009; SHAIKH et al., 2011; PEREIRA, 2011; BHOWMIK et al., 2013). Além disso, esses sistemas têm apresentado excelentes propriedades mucoadesivas, mecânicas e reológicas (BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011).

Logo, em baixas temperaturas, o sistema polimérico contendo 0,12mol/L de P407 é líquido e com o aumento da temperatura tem-se a transição sol-gel e conseqüente micelização. Devido às características hidrofílicas do Carbopol[®], o mesmo tende a permanecer na porção externa das micelas contribuindo para a interpenetração das cadeias poliméricas e exercendo as propriedades bioadesivas (BRUSCHI, 2006).

1.4. CARACTERIZAÇÃO MECÂNICA E REOLÓGICA DE BLENDA POLIMÉRICAS

No desenvolvimento de sistemas bioadesivos termorresponsivos diversas propriedades devem ser respeitadas, como a facilidade de remoção do produto da embalagem final, boa espalhabilidade, boa bio/mucoadesão sobre as barreiras cutâneas e mucosas, temperatura de gelificação adequada, de modo a contribuir para a facilidade de administração, adesão do paciente ao tratamento. Em vista disso, a obtenção das propriedades físico-químicas, por meio das análises mecânicas e reológicas, permite prever e controlar o desempenho ideal do produto (SZCZESNIAK, 1962; JONES, WOOFSON, DJOKIC, 1996; BRUSCHI et al., 2007; BALOGLU et al., 2011; PEREIRA, 2011).

As propriedades mecânicas são fundamentais para o desempenho da blenda polimérica, uma vez que correspondem à resposta dos sistemas às influências mecânicas externas manifestadas pela capacidade de desenvolver deformações reversíveis e irreversíveis. As análises de perfil de textura representam uma técnica analítica simples e rápida que pode ser aplicada na caracterização mecânica dos sistemas poliméricos (SZCZESNIAK, 1962; JONES, WOOFSON, DJOKIC, 1996; CHANG et al., 2002; BRUSCHI et al., 2007; BALOGLU et al., 2011; PEREIRA, 2011).

Além do que, as características reológicas precisam ser exploradas e entendidas uma vez que essas blendas poliméricas exibem comportamento de fluxo complexo devido às interações entre os componentes, em especial para os sistemas termorresponsivos contendo polímeros bioadesivos (JONES, WOOFSON, DJOKIC, 1996; CHANG et al., 2002; BRUSCHI, 2006).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar sistemas poliméricos binários bioadesivos termorresponsivos compostos por poloxamer 407 e Carbopol 971P[®] ou Carbopol 974P ou policarbofil, utilizando análises mecânicas e reológicas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter sistemas monopoliméricos de poloxamer 407 ou Carbopol 971P[®] ou Carbopol 974P[®] ou policarbofil;
- Obter sistemas binários contendo poloxamer 407 e Carbopol 971P[®] ou Carbopol 974[®] ou policarbofil;
- Determinar a densidade das preparações;
- Determinar a temperatura de gelificação;
- Avaliar o perfil de textura das preparações;
- Avaliar a capacidade mucoadesiva dos sistemas;
- Determinar a suavidade (*softness*) das preparações;
- Caracterizar reologicamente os sistemas compostos por poloxamer 407 e Carbopol 971P[®] (reologia de fluxo contínuo e oscilatório).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Reagentes, solventes, soluções e matérias-primas

- Carbopol 971P[®] (BF Goodrich[®]);
- Carbopol 974P[®] (BF Goodrich[®]);
- Mucina Crua tipo II (Sigma[®]);
- Policarbofil (BF Goodrich[®]);
- Poloxamer 407 (Lutrol[®] F127, BASF[®]);
- Trietanolamina grau farmacêutico (Galena[®]).

3.1.2 Equipamentos e acessórios

- Agitador mecânico (Reidolph[®])
- Agitador mecânico (RW 20Digital - Ika[®])
- Agitador magnético (Lab disc - Ika[®])
- Agitador magnético com aquecimento (Fisatom[®])
- Aparelho analisador de textura (TA-XTplus – Stable Micro Systems[®])
- Balança analítica (Shimatzu[®])
- Balança semi-analítica (Gehaka[®])
- Reômetro de gradiente e tensão de cisalhamento controlado MARS II (Haake[®])
- Sistema purificador de água por Osmose Reversa (OS 20 LX - Gehaka[®])

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Preparação das formulações monopoliméricas

Foram preparadas formulações monopoliméricas compostas por 15 e 20% (p/p) de P407, utilizando o ‘método a frio’ (SCHMOLKA, 1972), dispersando a quantidade requerida de P407 em água destilada a 5 °C sob leve agitação. As formulações monopoliméricas de C971P, C974P e policarbofil foram preparadas contendo 0,10; 0,15; 0,20; 0,25 e 0,50% (p/p), sob forma de dispersão da quantidade necessária do mesmo em água, com agitação mecânica contínua, e correção do pH (7,0) com trietanolamina.

3.2.2 Preparação dos sistemas poliméricos binários

As formulações poliméricas foram preparadas por meio de uma adaptação do ‘método a frio’ descrito por Schmolka (1972), compostas por 15 e 20% (p/p) de P407 e 0,10; 0,15; 0,20; 0,25 ou 0,50% (p/p) de C971P, C974P e policarbofil. Primeiramente, o carbômero ou o

policarbofil foi incorporado vagarosamente em água destilada, sob agitação mecânica constante até hidratação e incorporação completa do polímero. Em seguida, o P407 foi adicionado na dispersão, deixando a preparação em repouso na geladeira até a hidratação e dispersão completa do polímero. Após 12 horas, a preparação foi submetida a agitação mecânica lenta por 10 minutos, para a completa homogeneização. O pH de cada formulação foi ajustado para 7,0 com trietanolamina (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007). Ao término do preparo, todas as formulações foram centrifugadas (3000 RPM) por 10 minutos, para a eliminação de bolhas de ar, e armazenadas na geladeira por no mínimo 24 horas antes da realização das análises.

3.2.3 Determinação da densidade relativa

Em ambiente com temperatura controlada a 20 °C, as densidades relativas dos sistemas monopoliméricos e das blendas poliméricas compostas por P407 e C971P ou C974P ou policarbofil foram determinadas utilizando-se picnômetro calibrado (20 °C). O picnômetro foi previamente tarado e foram determinados os pesos do picnômetro contendo água e contendo gel em balança analítica. Foi realizada a subtração da massa do picnômetro e a densidade foi calculada pelo quociente relativo à massa de gel e a massa de água (FARMACOPÉIA, 2010).

3.2.4 Avaliação mecânica da temperatura de gelificação

Os sistemas bioadesivos termorresponsivos compostos por P407 e C971P ou C974P ou policarbofil foram submetidos a avaliação de temperatura de gelificação ($T_{sol/gel}$) de acordo com Choi e colaboradores (1998). Sobre uma placa termostatizada, foi colocado um béquer graduado de 50 mL, contendo 10,0 g de preparação líquida a baixa temperatura e uma barra magnética. Um termômetro foi imerso na preparação que se manteve em aquecimento contínuo e agitação constante. Quando a barra magnética parou de movimentar-se devido à gelificação, a temperatura observada foi determinada como $T_{sol/gel}$. O aquecimento máximo foi de 55 °C. Em cada preparação foram realizadas três determinações.

3.2.5 Análise do perfil de textura

O analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems®), conforme exposto na Figura 4, foi utilizado para realização da análise do perfil de textura (TPA) das formulações monopoliméricas e para as preparações poliméricas binárias compostas por P407 e C971P ou C974P ou policarbofil, no modo de análise de textura como descrito por Bruschi (2006).

Uma quantidade de 16 g da formulação foi colocada em frascos de vidro com tampa de pressão, evitando a formação de bolhas de ar. No modo TPA, uma prova analítica de

policarbonato (10 mm de diâmetro) foi comprimida duas vezes no interior da amostra, com velocidade de 2 mm/s, profundidade de 15 mm e tempo de 15 s entre o final da primeira e o início da segunda compressão. A análise foi realizada em, no mínimo, três repetições e nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. A partir do gráfico de resultante de força versus distância e força versus tempo, compressibilidade, adesividade, dureza, coesividade e a elasticidade foram calculados (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007).

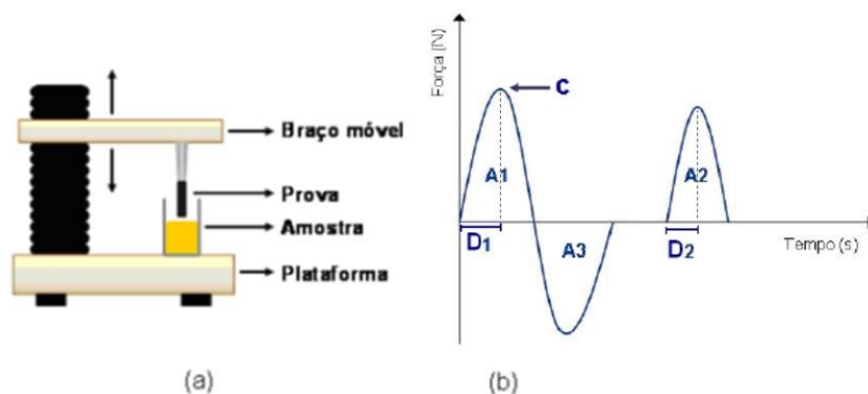


Figura 4. Analisador de textura TA-XTplus (a) e curva típica de análise do perfil de textura (APT): (C) dureza, (A1) compressibilidade, (A3) adesividade, (A2/A1) coesividade e (D2/D1) elasticidade (b).

Fonte: BRUSCHI, 2006.

3.2.6 Avaliação *in vitro* da força mucoadesiva

Utilizando um analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems®) no modo de tensão (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007), a força mucoadesiva dos sistemas monopolímeros e das blendas poliméricas foi avaliada *in vitro* por meio da força necessária para remover a formulação a partir de um disco de mucina, conforme o esquema da Figura 5.

Inicialmente, o disco de mucina foi preparado pela compressão de mucina crua (400 mg), utilizando um anel de compressão com diâmetro de 14 mm e força de compressão de 10 toneladas, aplicada por 30 s. O disco foi fixado horizontalmente na extremidade inferior da prova de TPA. Antes do teste, o disco de mucina havia sido hidratado pela submersão em uma solução aquosa de mucina 5% (p/p) por um tempo de 30 s. O excesso de líquido na superfície do disco foi removido com um papel absorvente macio. Na temperatura de 37 °C, uma amostra da formulação, previamente acondicionada em frasco de vidro cilíndrico e raso, foi colocada sobre a prova analítica, a qual foi abaixada até que o disco de mucina entrasse em contato com a superfície da amostra. Instantaneamente, uma força para baixa do 0,1 N foi aplicada por um tempo definido (30 s) para assegurar o contato íntimo entre o disco de mucina e a amostra. A prova foi então levantada com uma velocidade constante de 1,0 mm/s e a força necessária para remover o disco de mucina da superfície da formulação foi determinada como o valor resultante

da curva força pelo tempo. Para todas as formulações, as medidas foram realizadas, no mínimo em três repetições.

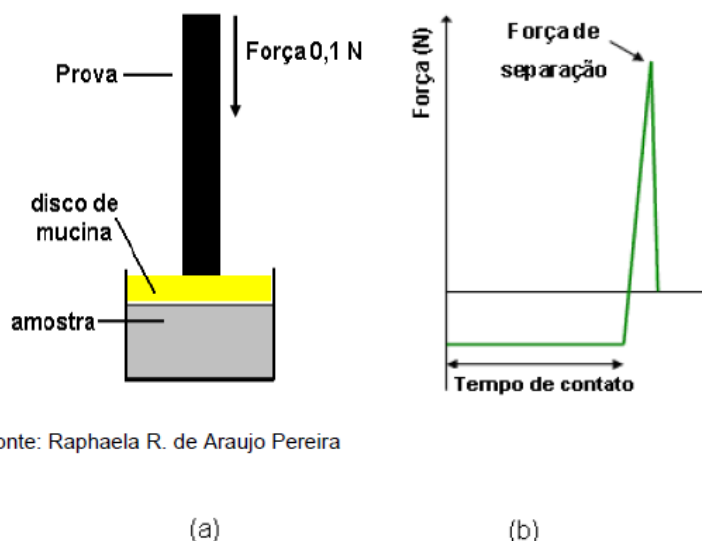
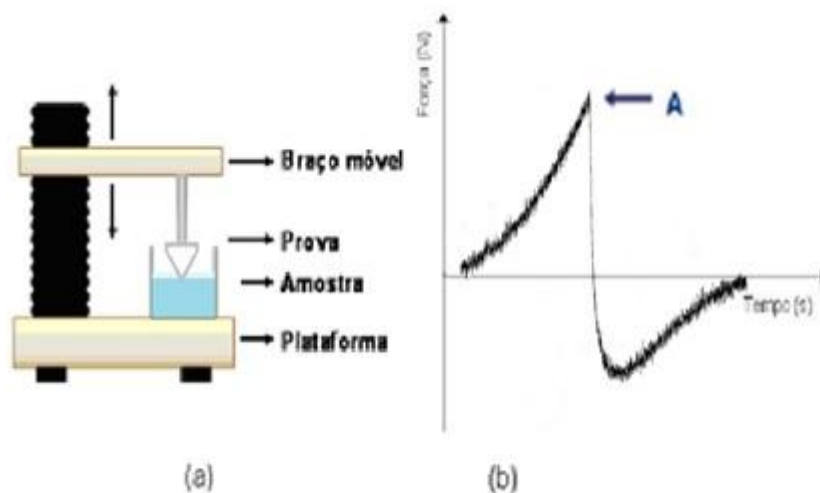


Figura 5. Esquema do teste *in vitro* de mucoadesão (a) e gráfico típico do tempo *versus* força necessária para remoção do disco de mucina a partir da formulação (b).

3.2.7 Determinação de *Softness* (suavidade)

A determinação foi realizada utilizando um analisador de textura TA-XTplus (Stable Micro Systems®), prova P/45C, no modo de medida da força de compressão. A medida de *softness* (suavidade) dos sistemas monopoliméricos e dos sistemas poliméricos binários compostos por P407 e C971P ou C974P ou policarbofil foi determinada utilizando como parâmetro a força máxima necessária para a prova penetrar uma profundidade de 10 mm da amostra, conforme esquema da Figura 6.

A quantidade de 22,5 g de amostra foi colocada em béquer de vidro de 50 mL, evitando a formação de bolhas de ar. Na temperatura de 37 °C, uma prova analítica cônica de perspex (ângulo de 45°) foi comprimida uma vez no interior da amostra, com velocidade de 1,0 mm/s, profundidade de 10 mm e tempo de 25 s. A análise foi realizada em, no mínimo, três repetições. A partir do gráfico resultante de força versus tempo, a suavidade (força máxima necessária para que a prova penetre 10 mm da amostra) foi calculada.



Fonte: Sabrina B. de S. Ferreira

Figura 6. Esquema da determinação de *Softness* (a) e gráfico típico de tempo versus força máxima necessária para a prova penetrar uma profundidade de 10 mm: (A) suavidade (b).

3.2.8 Análise reológica de cisalhamento contínuo

Os reogramas de fluxo dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P e seus respectivos sistemas monopolímericos foram obtidos utilizando um reômetro de gradiente e tensão de cisalhamento controlado MARS II (Haake®), no modo de fluxo, nas temperaturas de 5, 25, 37 °C, com geometria cone-placa paralelas de 60 mm de diâmetro, separadas por uma distância fixa de 0,052 mm (PEREIRA, 2011). As amostras foram cuidadosamente aplicadas a placa inferior, assegurando o mínimo cisalhamento da formulação e permitindo um tempo de repouso (relaxamento da tensão introduzida antes da análise) de 5 minutos antes de cada determinação. As curvas ascendente e descendente de fluxo foram obtidas com um gradiente de cisalhamento partindo de 0 s⁻¹ até 2000 s⁻¹, dependendo de cada formulação. O gradiente de cisalhamento foi aumentado durante um período de 150 s. A seleção da faixa de cisalhamento foi determinada de acordo com a faixa de consistência de cada formulação (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007, JONES et al., 2009). As curvas ascendentes descendentes foram analisadas utilizando a equação de Oswald de Waele (Lei da potência – Power Law) para obtenção dos índices K e n (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007; JONES et al., 2009):

$$\tau = K\gamma^n \quad (3)$$

Onde: τ = tensão de cisalhamento, k = índice de consistência, γ = gradiente de cisalhamento, n = índice de fluxo.

Os modelos reológicos de Casson e Herschel-Buckley foram utilizados para obtenção do valor de cedência e estão respectivamente apresentadas abaixo pelas equações 4 e 5 (HEMPHILL; CAMPOS; PILEHVARI, 1993):

$$\tau = \sqrt[n]{(\tau_0^n + (\gamma n_p)^n)} \quad (4)$$

Onde: τ =tensão de cisalhamento, n = índice de fluxo, τ_0 = valor de cedência (valor de rendimento), γ = gradiente de cisalhamento, η_p = viscosidade plástica de Casson.

$$\tau = \tau_0 + k\gamma^n \quad (5)$$

Onde: τ = tensão de cisalhamento, τ_0 = valor de cedência (valor de rendimento), k = índice de consistência, γ = gradiente de cisalhamento, n = índice de fluxo.

Além disso, foram obtidos a área de tixotropia por meio do programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®) e a coeficiente de tixotropia (K_t) foi calculado pela equação 6 (SOVILJ, MILANOVIC, PETROVIC, 2013):

$$K_t = \left(\frac{1}{d}\right) \sum \Delta\tau_i \quad (6)$$

Onde: d = número de diferenças, $\Delta\tau_i = \tau'_i - \tau''_i$ em (Pa) das curvas de ida (τ'_i) e de volta (τ''_i) em um dado número de segmentos.

3.2.9 Análise reológica oscilatória

Utilizando um reômetro MARS II (Haake®), no modo oscilatório, com geometria cone-placa paralelas com 60 mm de diâmetro, separadas por uma distância fixa de 0,052 mm, as análises oscilatórias dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P, bem como seus respectivos sistemas monopoliméricos foram realizadas nas temperaturas 5, 25 e 37 °C. A Região Viscoelástica Linear (RVL) foi investigada pelo aumento da tensão oscilatória (torque sweep) a uma frequência fixa para cada amostra. A RVL foi identificada como a região onde a tensão e a deformação são diretamente proporcionais e o módulo de estocagem, ou elástico (G') permaneceu constante. Uma tensão dentro da RVL foi selecionada para subsequentes análises de varredura de frequência. As amostras foram cuidadosamente aplicadas a placa inferior do reômetro, assegurando o mínimo cisalhamento da formulação e permitindo um tempo de repouso (relaxamento da tensão introduzida antes da análise) de 5 minutos antes de cada determinação (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al, 2007; JONES et al., 2009; PEREIRA, 2011). Em um intervalo de frequência de 0,1 a 10,0 Hz, três repetições, no mínimo, foram analisadas para cada amostra. O módulo elástico (G'), o módulo viscoso ou de perda (G''), a viscosidade dinâmica (η') e a tangente de perda ou viscosa ($\tan \delta$) foram determinadas utilizando o programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®). Experimentalmente, o primeiro ponto de coleta de dado gerado pelo reômetro a 0,1 Hz é sujeito a artefatos do instrumento e, assim, foi tratado com cautela.

3.2.10 Cálculo do parâmetro de interação

A interação entre P407 e C971P das formulações binárias foi determinada por meio do cálculo do sinergismo reológico (BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009). O cálculo do

parâmetro de interação para as misturas binárias foram determinado através dos valores do módulo G' na frequência oscilatória de 10,0 Hz representados na equação 7:

$$\Delta G' = G'_{\text{mix}} \left(\frac{P407}{C971} \right) - (G'_{P407} + G'_{C971P}) \quad (7)$$

3.2.11 Determinação da temperatura de gelificação

A temperatura de transição sol/gel ($T_{\text{sol/gel}}$) das formulações poliméricas binárias compostas por P407 e C971P foi determinada utilizando um reômetro de tensão e gradiente controlados MARS II (Haake®), no modo oscilatório com rampa de temperatura, com geometria cone-placa paralelas com 60 mm de diâmetro, separadas por uma distância fixa de 0,052 mm (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007; JONES et al., 2009; PEREIRA, 2011). Cada amostra foi cuidadosamente aplicada à placa inferior do reômetro, assegurando o mínimo cisalhamento da formulação e permitindo um tempo de repouso (relaxamento de tensão introduzida antes da análise) de 5 minutos antes de cada determinação. Inicialmente, foi realizada a determinação da RVL de cada formulação nas temperaturas de 5 °C e 60 °C. Posteriormente, a análise de varredura da temperatura foi conduzida da temperatura de 5 °C a 60 °C, com incrementos de temperatura de 10 °C/min, seguindo a aplicação de uma tensão constante a frequência de 1,0 Hz. O módulo elástico (G'), o módulo viscoso e de perda (G''), a viscosidade dinâmica (η') e a tangente de perda ou viscosa ($\tan \delta$) foram determinadas utilizando o programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®). As análises foram realizadas com, no mínimo, três repetições para cada formulação. O ponto onde o módulo elástico foi a metade do caminho entre os valores para o estado solução e para o estado gel foi definido como o $T_{\text{sol/gel}}$, este foi calculado para as formulações que tiveram aumento significativo da viscosidade dinâmica com o aumento da temperatura (gelificação) (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007; JONES et al., 2009).

3.2.12 Análise estatística

Os efeitos da presença de P407 e C971P, bem como da concentração polimérica, do tipo de polímero e da temperatura no índice de consistência, no índice de fluxo, no valor de cedência, no coeficiente e área de tixotropia foram estatisticamente comparados utilizando Análise de Variância de três vias (ANOVA). Similarmente, os efeitos das concentrações e da presença de P407, C971P, C974P e PCB em cada sistema binário, assim como da temperatura nas propriedades mecânicas de textura foi estatisticamente avaliados utilizando ANOVA de três vias. Além disso, os efeitos das concentrações de cada componente polimérico na força

requerida para superar a ligação adesiva blendas poliméricas-mucina, bem como a temperatura de gelificação mecânica, determinação de *softness* e densidade relativa das preparações foram estatisticamente avaliados por meio de ANOVA de duas vias. Em todos os casos de ANOVA, comparações *post hoc* das médias dos grupos individuais foram realizadas utilizando o teste de Diferença Honestamente Significante de Tukey e um nível de $p < 0,05$ foi aceito para denotar significância (BRUSCHI, 2006; BRUSCHI et al., 2007; JONES et al., 2009; PEREIRA, 2011) e foi utilizado o programa Statistica 8.0®.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desenvolvimento e caracterização dos sistemas bioadesivos termorresponsivos

O desenvolvimento de blendas poliméricas contendo polímeros bioadesivos e termorresponsivos tem demonstrado ser uma ferramenta promissora. Esses sistemas apresentam fácil administração nas superfícies biológicas, devido à forma líquida em temperatura ambiente e posteriormente, ao se transformar em géis pelo estímulo da temperatura corpórea, conseguem aderir-se à superfície epitelial por longos períodos e liberar o fármaco de maneira modificada e controlada (GRATIERI et al., 2010; BALOGLU et al., 2011).

Desta maneira, uma ampla faixa de características físicas pode ser obtida pela manipulação da rede estrutural dos sistemas poliméricos (BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011). As formulações poliméricas binárias, preparadas com proporções diversas de P407 e C971P ou C974P ou polycarbofil apresentaram diferenças quanto a aparência e a consistência. Observou-se que as preparações contendo P407 e C974P ou polycarbofil foram mais consistentes que as formulações da plataforma P407/C971P. E o aumento da concentração dos polímeros das três plataformas poliméricas levou ao formação de preparações mais consistentes. Ademais, as preparações mais concentradas apresentaram ampla quantidade de bolhas de ar, o que se tornou um inconveniente ao interferir nos resultados obtidos pelas análises de reológicas e mecânicas. Para evitar essa interferência das bolhas de ar, estas foram retiradas por espatulação ou por centrifugação.

Há relatos na literatura (BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011), que o pH afeta a viscosidade, porém o agente neutralizante (tampão tris, trietanolamina ou solução de hidróxido de sódio) não afeta de maneira direta. Entretanto, o uso de trietanolamina como agente neutralizante (pH 6,9 - 7,1) para a obtenção das formulações deste estudo justificou-se devido a utilização clínica e aumento das propriedades de bioadesão das blendas poliméricas (TAMBURIC, CRAIG, 1995; MUSIAL, KUBIS, 2004; BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011).

4.1.1. Análises mecânicas no desenvolvimento e caracterização de sistemas bioadesivos termorresponsivos

As análises mecânicas tais como análise de perfil de textura, mucoadesão, determinação de *softness* e avaliação mecânica da temperatura de gelificação permitem prever *in vitro* o comportamento dos sistemas poliméricos *in vivo*, sob diferentes condições ambientais e fisiológicas, além de prever a potencial utilização clínica (JONES et al., 2009; BALOGLU et al., 2011; TUĞCU-DEMIRÖZ et al., 2013).

Diversos estudos têm apresentado resultados com a utilização de análises mecânicas no desenvolvimento e caracterização de sistemas poliméricos bioadesivos termorresponsivos para o uso periodontal, vaginal, ocular, nasal, retal e tópico (CHANG et al., 2002; HAN et al., 2006;

BRUSCHI et al., 2007; ZAKI et al., 2007; MAYOL et al., 2008; JONES et al., 2009; GRATIERI et al., 2010; FABRI et al., 2011; YUAN et al., 2012; PEREIRA et al., 2013; TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013). Deste modo, as propriedades mecânicas apresentam grande valor nos estudos de pré-formulação e formulação, permitindo assim identificar rapidamente as interações físico-químicas entre os componentes das blendas poliméricas bioadesivas termorresponsivas (JONES, WOOLFSON, DJOKIC, 1996).

4.1.1.1 Determinação da densidade relativa

A densidade da formulação é a razão do peso pelo volume da preparação, já a densidade relativa é o quociente entre a densidade do gel e a densidade da água. Segundo Pereira (2011), a determinação da densidade relativa apresenta suma importância ao representar um parâmetro de caracterização para reconhecimento das blendas poliméricas e é considerada como análise complementar as demais caracterizações. Foram realizadas as determinações de densidade das formulações monopoliméricas de P407, C971P, C974P e PCB, bem como das blendas poliméricas, expostos na Tabela 1. Os valores de densidade relativa obtidos foram próximos aos valores de densidade da água, que provavelmente deve-se a grande quantidade de água nos sistemas, no mínimo 80% (p/p).

Tabela 1. Densidade relativa dos sistemas monopoliméricos de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P[®] (C971P), Carbopol 974P[®] (C974P) e policarbofil (PCB) e dos sistemas poliméricos binários de P407 e C971P ou C974P ou PCB ^a

Formulações	Densidade (g/mL)		
	P407/C971P	P407/C974P	P407/PCB
15 / 0	1,0244± 0,0011	1,0244± 0,0011	1,0244± 0,0011
20 / 0	1,0327± 0,0001	1,0327± 0,0001	1,0327± 0,0001
0/ 0,10	1,0001± 0,0006	1,0000±0,0011	1,0012±0,0003
0/ 0,15	1,0015± 0,0015	0,9988±0,0031	1,0017±0,0008
0/ 0,20	1,0022± 0,0009	1,0001±0,0005	0,9997± 0,0005
0/ 0,25	1,0020± 0,0006	1,0003±0,0012	1,0010± 0,0006
0/ 0,50	1,0041± 0,0013	1,0010± 0,0028	1,0008± 0,0005
15 / 0,10	1,0240 ± 0,0009	1,0244 ± 0,0005	1,0241 ± 0,0005
15 / 0,15	1,0252 ± 0,0025	1,0253 ± 0,0012	1,0252 ± 0,0004
15 / 0,20	1,0217 ± 0,0014	1,0238 ± 0,0007	1,0212 ± 0,0059
15 / 0,25	1,0231 ± 0,0004	1,0194 ± 0,0080	1,0259 ± 0,0016
15 / 0,50	1,0250 ±0,0010	1,0229 ± 0,0029	1,0197 ±0,0007
20 / 0,10	1,0306± 0,0007	1,0311± 0,0005	1,0305± 0,0007
20 / 0,15	1,0286± 0,0016	1,0344± 0,0009	1,0324± 0,0007
20 / 0,20	1,0311± 0,0012	1,0313± 0,0008	1,0327± 0,0008
20 / 0,25	1,0299± 0,0015	1,0327± 0,0012	1,0320± 0,0008
20 / 0,50	1,0189± 0,0070	1,0239± 0,0020	1,0264± 0,0007

^a Cada média representa a média (\pm desvio padrão) de pelo menos três repetições.

O teste de análise de variância foi realizado somente para as blendas poliméricas e os sistemas monopoliméricos de P407, pois considerou-se que a maior quantidade deste polímero ocasionou alterações significativas na densidade das formulações. Enquanto que as formulações monopoliméricas de C971P, C974P e PCB não causaram o aumento significativo na densidade das preparações, em função das baixas concentrações dos carbômeros.

Em relação aos valores de densidade relativa das blendas P407/C971P e P407/PCB verificou-se que o aumento da concentração de P407, elevou significativamente a densidade das preparações em ambas as plataformas ($p < 0,05$). Já as blendas poliméricas compostas por 0,50% (p/p) de C971P ou PCB apresentaram valores de densidade relativa significativamente menores ($p < 0,05$) que as formulações com ausência de C971P e PCB (compostas por P407) e que as blendas contendo as demais concentrações de C971P e PCB. Teoricamente, o aumento na concentração de C971P e PCB ocasionariam ao aumento significativo da densidade relativa das diferentes formulações, embora o erro correspondente a formação das bolhas de ar nas concentrações 20/0,25 e 20/0,50% (p/p) nas blendas P407/C971P e P407/PCB levou a diminuição de 1,0299 para 1,0189 g/mL e 1,0320 para 1,0264 g/mL, respectivamente.

Quanto as misturas binárias de P407 e C974P, observou-se que o efeito de presença de carbômero, bem como o aumento da concentração do mesmo não alterou significativamente os valores de densidade relativa. Por outro lado, o aumento da concentração de P407 levou ao aumento significativo da densidade relativa ($p = 0,000139$).

4.1.1.2 Avaliação mecânica da temperatura de gelificação

A temperatura em que a formulação deixa de ser um líquido claro e transforma-se em gel é denominada temperatura de gelificação ($T_{\text{sol-gel}}$), e representa um parâmetro de grande importância no desenvolvimento de sistemas poliméricos binários, uma vez que se o sistema apresentar $T_{\text{sol-gel}}$ entre 25 e 37 °C, a formulação estará líquida durante a aplicação e gelificada no local de ação (BRUSCHI, 2006; GRATIERI et al., 2009; BALOGLU et al., 2011). Desta forma, os resultados obtidos pela temperatura de gelificação permitiram prever o comportamento das diversas formulações, bem como selecionar junto as demais análises mecânicas e reológicas, quais as formulações mais adequadas ao uso como sistemas bioadesivos termorresponsivos.

A propriedade termorresponsiva dos sistemas bioadesivos termorresponsivos foi avaliada e os resultados são expostos na Tabela 2. Esta determinação foi baseada na observação da temperatura em que ocorreu a imobilização da barra magnética devido à gelificação (BALOGLU et al., 2011).

Tabela 2. Temperatura de transição sol/gel ($T_{sol/gel}$) obtida para os sistemas monopolímericos de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P[®] (C971P), Carbopol 974P[®] (C974P) e policarbofil (PCB) e dos sistemas poliméricos binários de P407 e C971P ou C974P ou PCB ^a

Formulações	$T_{sol/gel}$ (°C)		
	P407/C971P	P407/C974P	P407/PCB
15/ 0	39,00 ± 0,58	39,00 ± 0,58	39,00 ± 0,58
20/ 0	28,67 ± 0,58	28,67 ± 0,58	28,67 ± 0,58
15 / 0,10	37,67 ± 1,52	42,00 ± 2,00	40,67 ± 1,15
15 / 0,15	40,33 ± 1,52	36,67 ± 1,15	35,67 ± 1,53
15 / 0,20	37,00 ± 1,00	37,33 ± 0,58	36,00 ± 1,00
15 / 0,25	Gelificaram em geladeira	33,67 ± 1,53	31,67 ± 1,15
15 / 0,50	Gelificaram em geladeira	Gelificaram em geladeira	Gelificaram em geladeira
20 / 0,10	27,33 ± 0,5774	27,33 ± 1,15	27,00 ± 0,57
20 / 0,15	25,00 ± 1,0000	26,67 ± 1,15	24,67 ± 1,15
20 / 0,20	23,67 ± 0,5774	25,33 ± 0,58	22,33 ± 1,15
20 / 0,25	Gelificaram em geladeira	23,67 ± 0,58	22,67 ± 0,58
20 / 0,50	Gelificaram em geladeira	Gelificaram em geladeira	Gelificaram em geladeira

^a Os valores representam a média ± desvio padrão de, no mínimo, três replicatas.

As formulações monopolímericas de P407, 15 e 20% (p/p), apresentaram valores de $T_{sol-gel}$, na maioria das vezes, maiores que as respectivas formulações poliméricas contendo concentrações crescentes de C971P ou C974P ou PCB. Assim, a adição dos polímeros bioadesivos alterou a temperatura de gelificação das preparações. A transição sol/gel é induzida pelo aumento da temperatura, mas depende da concentração dos polímeros e presença de aditivos como sais e outros polímeros. Nesse sentido, a presença dos polímeros bioadesivos, ocasionaram a diminuição da $T_{sol-gel}$, em função do caráter hidrofílico dos polímeros bioadesivos o qual permitiu o alto intumescimento junto a porção hidrofílica de P407 facilitando assim a auto-organização da micelas e conseqüente formação do gel. Logo, o aumento da concentração destes proporciona a diminuição da $T_{sol-gel}$ e aumento na força do gel (BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011).

Ao observar e comparar as temperaturas de gelificação das três plataformas poliméricas verifica-se que os sistemas 15/0,25 e 20/0,25 de P407/C971P gelificaram em geladeira, enquanto que as demais plataformas P407/C974P e P407/PCB apresentaram $T_{sol-gel}$ entre 20 e 30°C nas mesmas concentrações poliméricas. Este fenômeno deve-se a maior quantidade de grupamentos carboxílicos livres de C971P disponíveis para interagir com a porção hidrofílica de P407, o que ocasiona na formação do gel e aumento da viscosidade em temperaturas mais baixas.

As temperaturas de gelificação são consideradas adequadas se estiverem entre 25 e 37 °C (CHANG et al., 2002; BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011). Tendo em vista as características desejadas para as blends poliméricas, como tempo de residência prolongado e capacidade de contato superior, as formulações com as temperaturas de gelificação mais adequadas foram

15/0,20, 20/0,10, 20/0,15 para a blenda P407/C971P, 15/0,15, 15/0,20, 15/0,25, 20/0,10, 20/0,15, 20/0,20 para o sistema P407/C974P e 15/0,15, 15/0,20, 15/0,25, 20/0,10 para a plataforma P407/PCB.

Se a $T_{\text{sol-gel}}$ das blendas é mais baixa que 25 °C tem-se a formação do gel em temperatura ambiente, o que dificulta a manufatura, manuseio e a administração deste, como nas formulações 15/0,25, 15/0,50, 20/0,20, 20/0,25 e 20/0,50 para a plataforma P407/C971P, 15/0,50, 20/0,25 e 20/0,50 para o sistema P407/C974P e 15/0,50, 20/0,15, 20/0,20, 20/0,25 e 20/0,50 para o blenda P407/PCB. Todavia, quando a $T_{\text{sol-gel}}$ é maior que 37 °C, a preparação permanece líquida no local de aplicação, causando escoamento e perda do sistema do sítio de ação, para a combinação 15/0,10 nas três plataformas poliméricas binárias (P407/C971P; P407/C974P e P407/PCB) e 15/0,15 do sistema P407/C971P.

Entretanto, dependendo do local de aplicação no corpo humano, mesmo as formulações consideradas apropriadas podem ser indesejadas devido as diferenças de temperatura nas regiões corpóreas. Conseqüentemente, as preparações 15/0,20 (P407/C971P) e 15/0,15 e 15/0,20 para as blendas P407/C974P e P407/PCB seriam utilizadas em locais onde a temperatura é próxima a 37 °C, como no intestino e demais órgãos da cavidade abdominal, por apresentar temperaturas de gelificação entre 37,33 e 35,67 °C, em que iriam gelificar no local de aplicação e não iriam escorrer. No entanto, as formulações 20/0,10, 20/0,15 da plataforma P407/C971P, 20/0,10, 20/0,15 e 20/0,20 da blenda P407/C974P e 20/0,10 de P407/PCB por apresentarem temperaturas de gelificação por volta de 28 °C poderiam utilizadas em áreas menos quentes do corpo como as extremidades, pés, mãos, orelha, boca, evitando o risco de gelificar durante a aplicação.

4.1.1.3 Análise de perfil de textura

Durante o desenvolvimento de sistemas contendo polímeros mucoadesivos deve ser avaliada a resistência das blendas ao clearance mucociliar, que consiste na defesa natural do organismo contra a deposição de impurezas na membrana mucosa e que pode prejudicar a retenção do sistema a camada mucosa (CARVALHO et al., 2010). Em suma, sob essas condições, os parâmetros *in vivo* podem apresentar variações na eficácia terapêutica. Por esta razão as análises de perfil de textura (TPA) permitiram avaliar as propriedades das diferentes preparações, de modo a garantir informações a respeito da estrutura física dos géis, além de ser considerado como método conveniente e rápido para caracterização mecânica de sistemas semissólidos (JONES, WOOLFSON, DJOKIC, 1996; BALOGLU et al., 2011; TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013).

Além disso, as análises de perfil de textura consistem em uma técnica penetrométrica que tem sido extensivamente empregada na caracterização de alimentos e tem emergido como

técnica útil no ramo da caracterização farmacêutica. Essas análises são realizadas com auxílio de instrumento analisador de textura, que é capaz de medir forças de compressão e extensão. Adicionalmente, podem ser programados com vários tempos de espera e apresentam diversas provas analíticas e dispositivos de teste (CARVALHO et al., 2013).

Deste modo, os parâmetros dureza, compressibilidade, adesividade, elasticidade e coesividade das formulações monopoliméricas e dos sistemas poliméricos binários compostos por P407/C971P, P407/C974P e P407/PCB foram obtidos por meio da análise de perfil de textura e os resultados estão expostos nos apêndices em formato de tabela. Estes parâmetros foram avaliados estatisticamente os efeitos de presença dos polímeros, P407, C971P, C974P e PCB, bem como o aumento da concentração, além do efeito do aumento da temperatura em cada um dos parâmetros.

A dureza expressa a aplicação do gel no local desejado, enquanto a compressibilidade determina a remoção do produto do material de embalagem e sua espalhabilidade no sítio de aplicação, formando uma camada homogênea e evitando o desconforto pelo paciente. Esses parâmetros compreendem o trabalho ou estresse requerido para remover a amostra do material de embalagem e conseqüentemente administrar no local de aplicação. Essas características quantificam a deformação da amostra sobre compressão. Assim, os valores de dureza e compressibilidade devem ser baixos para retirar facilmente o gel do material de embalagem, para administrar no tecido mucoso e espalhar no tecido epitelial (GRATIERI et al., 2010; BALOGLU et al., 2011; TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013). Não obstante, os valores de dureza e compressibilidade, não devem ser tão baixos ao ponto de sair totalmente do material de acondicionamento ou escorregar e se perder do local de ação, respectivamente.

Já a adesividade representa um parâmetro desejável no desenvolvimento de géis mucoadesivos, uma vez que uma maior adesão pode implicar em uma maior retenção na superfície mucosa, e conseqüentemente, maior eficácia clínica dessas formulações (GRATIERI et al., 2010; TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013). Em outras palavras, a adesividade é definida como o trabalho necessário para superar as forças de atração entre a superfície da amostra e a superfície da prova, sendo determinada a partir da área sobre a curva força-distância na parte de tensão do gráfico (BRUSCHI, 2006; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009; PEREIRA, 2011; BALOGLU et al., 2011). Nota-se que a adesividade é uma dependente combinação dos efeitos das forças coesivas e adesivas (TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013), sendo a informação proporcionada por este parâmetro útil para a aplicação pretendida, visto que tem sido reportada a relação entre a bioadesão e a adesividade dessas formulações (JONES et al., 2000; BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011; BALOGLU et al., 2011).

Os gráficos de dureza, compressibilidade e adesividade dos três sistemas poliméricos binários (P407/C971P, P407/C974P e P407/PCB) e seus respectivos sistemas monopoliméricos estão representados, respectivamente nas Figuras 7, 8 e 9.

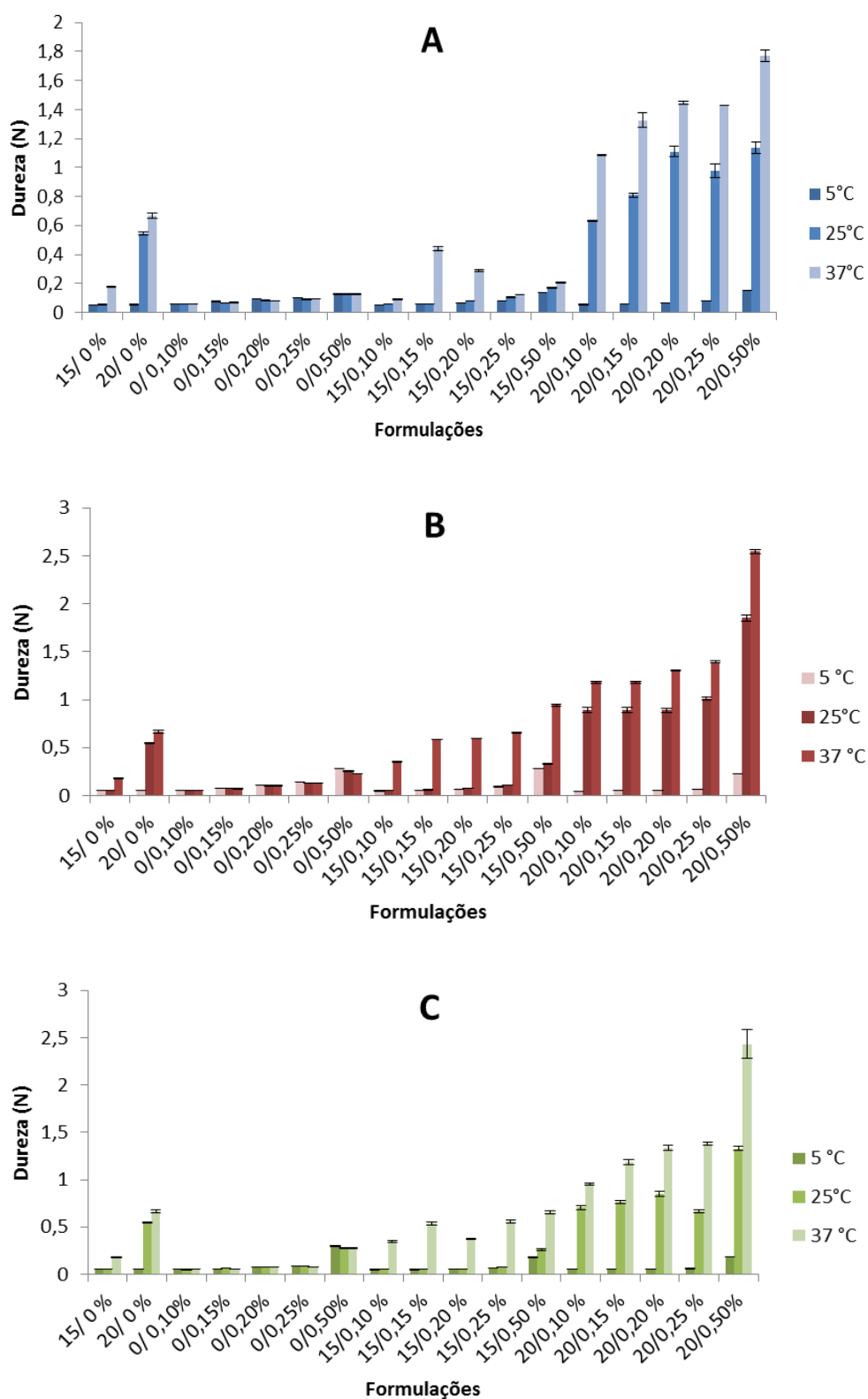


Figura 7. Dureza dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

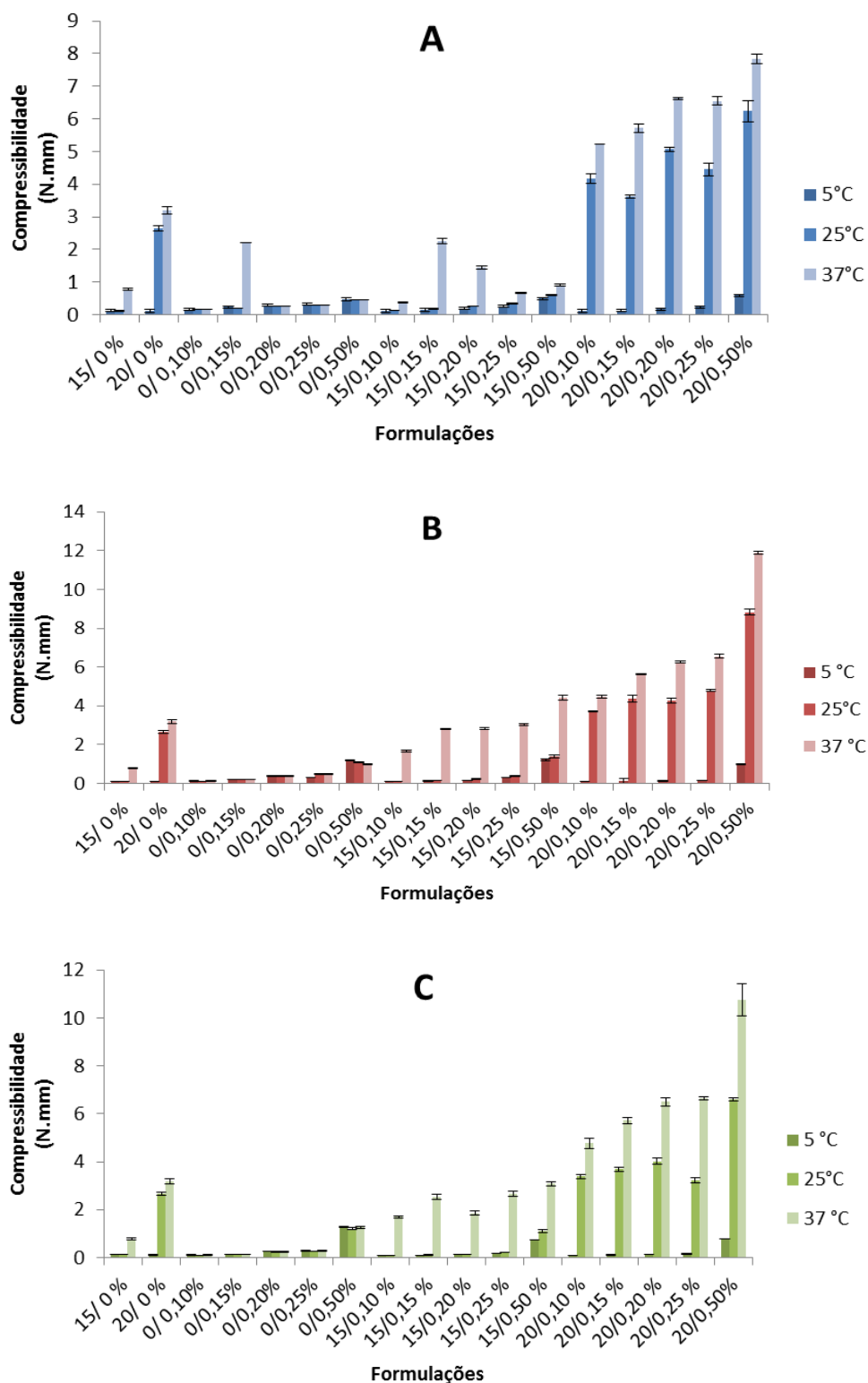


Figura 8. Compressibilidade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopolímericos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

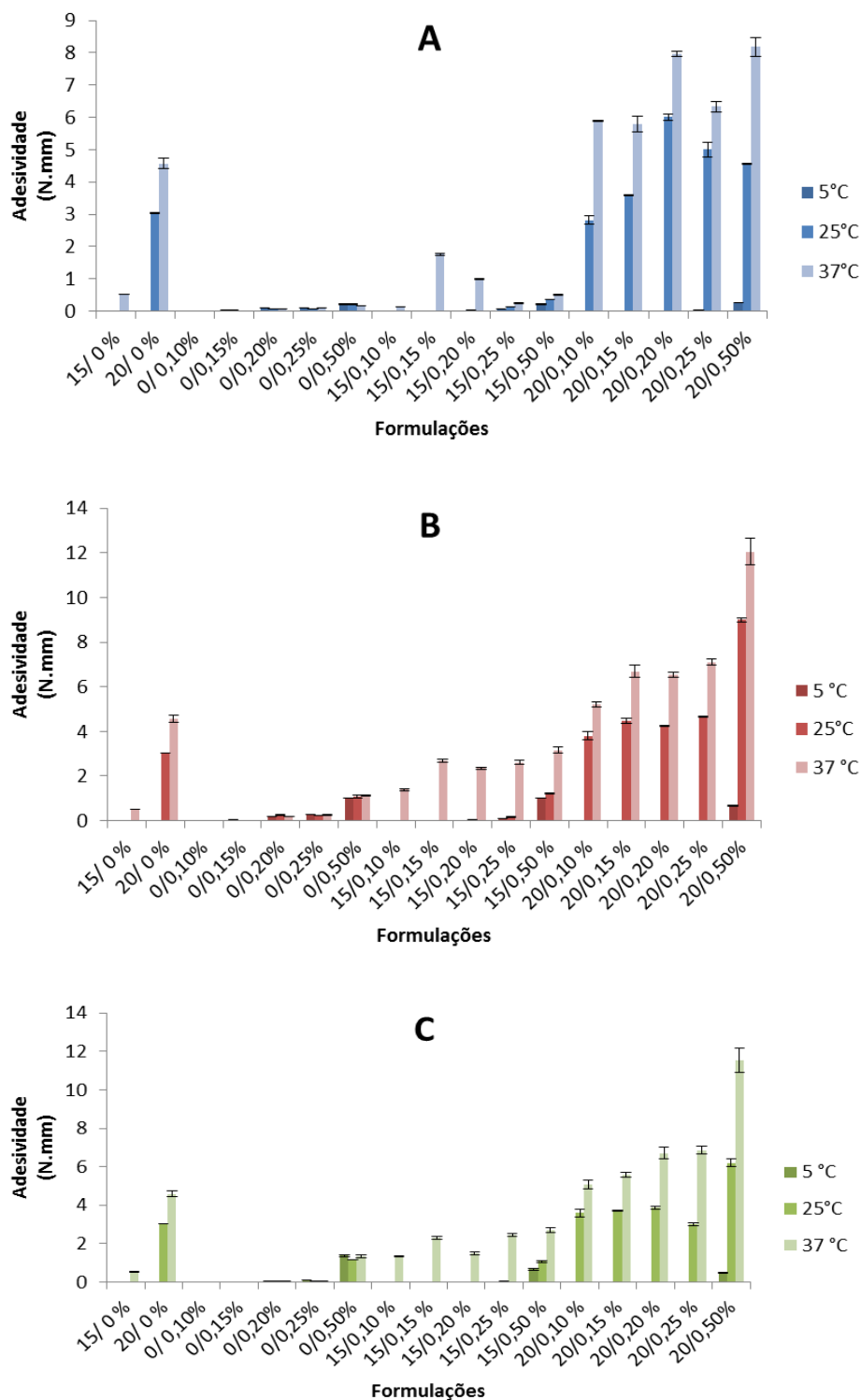


Figura 9. Adesividade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

Deste modo, verificou-se que a o aumento da concentração de P407 de 15 para 20% (p/p), a força ou o trabalho requerido para remover a amostra do material de embalagem e consequentemente administrar no local de aplicação, bem como o trabalho necessário para

destacar a formulação do local de aplicação foram significativamente maiores ($p < 0,05$), devido a melhor estruturação e viscosidade dos sistemas (Figuras 7, 8 e 9). Jones e colaboradores (1996) demonstraram que a compressibilidade e a dureza foram dependentes da concentração dos polímeros nas formulações. Adicionalmente, alguns autores mencionaram a existência de relação entre a dureza e o tempo de retenção da formulação no local de aplicação, uma vez que uma dureza adequada impede que a preparação seja diluída pelo clearance mucociliar (JONES, WOOLFSON, DJOKIC, 1996; HÄGERSTRÖM, 2003; GRATIERI et al., 2010). Mas também, a viscosidade também pode influenciar na obtenção do parâmetro de adesividade das preparações, desse modo este fator explica a existência da alta adesividade de formulação monopolimérica contendo 20% (p/p) de P407.

O aumento da temperatura também levou ao aumento significativo da dureza, compressibilidade e adesividade das preparações, que pode ser evidenciado pela termorreversibilidade entre 25 e 40°C, onde tem-se a estruturação dos sistemas. A maior adesividade em 37 °C é uma característica desejável, visto que isso evidencia a maior adesão dos sistemas na camada mucosa ou epitelial, permitindo maior tempo de contato dos sistemas poliméricos. Assim, os valores de adesividade atuam como uma evidência de mucoadesão, favorecendo a melhor retenção da formulação no local de aplicação (JONES, WOOLFSON, DJOKIC, 1996; BRUSCHI, 2006; ANDREWS, LAVERTY, JONES, 2009).

Ao comparar os valores de dureza, compressibilidade e adesividade obtidos pelos três tipos de blendas poliméricas verificou-se que a blenda P407/C974P apresentou maiores valores, seguida por P407/PCB e P407/C971P. Estes resultados se devem provavelmente a maior quantidade de ligações cruzadas em C974P seguida por PCB, o que garante a formação de sistemas mais consistentes e conseqüentemente, mais duros, mais difíceis de comprimir e mais adesivos.

A elasticidade pode ser definida com a capacidade do gel de se distender e retornar a seu estado inicial e é calculada pela razão entre o tempo em que ocorre a força máxima da segunda compressão pelo tempo em que ocorre a força máxima da primeira compressão. Os efeitos de presença e aumento das concentrações de P407 e de C971P, bem como da temperatura não ocasionaram diferenças significativas nos valores de elasticidade das preparações (Figura 10). Por outro lado, as blendas P407/C974P e P407/PCB contendo 20% (p/p) de P407 apresentaram valores de elasticidade significativamente menores ($p < 0,05$) que as preparações compostas por 15% (p/p) e que as formulações com ausência de P407. Em TPA, os baixos valores numéricos de elasticidade indicam melhores elasticidades, pois a razão de tempo necessário para que o sistema sujeito a uma tensão retorne a estrutura tridimensional inicial é menor. Portanto, os sistemas poliméricos P407/C974P e P407/PCB compostos por 20% (p/p) de P407 apresentaram capacidade de se distender e retornar ao seu estado inicial em menor tempo que os sistemas P407/C971P (JONES, WOOLFSON, DJOKIC, 1996; BALOGLU et al., 2011; TUĞCU-

DEMIRÖZ et al., 2013). Além disso, as preparações P407/C974P e P407/PCB não foram influenciadas pelo efeito de presença de C974P ou PCB e pelo aumento da temperatura.

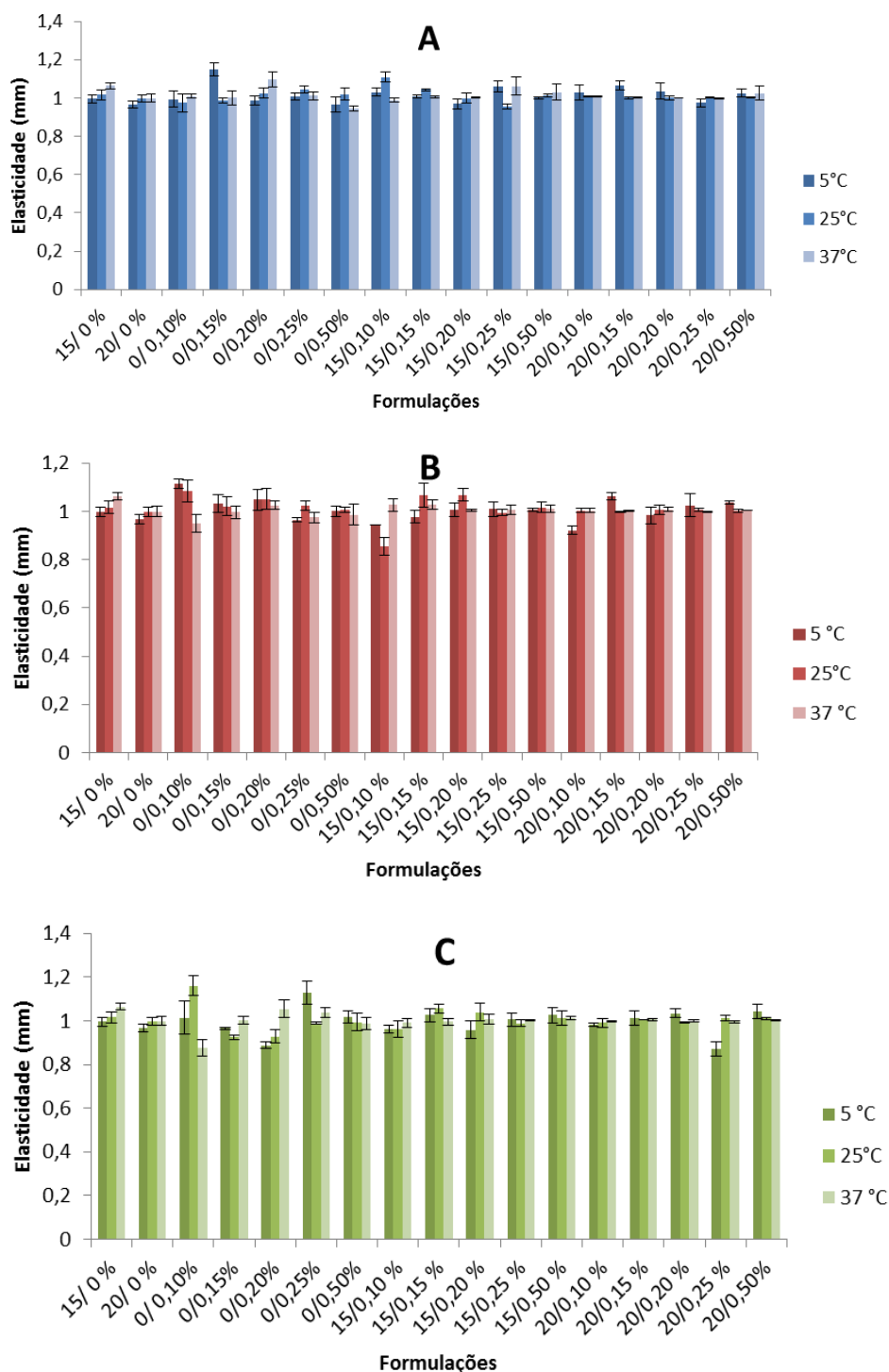


Figura 10. Elasticidade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopoliméricos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

A coesividade (Figura 11) é um parâmetro que pode influenciar no desempenho do sistema, visto que está relacionado à reestruturação, após as sucessivas tensões de cisalhamento empregadas durante a aplicação da formulação (TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013). Desta forma, a manutenção da coesividade em sistemas poliméricos é relacionada às interações intermoleculares, principalmente as ligações de hidrogênio e ligações cruzadas com a participação de grupos carboxílicos livres (não carregados) e a mobilidade da água na amostra (JONES et al., 2009; PEREIRA, 2011). Altos valores de coesividade representam elevadas forças atrativas entre as moléculas das blendas poliméricas, bem como elevado desempenho do produto no local de aplicação. Desta maneira, tem-se a total recuperação estrutural após a aplicação da formulação (TUĞCU-DEMİRÖZ et al., 2013).

Observou-se que as formulações contendo somente C971P ou C974P (ausência de P407) não foram significativamente diferentes das blendas contendo 20% (p/p) de P407, quando se avaliou o efeito da presença e do aumento da concentração de P407 das plataformas P407/C971P e P407/C974P. Por outro lado, as blendas contendo 15% (p/p) de P407 de P407/C971P apresentaram valores de coesividade significativamente menores ($p=0,000022$) que as demais preparações, principalmente a 37 °C, onde a maior influência de C971P determinou com que as formulações estivessem mais fluídas. Já as formulações contendo 20% de P407 apresentaram um menor abaixamento da coesividade devido a maior quantidade de P407 disponível para realizar interações com C971P. Assim como para a blenda P407/C971P, as formulações do sistema polimérico P407/C974P contendo 15% (p/p) de P407 foram significativamente menos coesas ($p=0,030482$) se comparada aos sistemas com ausência de P407. Adicionalmente, as preparações da blenda P407/PCB contendo 20% (p/p) de P407 apresentaram valores de coesividade significativamente maiores ($p<0,05$) que as preparações compostas por 15% (p/p) de P407 e com ausência de P407, ou seja, as forças intermoleculares, bem como a reestruturação destes sistemas foram maiores.

Além disso, a coesividade diminuiu significativamente ($p<0,05$) quando se avaliou o efeito da presença e do aumento da concentração de C971P na blenda P407/C971P, que se explica pela existência da competição entre as moléculas de C971P para realizar interações com as moléculas de P407, devido à elevada quantidade de grupamentos carboxílicos de C971P que ocasionaram pelo alto intumescimento da rede polimérica dos sistemas e a consequente, baixa coesividade. Já as preparações contendo 0,15, 0,20, 0,25 e 0,50% (p/p) de C974P da blenda P407/C974P apresentaram valores de coesividade significativamente maiores ($p<0,05$) que as demais concentrações, em função da maior reticulação de C974P que permitiu que houvesse o aumento das forças atrativas entre as moléculas dos polímeros. E as preparações com ausência de policarbofil (contendo somente P407) foram significativamente mais coesas ($p<0,05$) que preparações da plataforma P407/PCB, pois a presença de PCB interfere interações entre os polímeros.

O aumento da temperatura levou a diminuição significativa ($p < 0,05$) da coesividade de P407/C971P, o que demonstra que o tempo necessário para que o material recupere a sua estruturação e viscosidade inicial seja maior a 37 °C. Em contraste, a coesividade dos sistemas poliméricos de P407/C974P não foi influenciada pela temperatura. Já os sistemas poliméricos P407/PCB apresentaram valores estatisticamente maiores ($p < 0,05$) de coesividade a 25 °C do que nas temperaturas de 5 e 37 °C, pois provavelmente esta é a temperatura ótimo para as propriedades dos sistemas.

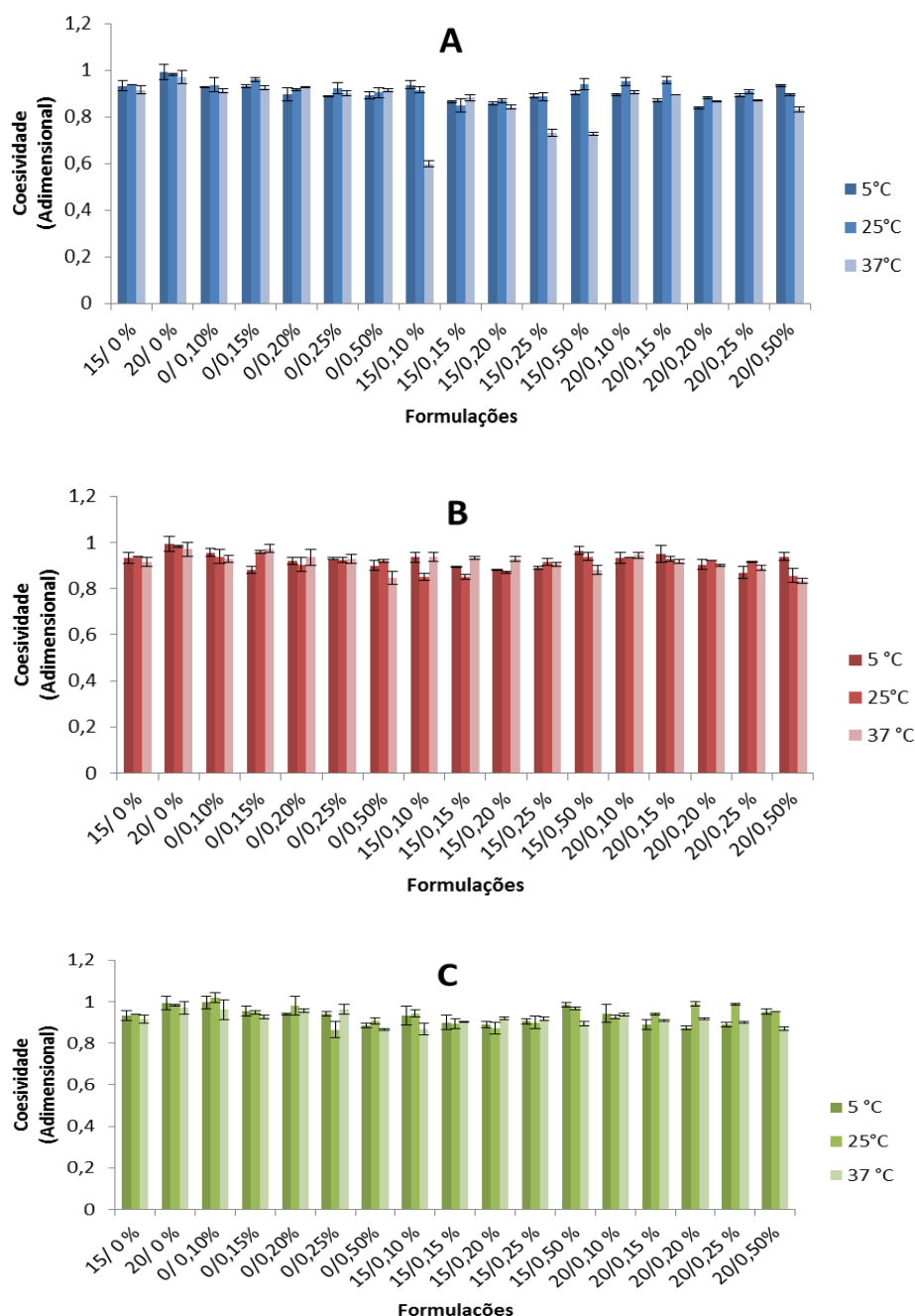


Figura 11. Coesividade dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P (A) ou C974P (B) ou PCB (C) e seus respectivos sistemas monopolímericos. Cada barra dos gráficos representam a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

4.1.1.4 Avaliação *in vitro* da força mucoadesiva

A interação entre as preparações e a superfície mucosa foi avaliada e quantificada por meio da análise de mucoadesão pelo método de tensão, conforme descrito anteriormente (JONES et al., 2000; BRUSCHI, 2006; BALOGLU et al., 2011), utilizando um disco de mucina parcialmente hidratado como substrato. Os resultados obtidos para cada formulação monopolimérica contendo C971P, C974P, PCB, bem como cada blenda polimérica contendo P407 e C971P ou C974P ou policarbofil está representada na Tabela 3.

Foram avaliados estatisticamente os efeitos da presença e do aumento da concentração de C971P, C974P ou PCB, bem como do aumento da concentração de P407 na mucoadesão das preparações. Entretanto, não foram realizadas as determinações *in vitro* da força mucoadesiva das formulações monopoliméricas de P407, devido à ausência de propriedades mucoadesivas evidenciadas pelos estudos *in vivo* de tempo de contato realizados por Edsman e colaboradores (1998) (DUMORTIER et al., 2006; JONES et al., 2009; BHOWMIK et al., 2013).

Tabela 3. Força mucoadesiva das formulações monopoliméricas contendo Carbopol 971P[®] (C971P), Carbopol 974P[®] (C974P) e policarbofil (PCB) e das formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e C971P ou C974P ou PCB^a

Formulações	Força (N)		
	P407-C971P	P407-C974P	P407-PCB
0/ 0,10	- ^b	- ^b	- ^b
0/ 0,15	- ^b	- ^b	- ^b
0/ 0,20	- ^b	- ^b	- ^b
0/ 0,25	- ^b	- ^b	- ^b
0/ 0,50	- ^b	- ^b	- ^b
15 / 0,10	- ^b	- ^b	- ^b
15 / 0,15	0,2442 ± 0,0074	- ^b	- ^b
15 / 0,20	0,2300 ± 0,0168	- ^b	- ^b
15 / 0,25	0,1739 ± 0,0079	0,2313 ± 0,0247	0,2373 ± 0,0115
15 / 0,50	0,2252 ± 0,0016	0,2223 ± 0,0066	0,2224 ± 0,0093
20 / 0,10	- ^b	- ^b	- ^b
20 / 0,15	0,3759 ± 0,0099	- ^b	0,3043 ± 0,0333
20 / 0,20	0,3522 ± 0,0406	0,5390 ± 0,0410	0,3017 ± 0,0122
20 / 0,25	0,3865 ± 0,0068	0,4400 ± 0,0246	0,2121 ± 0,0073
20 / 0,50	0,2846 ± 0,0167	0,4203 ± 0,0365	0,2025 ± 0,0117

^a Cada média representa a média (± desvio padrão) de pelo menos três replicatas.

^b Falha na interface amostra/amostra.

A determinação da força mucoadesiva das formulações monopoliméricas de Carbopol 971P[®], Carbopol 974P[®] e policarbofil também não pôde ser realizada, em função da baixa dureza destas preparações, as quais o equipamento não pôde detectar. Conseqüentemente, a prova de policarbonato cedeu nos sistemas e as suas baixas coesividades fez com que pedaços dos mesmos saíssem junto com o comprimido. Deste modo, a interação entre P407 e C971P ou

C974P ou PCB provavelmente promoveu o aumento da força de interação entre os dois polímeros, aumentando a coesão das blendas poliméricas.

Conforme abordado anteriormente, a adição de C971P às formulações contendo somente P407 ocasionaram o aumento na mucoadesão das preparações P407/C971P. Entretanto, o aumento da concentração de C971P não influenciou significativamente na mucoadesão das blendas poliméricas. Já a formulação contendo 0,20% (p/p) de C974P da blenda P407/C974P apresentou força mucoadesiva significativamente maior ($p=0,000198$) que as preparações contendo 0,25 e 0,50% (p/p) deste carbômero. O mesmo ocorreu com a blenda P407/PCB em que os sistemas poliméricos contendo 0,15 e 0,20% (p/p) de policarbofil apresentaram valores força mucoadesiva significativamente maiores ($p<0,05$) que as preparações contendo 0,25 e 0,50% (p/p) de PCB. Logo, verifica-se que, para todas as blendas contendo a concentração máxima de 0,50% (p/p) dos polímeros bioadesivos a mucoadesão diminuiu, mesmo na plataforma P407/C971P, onde a diferença não é significativa. Teoricamente, a maior quantidade de polímero bioadesivo estaria disponível para realizar mucoadesão mais intensa, mas isso não ocorre. Portanto, a maior quantidade de polímeros bioadesivos induz a uma maior interação com P407, devido a grande quantidade de hidroxilas nas cadeias de C971P e PCB. Consequentemente, tem-se a diminuição das hidroxilas livres para interagir com a mucina. Isto será comprovado posteriormente para o parâmetro de interação do módulo elástico (G') da plataforma P407/C971P.

O aumento da concentração de P407 de 15 para 20% (p/p) na blendas poliméricas P407/C971P, P407/C974P e P407/PCB ocasionaram o aumento significativo ($p<0,05$) da força necessária para quebrar a ligação mucoadesiva das formulações com o disco de mucina, provavelmente devido ao aumento da concentração de P407 que promoveu a melhor estruturação dos sistemas. Sabe-se que os carbômeros apresentam propriedades mucoadesivas (BONACUCINA, 2004; MEZREB et al., 2004; HOSMANI et al., 2006; LUBRIZOL, 2013b). Portanto, existiu a possibilidade de maior contato entre as interfaces, o que permitiu o movimento da água a partir das blendas poliméricas para o disco de mucina, permitindo a força de ligação entre essa e as demais formulações (WOOLFSON et al., 1995; PEREIRA, 2011; BRUSCHI, 2006).

A utilização de trietanolamina, como agente de neutralização nas formulações, permitiu um bom desempenho mucoadesivo das blendas, assim como foi observado por Tamburic e Craig (1995), Bruschi (2006) e Pereira (2011). De acordo com Tamburic e Craig (1995), os sistemas neutralizados apresentam uma maior densidade de carga que os sistemas não neutralizados, devido à presença da base que promove a dissociação. Sabe-se que a natureza expandida da rede polimérica contribuiu para a força mucoadesiva, assim, a conformação não emaranhada das moléculas poliméricas das formulações neutralizadas pode ser explicada por esses efeitos.

Quanto ao polímero termorresponsivo P407, reportou-se que os segmentos de OP se agregaram formando o núcleo de micelas em resposta ao aumento da temperatura e os segmentos OE são exteriorizados formando a coroa, conforme abordado anteriormente (SCHMOLKA et al., 1972; BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009). Devido a presença de grupos hidroxila presentes no seguimento OE, que formam ligações de hidrogênio com os grupos carboxila de C971P, C974P ou PCB, exteriorizando dessa forma os últimos e contribuindo para a interpenetração das cadeias poliméricas de mucina com os sistemas. Em vista disso, a temperatura corpórea é favorável para um bom desempenho das propriedades bio/mucoadesivas dos sistemas. Em suma, essa análise mecânica permitiu identificar a existência de interação entre os polímeros pertencentes as blendas, bem como determinar a interação entre a superfície mucosa e/ou epitelial e a formulação.

Além disso, a análise também não pode ser realizada para as blendas poliméricas 15/0,10 e 20/0,10 de P407/C971P, 15/0,10, 15/0,15, 15/0,20, 20/0,10 e 20/0,15 de P407/C974P e 15/0,10, 15/0,15, 15/0,20 e 20/0,10 de P407/PCB, em função das forças de coesão das ligações entre os polímeros terem sido menores que as das ligações formulação-mucina, assim, foi observada a presença de pedaços das formulações nos comprimidos de mucina após o término das análises.

Adicionalmente, ao comparar os valores de força mucoadesiva dos três tipos de plataformas poliméricas binárias, P407/C971P, P407/C974P e P407/PCB, verificou-se que as formulações pertencentes a blenda P407/C974P apresentaram maior força mucoadesiva. Este resultado deve-se a maior reticulação deste carbômero que permitiu a maior interação com o comprimido de mucina.

Verificou-se ainda, que as formulações da plataforma P407/PCB apresentaram os menores valores de força mucoadesiva. Apesar de diversos autores como Carvalho e colaboradores (2014) e Tang Xing (2005) constatarem que o polímero policarbofil é altamente bio/mucoadesivo. Assim, o comportamento deste polímero se alterou em função de estar presente em uma blenda polimérica contendo P407. Provavelmente, a interação entre os polímeros diminuiu a mucoadesão, se comparada aos demais sistemas poliméricos binários.

4.1.1.5 Determinação de *softness* (suavidade)

A análise de *softness* é uma metodologia inédita na caracterização de sistemas farmacêuticos e é considerada técnica complementar a análise de perfil de textura. Diferenciando-se de TPA pelo uso de prova cônica de perspex com ângulo de 45°, o que garantiu que a amostra apresentasse comportamento plástico, pela diminuição da viscosidade durante a penetração da prova (STABLE MICRO SYSTEMS, 2007).

Deste modo, a determinação de softness pôde substituir as análises utilizando o antigo penetrômetro e o teste de espalhabilidade entre placas de vidro, os quais também baseiam-se na medida da consistência ou rigidez de materiais semissólidos relativamente duros (WOOD, 2001; ZANIN et al., 2001; CORDEIRO et al., 2013). Ademais, a probe cônica garantiu maior área de contato e assim, melhor penetrabilidade.

Os dados obtidos por esta técnica, força máxima para a probe penetrar a amostra em 10 mm, podem ser correlacionados com a avaliação sensorial e índices de suavidade ou maciez. As análises foram realizadas a 37 °C, com o objetivo de obter esse índice na temperatura corpórea e simular esse comportamento no local da aplicação pretendido, independente das condições fisiológicas. Como resultado, dependendo do local pretendido, as condições fisiológicas podem alterar o comportamento destas formulações. Dessa maneira, se as mesmas forem utilizadas no trato gastrointestinal (uso interno) ou no olho (uso externo), por exemplo, esses sistemas poliméricos podem ser influenciados pela umidade ou pH dos mesmos, e assim tem-se alteração da estruturação, bem como das características dos sistemas. Por isso, durante o desenvolvimento de sistemas bioadesivos termorresponsivos é importante a realização das análises mecânicas e reológicas de modo a simular as condições fisiológicas do local de aplicação.

A força necessária para a prova penetrar a amostra em 10 mm que determinou o índice de suavidade das formulações monopolímericas de C971P, C974P, PCB ou P407 e dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P, C974P ou PCB esta exposto na Tabela 4.

Tabela 4. Determinação de *softness* (suavidade) das formulações monopolímericas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P[®] (C971P), Carbopol 974P[®] (C974P) e policarbofil (PCB) e das formulações poliméricas binárias de P407 e C971P ou C974P ou PCB^a

Formulações	<i>Softness</i> (N)		
	P407/C971P	P407/C974P	P407/PCB
15 / 0	0,0327 ± 0,0011	0,0327 ± 0,0011	0,0327 ± 0,0011
20 / 0	0,2360 ± 0,0104	0,2360 ± 0,0104	0,2360 ± 0,0104
0/ 0,10	_{-b}	_{-b}	_{-b}
0/ 0,15	_{-b}	_{-b}	_{-b}
0/ 0,20	_{-b}	0,0528 ± 0,0013	0,0451 ± 0,0022
0/ 0,25	_{-b}	0,0568 ± 0,0019	0,0502 ± 0,0019
0/ 0,50	_{-b}	0,0728 ± 0,0016	0,0869 ± 0,0006
15 / 0,10	0,0410 ± 0,0020	0,1036 ± 0,0041	0,0951 ± 0,0044
15 / 0,15	0,0651 ± 0,0006	0,1065 ± 0,0052	0,1468 ± 0,0069
15 / 0,20	0,0319 ± 0,0019	0,1292 ± 0,0042	0,1703 ± 0,0061
15 / 0,25	0,0541 ± 0,0024	0,1363 ± 0,0065	0,1972 ± 0,0079
15 / 0,50	0,0619 ± 0,0036	0,1368 ± 0,0067	0,2707 ± 0,0123
20 / 0,10	0,3173 ± 0,0153	0,2741 ± 0,0094	0,2827 ± 0,0168
20 / 0,15	0,3057 ± 0,0149	0,3486 ± 0,0136	0,3213 ± 0,0157
20 / 0,20	0,2963 ± 0,0107	0,2791 ± 0,0133	0,3308 ± 0,0011
20 / 0,25	0,3203 ± 0,0153	0,2962 ± 0,0094	0,3410 ± 0,0212
20 / 0,50	0,3419 ± 0,0155	0,4607 ± 0,0114	0,4163 ± 0,0338

^a Cada média representa a média (± desvio padrão) de pelo menos três replicatas.

^b Análise abortada.

Os sistemas monopoliméricos contendo C971P, bem como as formulações 0,10 e 0,15% (p/p) de C974P e PCB não foram coesas suficientemente para superar a força de disparo (0,03 N) do método, assim, essas análises foram abortadas. A avaliação estatística da determinação de *softness*, por meio do efeitos de presença dos sistemas monopoliméricos foi realizada somente para P407.

Em relação a blenda P407/C971P, a suavidade das formulações não foi influenciada pela ausência e aumento da concentração de C971P. Por outro lado, o aumento da concentração de P407 ocasionou no aumento significativo da força necessária para a prova penetrar 10 mm. Por conseguinte, as formulações contendo 20% (p/p) de P407 apresentaram um maior índice de suavidade e assim, foram consideradas como amostras menos macias, pois foi necessário que uma força maior para que a prova de perspex penetrasse as preparações.

Quanto aos sistemas poliméricos, contendo P407 e C974P, o índice de suavidade dos sistemas poliméricos binários contendo 20% (p/p) de P407 também foi significativamente maior ($p=0,000139$) e, conseqüentemente, as preparações também foram consideradas menos macias. Já o efeito de presença de C974P ocasionou no aumento significativo ($p < 0,05$) do índice de suavidade das preparações e aumento da concentração para 0,50% (p/p) de C974P ocasionou em formulações significativamente menos macias.

Assim como, para os demais sistemas, as blendas poliméricas contendo P407 e PCB apresentaram índices de suavidade significativamente maiores ($p=0,000139$) com o aumento da concentração de P407. Em relação ao efeito de presença de policarbofil, verificou-se o aumento significativo ($p < 0,05$) do índice de suavidade, portanto a adição de policarbofil tornou a formulações menos macias. Além disso, o aumento da concentração de PCB para 0,50% (p/p) aumentou significativamente ($p=0,000136$) a força necessária para a prova cônica penetrar 10 mm.

Ao comparar o índice de suavidade dos três tipos de sistemas poliméricos, P407/C971P, P407/C974P e P407/PCB, verificou-se que na maioria das formulações a blenda polimérica P407/C971P apresentou menores valores de índice de suavidade. Portanto, esses sistemas foram considerados mais suaves, devido a menor força exercida pela prova cônica de perspex para penetrar 10 mm dos sistemas poliméricos binários. Esses resultados são evidenciados em função da menor reticulação da rede polimérica de C971P, que torna esses sistemas mais fluídos e conseqüentemente mais macios (LUBRIZOL, 2013f).

4.1.2 Análises reológicas no desenvolvimento e caracterização de sistemas bioadesivos termorresponsivos

A utilização das análises reológicas tem sido realizada em diversos estudos de desenvolvimento e caracterização de sistemas bioadesivos termorresponsivos, para uso

oftálmico, vaginal e endodôntico (LIN et al., 2000; CHANG et al., 2002; HAN et al., 2006; BRUSCHI et al., 2007; MAYOL et al., 2008; JONES et al., 2009; LIU et al., 2009; GRATIERI et al., 2010; ASASUTJARIT et al., 2011; FABRI et al., 2011; PEREIRA et al., 2013). Entretanto, somente alguns trabalhos exploraram a caracterização reológica de maneira mais ampla, por meio das técnicas como a reologia de cisalhamento contínuo, reologia oscilatória e temperatura de gelificação (JONES et al., 2009; PEREIRA et al., 2013; CHANG et al., 2002; BRUSCHI et al., 2007).

Desse modo, uma avaliação mais ampla das propriedades reológicas das blendas poliméricas permite a obtenção de uma maior compreensão da interação entre os polímeros bioadesivos e termorresponsivos, de modo a selecionar as formulações para determinada aplicação com as melhores performances clínicas. Além disso, a avaliação do efeito da grande variedade de tensões que os sistemas são submetidos, durante a produção, envasamento, armazenamento, remoção do recipiente antes da aplicação, bem como o comportamento *in situ*, deve ser realizada de modo a evitar a desestruturação do sistema, para obter aceitabilidade pelo paciente, assim como a eficácia terapêutica (JONES et al., 2009; LEE, MOTURI, LEE, 2009; BALOGLU et al., 2013; CARVALHO et al., 2013).

Os sistemas poliméricos, compostos por P407 e C971P, apresentaram propriedades mecânicas menos expressivas se comparado às demais plataformas bioadesivas termorresponsivas caracterizadas anteriormente. Estes sistemas apresentaram valores mais baixos de dureza, compressibilidade e *softness*. Assim, estes valores são considerados como desejáveis, uma vez que os mesmos iriam apresentar maior facilidade de ser retirados do material de embalagem e ser aplicados, bem como espalhados com maior maciez. Entretanto, foram considerados menos adesivos. Devido a estas características, estes sistemas poliméricos foram selecionados para a obtenção das propriedades reológicas.

Embora as propriedades mecânicas possam ser úteis para obtenção e compreensão das propriedades bioadesivas (JONES et al., 2009), estas características não garantem a informação exata a respeito da temperatura de gelificação. Por conseguinte, além da natureza bioadesiva, é importante a compreensão e obtenção exata da temperatura de transição sol-gel, bem como da interação entre os polímeros bioadesivos termorresponsivos. Deste modo, as propriedades reológicas dos sistemas bioadesivos termorresponsivos compostos por P407 e C971P foram obtidas de modo a entender as informações fornecidas pelas análises reológicas e mecânicas úteis para empregá-los como sistemas de liberação de fármacos.

4.1.2.1 Análise reológica de cisalhamento contínuo

No desenvolvimento de blendas poliméricas contendo polímeros bioadesivos termorresponsivos para utilização local, é importante que as propriedades de fluxo sejam

suficientes para garantir a facilidade de administração (BRUSCHI et al., 2007; JONES et al., 2009).

O comportamento reológico de fluxo das formulações monopoliméricas de C971P e P407, tal como das plataformas poliméricas binárias contendo P407 e C971P foi avaliado e caracterizado. As características reológicas obtidas foram dependentes das temperaturas avaliadas e da concentração polimérica. As formulações monopoliméricas contendo C971P apresentaram comportamento fluxo afinante ou shear-thinning (Figura 12), com valores distintos de índice de consistência, valor de cedência, área e coeficiente de tixotropia. Esse comportamento foi mais intenso com o aumento da concentração de C971P, provavelmente em função do maior envelhecimento das cadeias e maior resistência a deformação, como já evidenciado por Carvalho e colaboradores (2013). Mas também, as formulações aquosas de Carbopol[®] apresentaram diminuição da viscosidade com o aumento da temperatura, conforme relatados da literatura (BRUSCHI, 2006; PEREIRA et al., 2013).

Todavia, as formulações monopoliméricas de P407 exibiram diferentes comportamentos de fluxo (Figura 13). Conforme ocorreu o aumento da temperatura e da concentração polimérica, observou-se a mudança de fluxo Newtoniano a 5°C para plástico em 25 e 37°C, além disso, os valores de tixotropia obtidos foram negativos revelando a presença de reopexia (anti-tixotropia). Esses resultados são semelhantes aos dados da literatura em que as formulações aquosas contendo poloxamer alteram o comportamento de fluxo com o aumento da concentração polimérica e da temperatura e apresentaram área de reopexia (SCHMOLKA, 1972; BRUSCHI, 2006). A melhor estruturação reológica observada em altas concentrações dos poloxamers deve-se as interações hidrofóbicas entre as cadeias poliméricas adjacentes (JONES et al., 2009). Deste modo, o comportamento de fluxo das blendas poliméricas foi devido, em parte, as propriedades reológicas do P407 e do C971P.

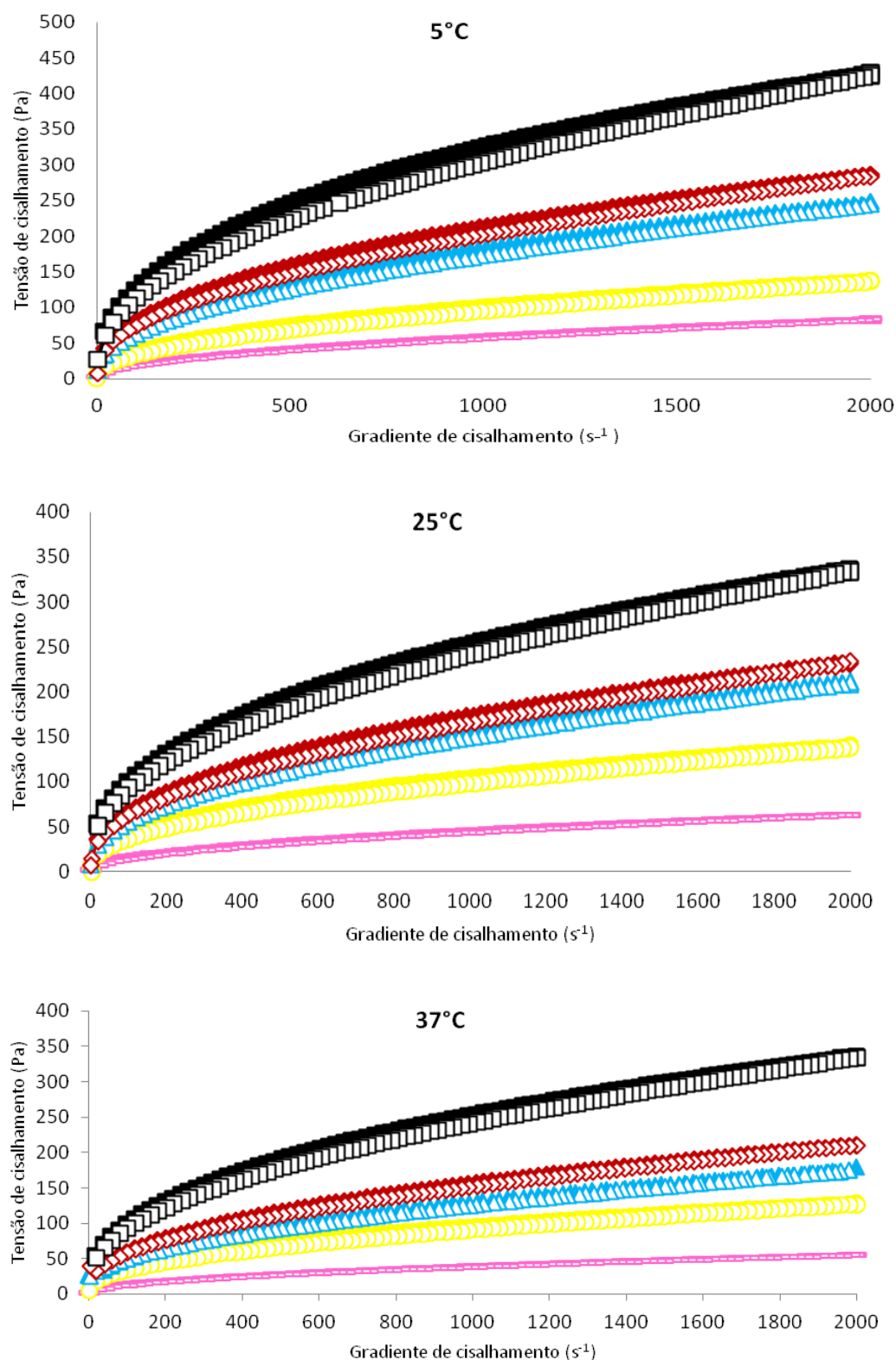


Figura 12. Reogramas de fluxo das formulações monopoliméricas contendo 0,10% (—), 0,15% (○), 0,20% (Δ), 0,25% (◇) e 0,50% (□) de Carbopol 971P®. O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.

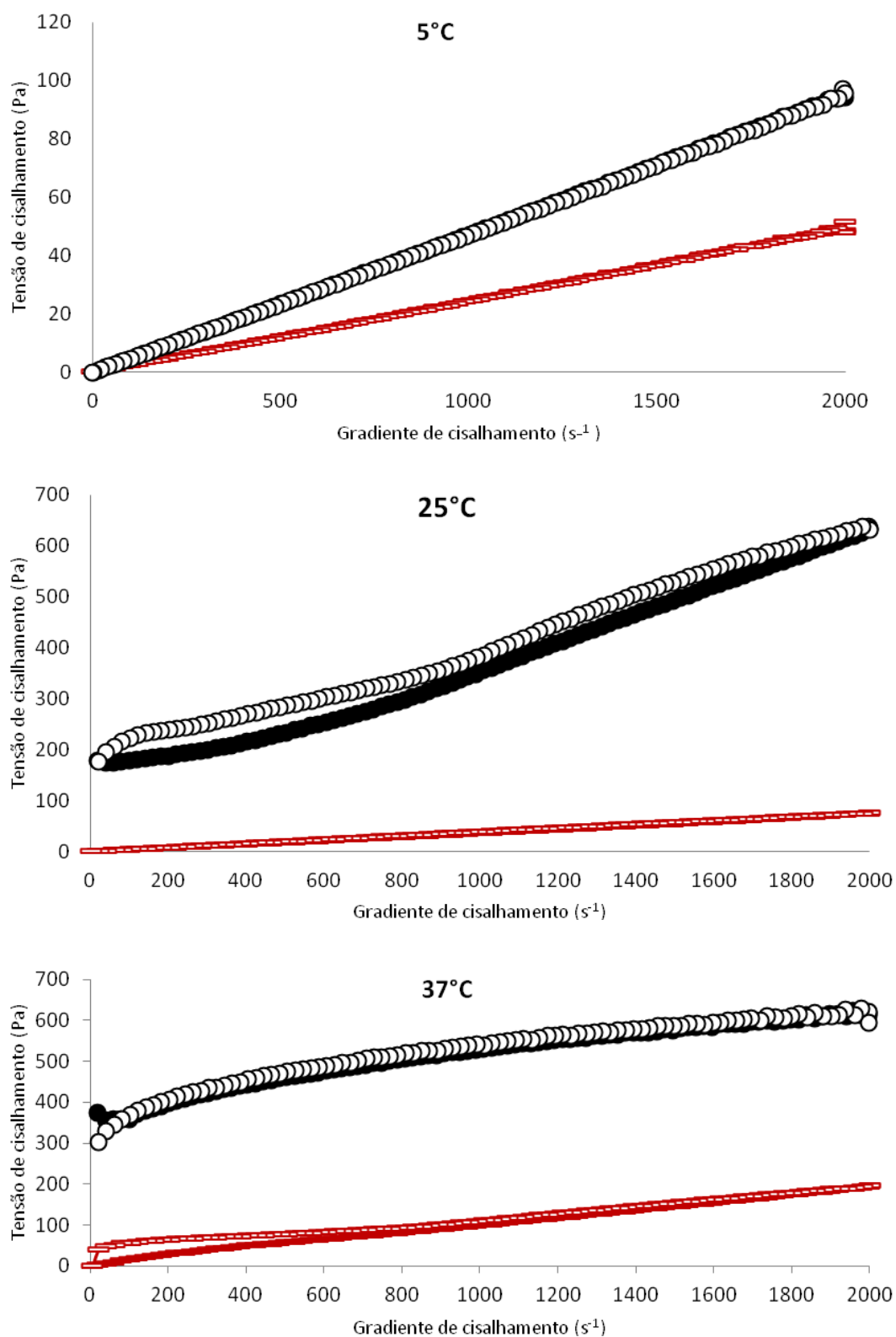


Figura 13. Reogramas de fluxo das formulações monopoliméricas contendo 15% (—), 20% (○) de poloxamer 407. O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.

As formulações poliméricas binárias apresentaram comportamento não newtoniano (Figuras 14 e 15), ou seja, não linear à tensão de cisalhamento resultante das alterações estruturais causadas pelo gradiente de cisalhamento aplicado.

Provavelmente, as formulações consistiam de moléculas de polímero de cadeia longa altamente enovelada no estado relaxado. Após a exposição a uma tensão de cisalhamento, as cadeias poliméricas desenovelaram e se tornaram alinhadas em direção ao cisalhamento, liberando o solvente que havia sido aprisionado nas moléculas. Como resultado, o cisalhamento posterior ocorreu mais prontamente e a viscosidade aparente foi diminuída.

O comportamento de fluxo apresentado pelas blendas poliméricas foi dependente da concentração polimérica e do aumento da temperatura. Deste modo, verificou-se que o aumento da temperatura promoveu o aumento da tensão de cisalhamento das preparações. Esse comportamento foi evidenciado pela alteração da estruturação dos sistemas de solução em baixas temperaturas (5 °C) para gel em altas temperaturas (37 °C).

Da mesma maneira, as blendas poliméricas binárias contendo P407 e C971P apresentaram comportamento de fluxo do tipo plástico (shear-thinning) com diversos graus de valores de rendimento e área de tixotropia. Sendo que os valores marcantes de área de tixotropia e valor de rendimento foram encontrados nas blendas com maiores concentrações poliméricas de P407 (20%, p/p) e C971P (0,50%, p/p), bem como nas maiores temperaturas (25 e 37 °C).

Logo, o comportamento de fluxo plástico é uma propriedade desejável e adequada para formulações farmacêuticas, típico de pomadas, cremes, géis e outros semissólidos. Deste modo, durante a aplicação de altas taxas de cisalhamento maiores que os valores de cedência, o material irá fluir prontamente, facilitando a administração clínica de maneira uniforme sobre o tecido epitelial ou mucoso. Entretanto, sob condições de baixo cisalhamento no local de ação, as blendas poliméricas apresentaram as propriedades reológicas que possuíam antes da administração (BRUSCHI, 2006; FABRI et al., 2011; CARVALHO et al., 2013; PEREIRA et al., 2013). Mas também, sabe-se que a temperatura de administração dos sistemas será acima de 25°C e a temperatura corpórea pode variar entre 34 e 37°C, portanto, para algumas formulações a recuperação das propriedades reológicas ocorrerá junto com a gelificação do sistema, como no caso da formulação 20/0,50 (BRUSCHI, 2006; FABRI et al., 2011).

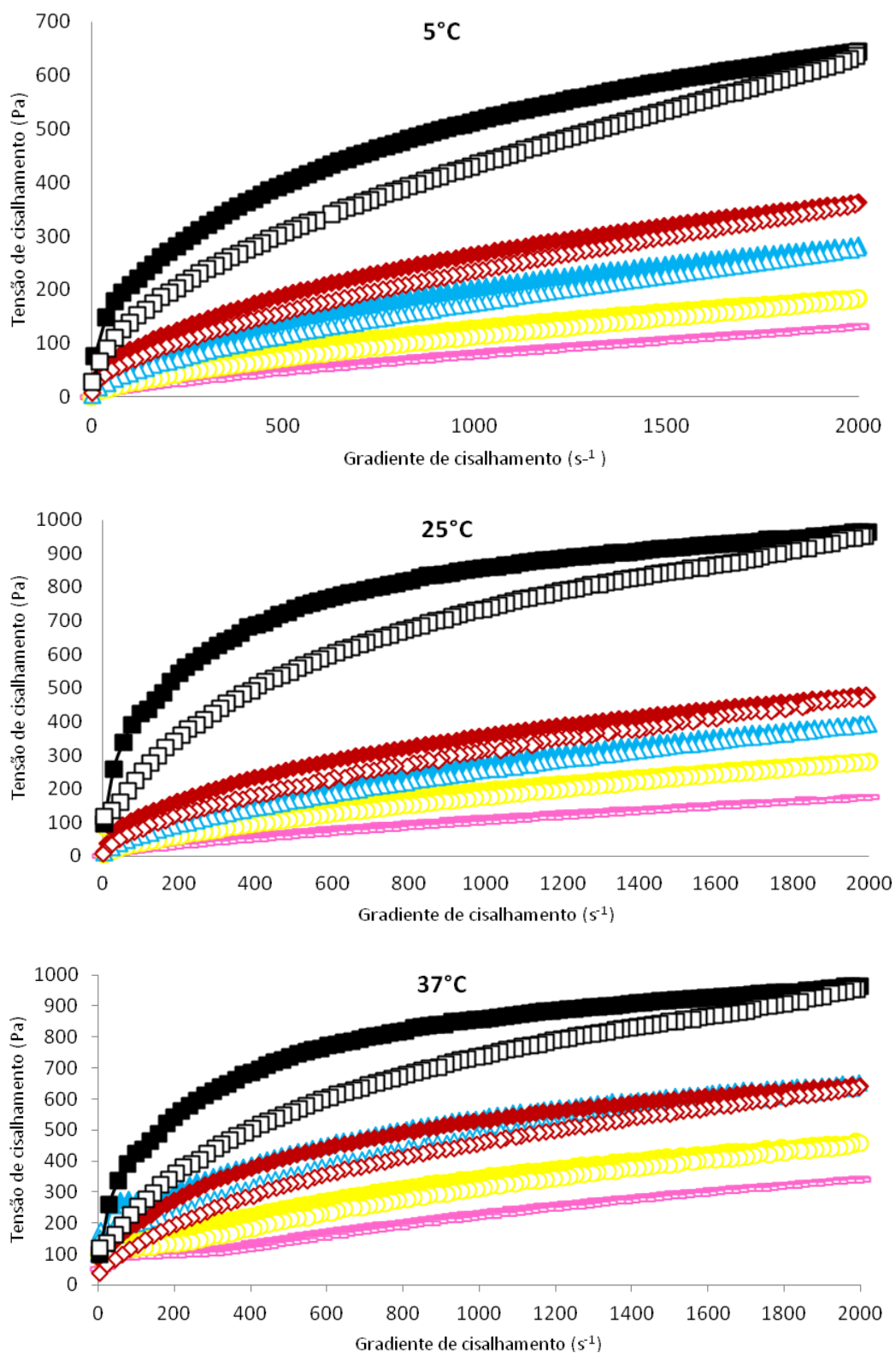


Figura 14. Reogramas de fluxo das formulações poliméricas binária contendo 15% de poloxamer 407 e 0,10% (—), 0,15% (○), 0,20% (Δ), 0,25% (◇) e 0,50% (□) de Carbopol 971P[®]. O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.

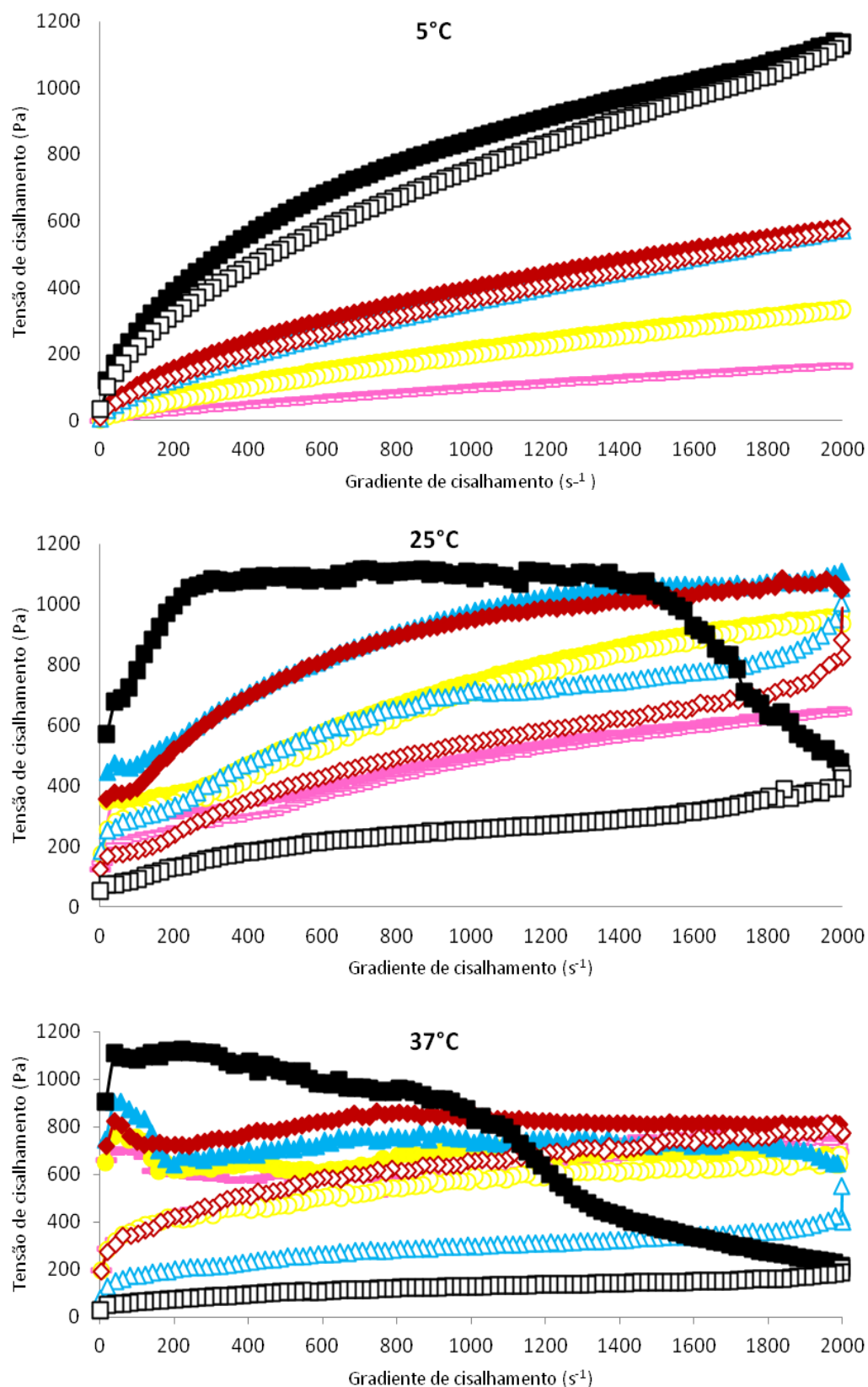


Figura 15. Reogramas de fluxo das formulações poliméricas binária contendo 20% de poloxamer 407 e 0,10% (—), 0,15% (○), 0,20% (▲), 0,25% (◇) e 0,50% (□) de Carbopol 971P[®]. O símbolo fechado representa a curva de ida e o símbolo aberto representa a curva de volta. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicadas com um coeficiente de variação menor que 10%.

As propriedades de fluxo de cada um dos reogramas foram avaliadas estatisticamente por meio do índice de consistência k e do índice de comportamento de fluxo n (Tabelas 5 e 6), que foram obtidos pela equação de Ostwald de Waele (Lei de Potência) (SCHRAMM, 1998; BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009; PEREIRA et al., 2013). E, o efeito da presença de cada um dos polímeros e o aumento de suas concentrações, assim como o aumento da temperatura foi estimado para possibilitar comparações estatísticas nos índices de k e n das preparações.

O índice de consistência representa a média da viscosidade de todos os pontos obtidos por uma curva de fluxo. Assim, observou-se que a presença de P407 não ocasionou alterações significativas neste parâmetro se comparado as blendas poliméricas contendo 15% (p/p) de P407, mas o aumento da concentração para 20% (p/p) de P407 levou ao aumento significativo ($p=0,000095$) no índice de consistência das preparações. Observou-se ainda, que a presença de C971P não ocasionou em mudanças significativas no índice de consistência das formulações que apresentam 0,10, 0,15, 0,20, 0,25% (p/p) de C971P. Por outro lado, o aumento da concentração de C971P para 0,50% (p/p) levou ao aumento significativo do índice de consistência ($p=0,000021$) (Tukey). Este comportamento deve-se ao provável aumento do envelhecimento polimérico que, por sua vez, aumentou a resistência à deformação (JONES et al., 2009). Adicionalmente, os valores de k foram baixos na temperatura de 5 °C, existindo na forma líquida. Já em temperaturas elevadas, 25 e 37 °C, as formulações apresentaram o aumento do índice de k , alterando a conformação para o estado semissólido.

Tabela 5. Valores obtidos para o índice de consistência (k) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P® (C971P) e suas formulações poliméricas binárias^a

P407/C971P (% , p/p)	k (Pa.s) ⁿ			
	Temperatura	5 °C	25 °C	37 °C
15/0		0,02± 0,00	0,04± 0,00	0,41± 0,04
20/0		0,05± 0,00	8,93± 0,93	196,10± 12,27
0/0,10		2,40± 0,16	1,58± 0,18	1,36± 0,05
0/0,15		5,39± 0,27	5,68± 0,19	4,89± 0,31
0/0,20		10,58± 0,57	7,80± 0,55	8,06± 0,41
0/0,25		12,85± 0,66	11,72± 0,38	10,22± 0,56
0/0,50		28,04± 0,96	19,76± 1,67	9,96± 0,74
15/0,15		1,11± 0,04	2,00± 0,05	55,59± 2,82
15/0,20		2,85± 0,12	4,21± 0,05	121,80± 12,83
15/0,25		4,93± 0,06	6,32± 0,09	10,01± 0,88
15/0,50		15,70± 1,41	17,36± 1,02	71,41± 4,78
20/0,10		0,16± 0,01	148,63± 6,22	171,07± 5,17
20/0,15		1,40± 0,03	141,30± 0,98	137,70± 6,35
20/0,20		5,79± 0,10	143,90± 3,13	43,15± 0,50
20/0,25		7,36± 0,05	105,13± 1,02	151,80± 11,95
20/0,50		25936,67± 160,73	44073,33± 1551,04	24066,67± 2483,47

^a Os valores representam a média (\pm desvio padrão) de, no mínimo, três replicatas.

Por outro lado, o índice de comportamento de fluxo evidenciou se a preparação foi Newtoniana ($n=1$), shear-thinning ($n<1$) ou dilatante ($n>1$) (FESTER, SLATTER, ALDERMAN, 2012). As blendas poliméricas apresentaram valores de n menores que 1 (Tabela 6) e consequentemente, exibiram comportamento shear-thinning (afinante), podendo ser classificados como pseudoplásticos ou plásticos. Assim, como os sistemas apresentaram valores de rendimento positivos, os mesmos foram considerados como plásticos (SCHNAARE, BLOCK, ROHAN, 2005).

Ao avaliar o efeito de presença de P407 no índice de comportamento de fluxo das preparações, não foram observadas diferenças significativas entre as preparações com ausência e as formulações contendo 20% (p/p) de P407. Em contraste, quando se comparou as formulações com ausência de P407 e as blendas contendo 15% (p/p) deste polímero, verificou-se que ocorreu o aumento significativo ($p=0,000025$) do índice de comportamento de fluxo. Já as preparações com ausência de C971P, ou seja, contendo somente P407 apresentaram comportamento de fluxo significativamente maior ($p<0,05$) que as demais formulações e o aumento da concentração de C971P não ocasionou alterações significativas nos valores de n que se deve ao fato de as formulações de P407 apresentarem $T_{sol-gel}$ maior e consequentemente estarem na forma líquida. Quanto à temperatura, observou-se que as formulações avaliadas na temperatura de 5 °C apresentaram valores de n significativamente maiores ($p<0,05$) que os resultados obtidos para as demais temperaturas.

Tabela 6. Valores obtidos para o índice de comportamento de fluxo (n) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P[®] (C971P) e suas formulações poliméricas binárias^a

P407/C971P (%, p/p)	n (adimensional)		
	Temperatura 5 °C	25 °C	37 °C
15/0	1,01± 0,08	0,98± 0,02	0,81± 0,01
20/0	1,00± 0,00	0,23± 0,02	0,14± 0,01
0/0,10	0,47± 0,00	0,47± 0,04	0,49± 0,00
0/0,15	0,43± 0,00	0,43± 0,00	0,43± 0,01
0/0,20	0,42± 0,01	0,44± 0,01	0,41± 0,01
0/0,25	0,44± 0,04	0,38± 0,03	0,40± 0,08
0/0,50	0,35± 0,03	0,38± 0,01	0,44± 0,03
15/0,10	0,81± 0,01	0,75± 0,00	0,42± 0,01
15/0,15	0,67± 0,00	0,65± 0,00	0,28± 0,00
15/0,20	0,60± 0,00	0,59± 0,00	0,22± 0,01
15/0,25	0,56± 0,00	0,57± 0,00	0,54± 0,01
15/0,50	0,49± 0,01	0,51± 0,00	0,34± 0,01
20/0,10	0,91± 0,01	0,19± 0,01	0,21± 0,00
20/0,15	0,72± 0,00	0,25± 0,00	0,40± 0,02
20/0,20	0,61± 0,00	0,27± 0,01	0,85± 0,00
20/0,25	0,58± 0,00	0,31± 0,00	0,24± 0,03
20/0,50	0,50± 0,00	0,49± 0,01	0,73± 0,05

^a Os valores representam a média (\pm desvio padrão) de, no mínimo, três replicatas.

Adicionalmente, foram avaliados e quantificados os valores de rendimento (valor de cedência), por meio dos modelos reológicos de Herschel-Buckley e Casson (HEMPHILL; CAMPOS; PILEHVARI, 1993), bem como a área e o coeficiente de tixotropia (SOVILJ, MILANOVIC, PETROVIC, 2013), expostos nas Tabelas 7 e 8, respectivamente.

Os valores de cedência de cada formulação nas três temperaturas foram obtidos de duas formas diferentes, por meio dos modelos reológicos de Herschel-Buckley e Casson e estes foram idênticos. Não obstante, ao avaliar os valores de χ^2 e r , os quais determinam o grau de certeza com que os valores observados podem ser aceitos como regidos pelo modelo em questão, verificou-se que os valores de χ^2 estavam próximos a 0 pelo modelo de Herschel-Buckley, e assim explicavam melhor a existência dos valores de rendimento.

Os materiais com valor de cedência apresentam a capacidade de suportar uma tensão de cisalhamento significativa sem começar a fluir. No entanto, quando os valores de tensão de cisalhamento exercidos sobre os sistemas ultrapassam os valores de tensão denominados valores de cedência (τ_0), apresentados na Tabela 7, o material começou a fluir devido a um enfraquecimento na estrutura do fluido (CURRAN et al., 2000). Este fenômeno é típico de materiais poliméricos que apresentam ligações cruzadas e são desejáveis por aprisionar partículas de maneira dispersa (CURRAN et al., 2000).

Os valores de rendimento das preparações foram influenciados pelo efeito de presença e pelo aumento da concentração de P407, bem como pelo aumento da temperatura ($p < 0,05$). As formulações contendo 20% de P407 apresentaram valores de cedência significativamente maiores ($p = 0,000025$) que as formulações contendo somente C971P e 15% de P407 (Tukey). Além disso, preparações avaliadas a 37 °C apresentaram valores de cedência significativamente maiores ($p < 0,05$) que as demais formulações, mas o valor de rendimento não foi influenciado pela presença e pelo aumento da concentração de C971P.

Foi reportado na literatura que géis com altos valores de cedência aumentaram o tempo de residência da droga no local de ação e impediram com que a estrutura tridimensional do gel fosse destruída pelo clearance mucociliar (SCHOENWALD et al., 1978; ALMEIDA et al., 2014). Os maiores valores de rendimento foram obtidos pelas preparações contendo 20% (p/p) de P407 avaliadas a 37 °C. A existência deste fenômeno é evidenciada em parte, pela existência dos valores de cedência pertencente aos carbômeros já relatados na literatura, o que garante maior retenção dos sistemas poliméricos binários contendo polímeros bioadesivos termorresponsivos no local de ação a 37 °C (TECHNICAL DATA SHEET, 2002). Por outro lado, as preparações avaliadas a 25 °C apresentaram valores de cedência menores o que garante a facilidade de administração.

Tabela 7. Valores obtidos para valor de cedência (valor de rendimento) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P® (C971P) e suas formulações poliméricas binárias^a

P407/C971P (%, p/p)	Valor de cedência (Pa)		
	5°C	25°C	37°C
15/0	51,62± 0,35	72,66± 11,01	123,98± 11,62
20/0	96,94± 2,64	113,16± 3,55	220,35± 4,05
0/0,10	2,41± 0,15	2,15± 0,10	1,86± 0,15
0/0,15	5,66± 0,30	5,75± 0,29	5,06± 0,48
0/0,20	11,08± 1,05	9,32± 0,83	8,07± 0,63
0/0,25	13,42± 0,85	12,02± 1,87	13,98± 1,45
0/0,50	27,42± 1,07	21,27± 0,56	18,49± 1,35
15/0,10	0,20± 0,01	0,89 ± 0,00	49,37± 4,23
15/0,15	1,05± 0,05	3,66 ± 0,11	98,86± 0,06
15/0,20	0,00± 0,00	8,47± 0,12	102,93± 1,34
15/0,25	7,13± 0,10	13,58± 0,23	68,60± 0,26
15/0,50	51,55± 5,75	84,12± 0,68	94,61± 0,65
20/0,10	5,66± 0,04	103,13± 0,11	204,00± 6,19
20/0,15	1,43± 0,03	174,50± 1,66	190,90± 8,25
20/0,20	6,58± 0,07	179,70± 2,88	836,77± 5,25
20/0,25	8,42± 0,07	128,87± 1,25	173,30± 1,31
20/0,50	34,54± 0,26	51,36± 0,91	899,70± 6,60

^a Os valores representam a média (\pm desvio padrão) de, no mínimo, três replicatas.

A tixotropia pode ser representada de duas maneiras, por meio da área de tixotropia e pelo coeficiente de tixotropia (Tabela 8). A área de tixotropia foi obtida utilizando o programa RheoWin 4.10.0000 (Haake®) e é mais vantajosa por abranger e integrar todos os pontos do reograma, já o coeficiente representa a média do somatório das diferenças de tensão de cada segmento do reograma, portanto alguns pontos podem não ser considerados durante o cálculo.

Em relação a área e ao coeficiente de tixotropia (K_t), o efeito da presença de P407 não apresentou alterações significativas em relação às blendas contendo 15% (p/p) de P407. Mas, o aumento da concentração para 20% levou ao aumento significativo do coeficiente e da área de tixotropia ($p= 0,000022$). Quanto ao efeito de C971P, verificou-se que a maior concentração deste polímero (0,50%) nas blendas poliméricas apresentou valores de K_t e área de tixotropia significativamente maiores ($p<0,05$), enquanto que as demais blendas exibiram valores semelhantes às formulações monopoliméricas de P407 (ausência de C971P). Além disso, algumas das preparações avaliadas a 25 e 37 °C obtiveram valores de K_t e área significativamente maiores ($p<0,05$) que quando avaliadas a 5 °C (Tukey), o que se deve a alteração de estruturação pelas temperaturas de transição sol-gel ser próximas a estes valores avaliados.

Desta forma, as formulações com maior concentração de P407 e C971P, 20 e 0,50% (p/p) respectivamente, apresentaram maiores coeficientes e áreas de tixotropia, o que indica um maior tempo para a restauração da configuração molecular relaxada e uma maior maleabilidade e resistência a quebra por altas taxas de cisalhamento, bem como melhor estruturação dos

sistemas (BRUSCHI, 2006; LEE, MOTURI, LEE, 2013). Ademais, esses materiais tornam-se mais fluídos quando forças aplicadas aumentam em processos como, agitação, bombeamento e ao longo da administração dos sistemas na mucosa ou tecido epitelial. Porém, durante o período de repouso o material recupera a sua viscosidade inicial (LEE, MOTURI, LEE, 2009; CARVALHO et al., 2013). Assim, as formulações menos concentradas apresentaram menores áreas e coeficientes de tixotropia, o que reflete em um curto período para a restauração da configuração molecular inicial. Embora estes resultados indicarem que os sistemas menos concentrados são mais frágeis e sujeitos a quebra pelas altas taxas de cisalhamento, esse atributos podem ser vantajosos por melhorar a retenção das formulações no local de ação (BRUSCHI, 2006; FABRI et al., 2011)

Tabela 8. Valores obtidos de área de tixotropia e coeficiente de tixotropia (K_t) das formulações monopoliméricas compostas de poloxamer 407 (P407), Carbopol 971P[®] (C971P) e suas formulações poliméricas binárias^a

P407/C971P (%, p/p)	Temperatura (°C)	Área de tixotropia (Pa/s)	Coeficiente de tixotropia (K_t)
15/0	5	1991,33 ± 121,48	9,86 ± 0,60
15/0	25	-4509,67 ± 402,78	-22,32 ± 1,99
15/0	37	-32530,00 ± 2615,64	-161,04 ± 12,95
20/0	5	1024,20 ± 119,73	5,07 ± 0,59
20/0	25	-74680,00 ± 3845,66	-369,70 ± 19,04
20/0	37	-22991,67 ± 2464,22	-113,82 ± 12,20
0/0,10	5	3613,67 ± 349,81	17,89 ± 1,73
0/0,10	25	3950,00 ± 347,33	19,55 ± 1,72
0/0,10	37	1252,00 ± 37,99	6,20 ± 0,19
0/0,15	5	3777,00 ± 89,51	18,70 ± 0,44
0/0,15	25	9438,33 ± 186,12	46,72 ± 0,92
0/0,15	37	7980,17 ± 552,41	39,50 ± 2,73
0/0,20	5	16635,00 ± 49,50	82,35 ± 0,24
0/0,20	25	11690,00 ± 135,28	57,87 ± 0,67
0/0,20	37	7946,33 ± 937,96	39,34 ± 4,64
0/0,25	5	19386,67 ± 690,96	95,97 ± 3,42
0/0,25	25	11700,00 ± 648,61	57,92 ± 3,21
0/0,25	37	8258,00 ± 455,39	40,88 ± 2,25
0/0,50	5	32222,50 ± 2201,29	159,52 ± 10,90
0/0,50	25	22777,50 ± 1496,34	112,76 ± 7,41
0/0,50	37	16782,50 ± 812,05	83,08 ± 4,02
15/0,10	5	8845,50 ± 280,72	43,79 ± 1,39
15/0,10	25	14330,00 ± 1261,07	70,94 ± 6,24
15/0,10	37	12816,67 ± 671,59	63,45 ± 3,32
15/0,15	5	24356,67 ± 706,14	120,57 ± 3,49
15/0,15	25	30656,67 ± 1202,34	151,76 ± 5,95
15/0,15	37	48500,00 ± 1794,77	240,10 ± 8,88
15/0,20	5	40806,67 ± 1414,51	202,01 ± 7,00
15/0,20	25	41816,00 ± 0,12	207,01 ± 16,66
15/0,20	37	103980,00 ± 9596,31	514,75 ± 47,51
15/0,25	5	52760,00 ± 1263,84	261,19 ± 6,26
15/0,25	25	70146,67 ± 3256,09	347,26 ± 16,12
15/0,25	37	132433,33 ± 10127,85	655,61 ± 50,14
15/0,50	5	657,42 ± 70,34	657,42 ± 70,34
15/0,50	25	170766,67 ± 17965,61	845,38 ± 88,94
15/0,50	37	1094,06 ± 60,10	1094,06 ± 60,10
20/0,10	5	14330,00 ± 1414,21	70,94 ± 7,00

continua

continuação P407/C971P (%, p/p)	Temperatura (°C)	Área de tixotropia (Pa/s)	Coefficiente de tixotropia (K _t)
20/0,10	25	66610,00 ± 4262,40	330,02 ± 17,24
20/0,10	37	113190,00 ± 14597,24	560,35 ± 72,26
20/0,15	5	26803,33 ± 1970,03	132,69 ± 9,75
20/0,15	25	63896,67 ± 4228,34	316,32 ± 20,93
20/0,15	37	255700,00 ± 20523,40	1265,84 ± 101,60
20/0,20	5	60606,67 ± 2109,27	300,03 ± 10,44
20/0,20	25	431033,33 ± 36224,90	2133,83 ± 179,33
20/0,20	37	857500,00 ± 7424,62	4245,05 ± 36,75
20/0,25	5	62713,33 ± 2345,98	310,46 ± 11,61
20/0,25	25	711700,00 ± 7888,60	3523,27 ± 39,05
20/0,25	37	353800,00 ± 35634,11	1751,48 ± 176,41
20/0,50	5	139333,33 ± 10408,33	689,77 ± 51,53
20/0,50	25	1426333,33 ± 42193,99	7061,05 ± 208,88
20/0,50	37	1202333,33 ± 65615,04	5952,14 ± 324,83

^a Os valores representam a média (\pm desvio padrão) de, no mínimo, três replicatas.

4.1.2.2 Análise reológica oscilatória

Em condições fisiológicas e ambientais, os sistemas poliméricos são expostos a tensões de cisalhamento que são insuficientes para causar deformação e, assim, é importante examinar os efeitos destas forças sobre as propriedades reológicas das formulações (JONES et al., 2009; GRATIERI et al., 2010). As análises reológicas podem determinar as propriedades viscoelásticas das preparações, e, submeter as formulações a baixas tensões de cisalhamento, bem como manter a estrutura intacta durante as medições e permitir simular o comportamento das formulações perante o ambiente biológico (BALOGLU et al., 2011).

A aplicação de pequenas deformações oscilatórias em um material permite a obtenção de dois módulos, G' , que é uma medida de energia armazenada e recuperada por ciclo de deformação, que reflete o componente tipo-sólido do comportamento elástico, e G'' , que representa o componente viscoso, em uma dada frequência de oscilação. E, por meio da relação entre os dois módulos (G'' e G') também pode-se obter a tangente de perda ($\tan \delta$), que irá informar se os sistemas são descritos como elastoviscosos ($\tan \delta > 1$), quando apresentam características predominantemente viscosas, ou viscoelásticos ($\tan \delta < 1$), quando apresentam comportamento predominantemente elástico (BALOGLU et al., 2011). As propriedades viscoelásticas das preparações foram avaliadas através da reologia oscilatória.

Os efeitos da temperatura e da concentração polimérica nas propriedades oscilatórias (G' , G'' , η' e $\tan \delta$) das preparações monopoliméricas de C971P e P407 em treze frequências oscilatórias representativas estão apresentadas nas Figuras 16 a 19, respectivamente.

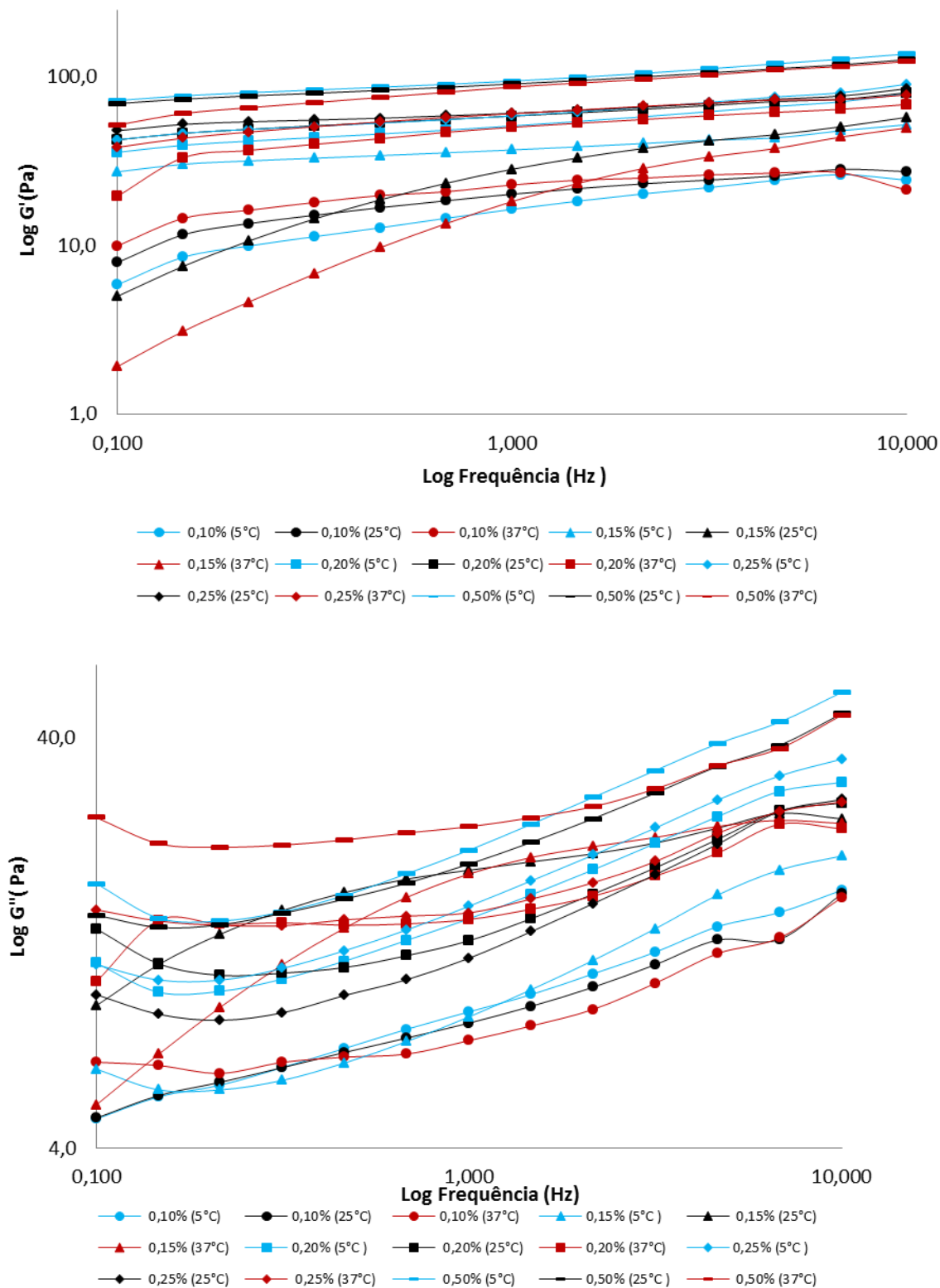


Figura 16. Módulo elástico (G') e módulo viscoso (G'') em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo Carbopol 971P[®] (C971P) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.

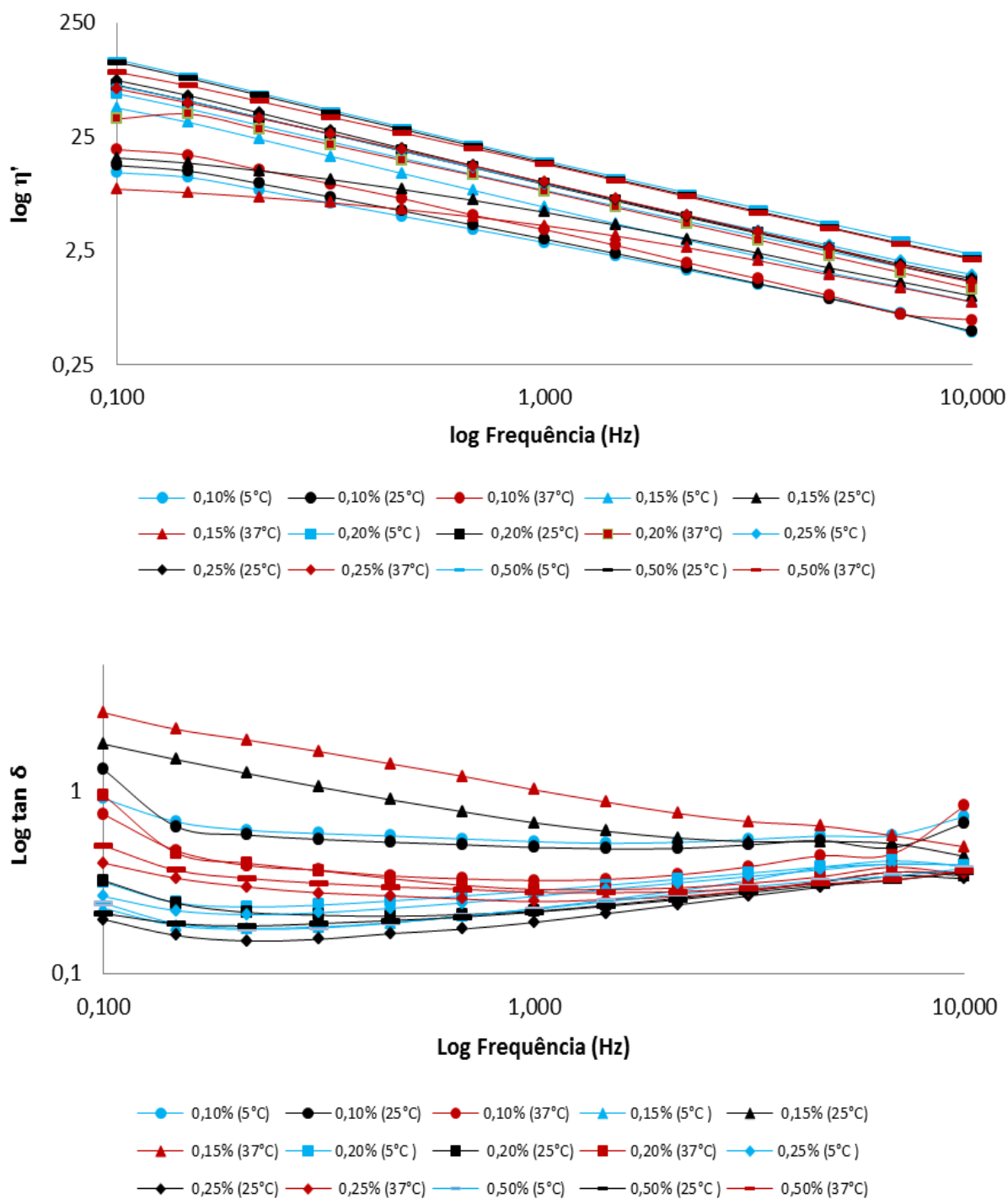


Figura 17. Viscosidade dinâmica (η') e tangente de perda ($\tan \delta$) em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo Carbopol 971P[®] (C971P) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

As propriedades viscoelásticas das formulações monopoliméricas contendo C971P apresentaram dependência da frequência oscilatória, temperatura e concentração polimérica. Assim, o aumento da frequência oscilatória ocasionou o aumento de G' e G'' e diminuição da viscosidade. Por outro lado, a tangente de perda foi diminuída para as preparações avaliadas a 25 e 37 °C contendo 0,15% (p/p) de C971P, enquanto que as demais preparações apresentaram valores de tangente de perda constantes com o aumento da frequência oscilatória. Em relação a variações de temperatura, observou-se que os valores de G' , G'' e viscosidade não foram alterados, mas a tangente de perda foi aumentada. Quanto ao aumento da concentração polimérica, verificou-se que os valores de G' , G'' foram aumentados, principalmente a 37 °C.

As formulações contendo apenas P407 apresentaram módulos viscoso e elástico dependentes da frequência oscilatória, temperatura e concentração polimérica. Deste modo, o aumento da temperatura, da concentração de P407 e da frequência oscilatória aumentaram os módulos elástico e viscoso. Já a viscosidade η' aumentou com a elevação da temperatura e concentração polimérica, principalmente entre as temperaturas 25 e 37 °C, devido a maior quantidade de polímeros disponíveis para realizar interações. Em relação a frequência oscilatória, a viscosidade também foi aumentada em todas as formulações, exceto para as preparações contendo 20% (p/p) de P407 avaliadas em 25 e 37 °C. Quanto aos valores de tangente de perda, notou-se que os mesmos foram diminuídos com o aumento da frequência oscilatória e da temperatura, mas não foram influenciados pelo aumento da concentração polimérica.

Em vista disso, as formulações monopoliméricas contendo C971P 0,50% (p/p) ou P407 20% (p/p) e C971P 0,10% (p/p) ou P407 15% (p/p) exibiram os maiores e menores valores de módulo G' , módulo G'' e viscosidade η' , respectivamente.

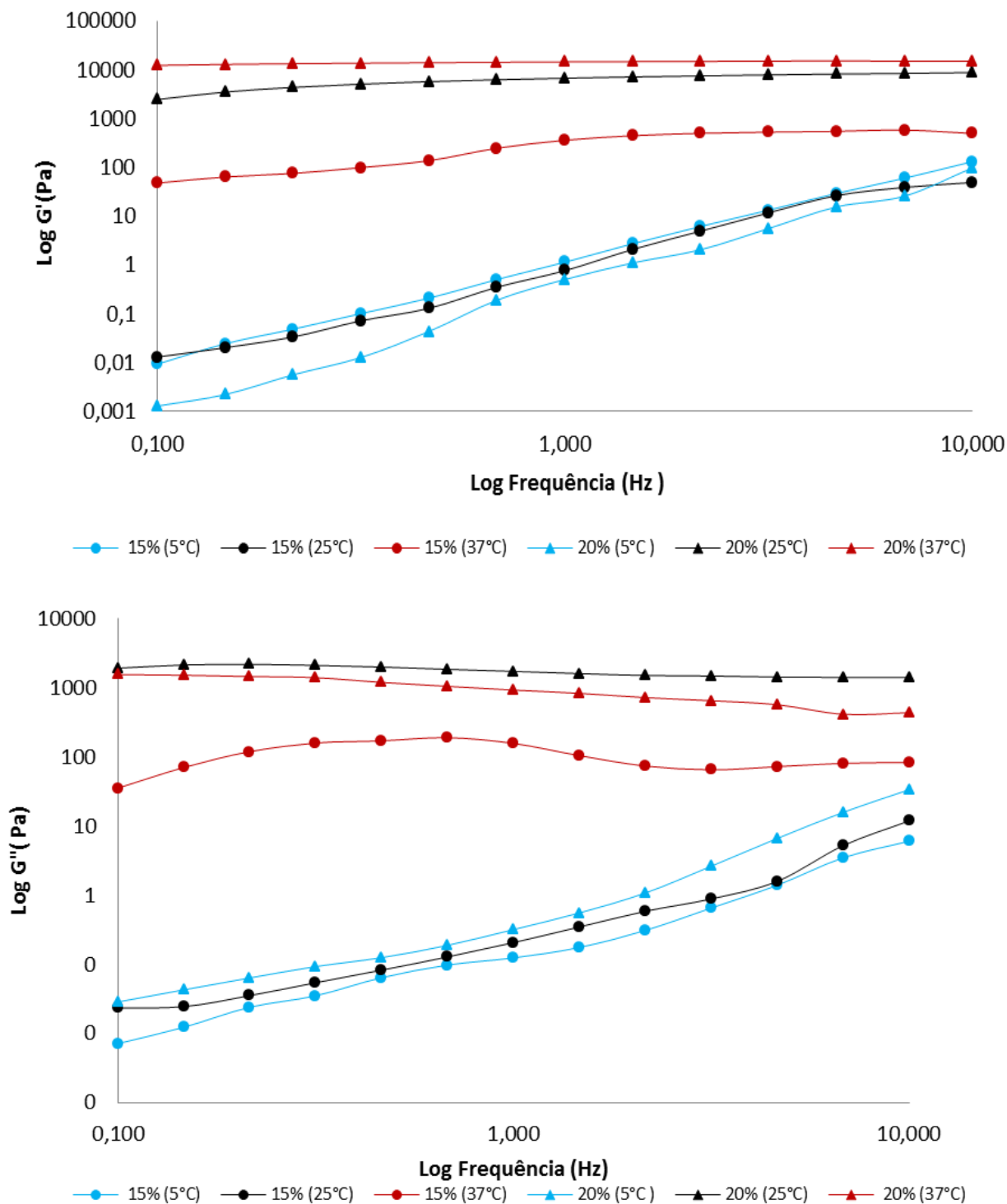


Figura 18. Módulo elástico (G') e módulo viscoso G'' em função da frequência para as formulações monopoliméricas contendo poloxamer 407 (P407) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.

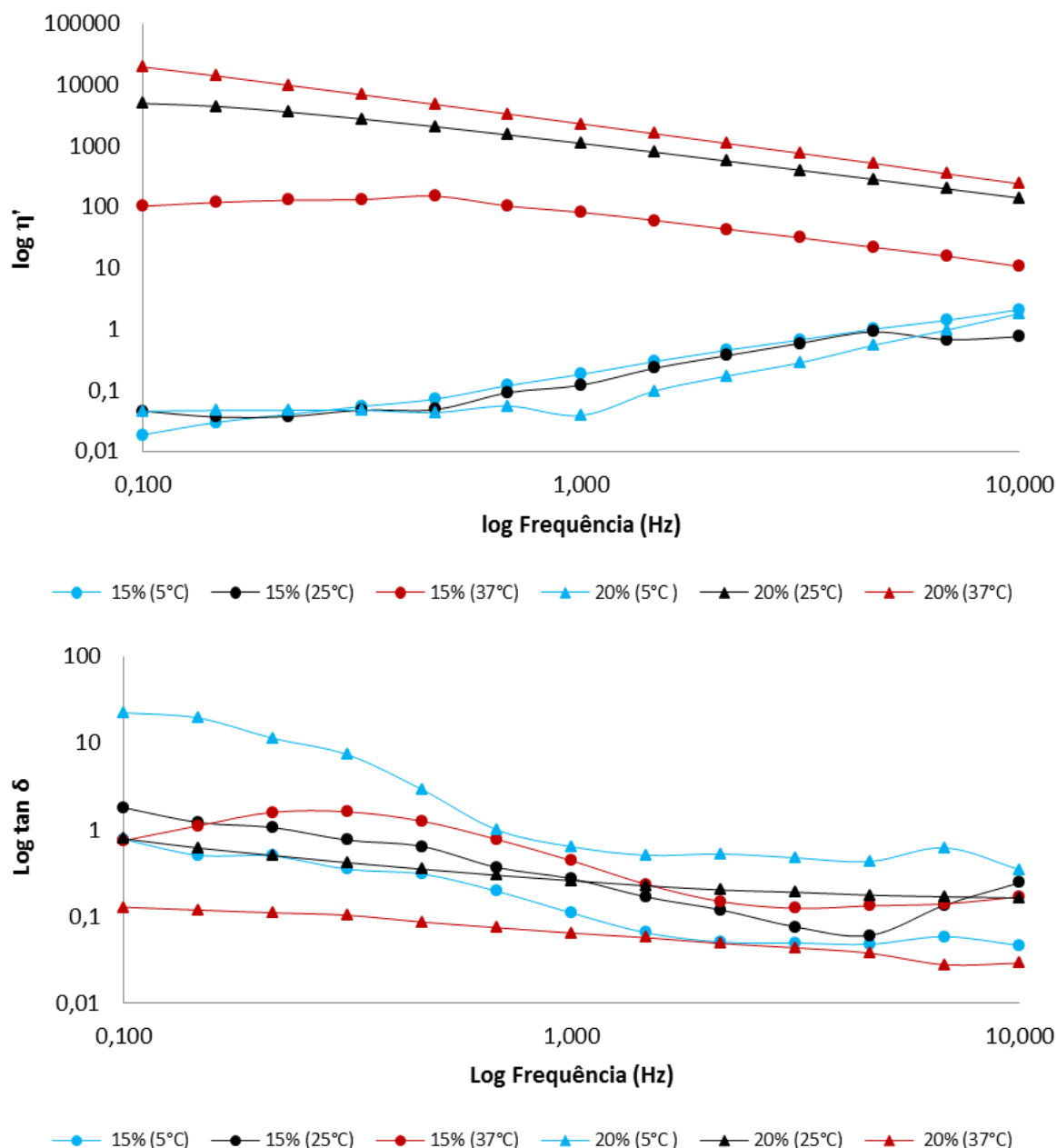


Figura 19. Viscosidade dinâmica (η') e tangente de perda ($\tan \delta$) em função da frequência para as formulações monopolímericas contendo poloxamer 407 (P407) nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

As propriedades viscoelásticas das formulações poliméricas binárias, nas três temperaturas, estão expostas nas Figuras 20 a 23.

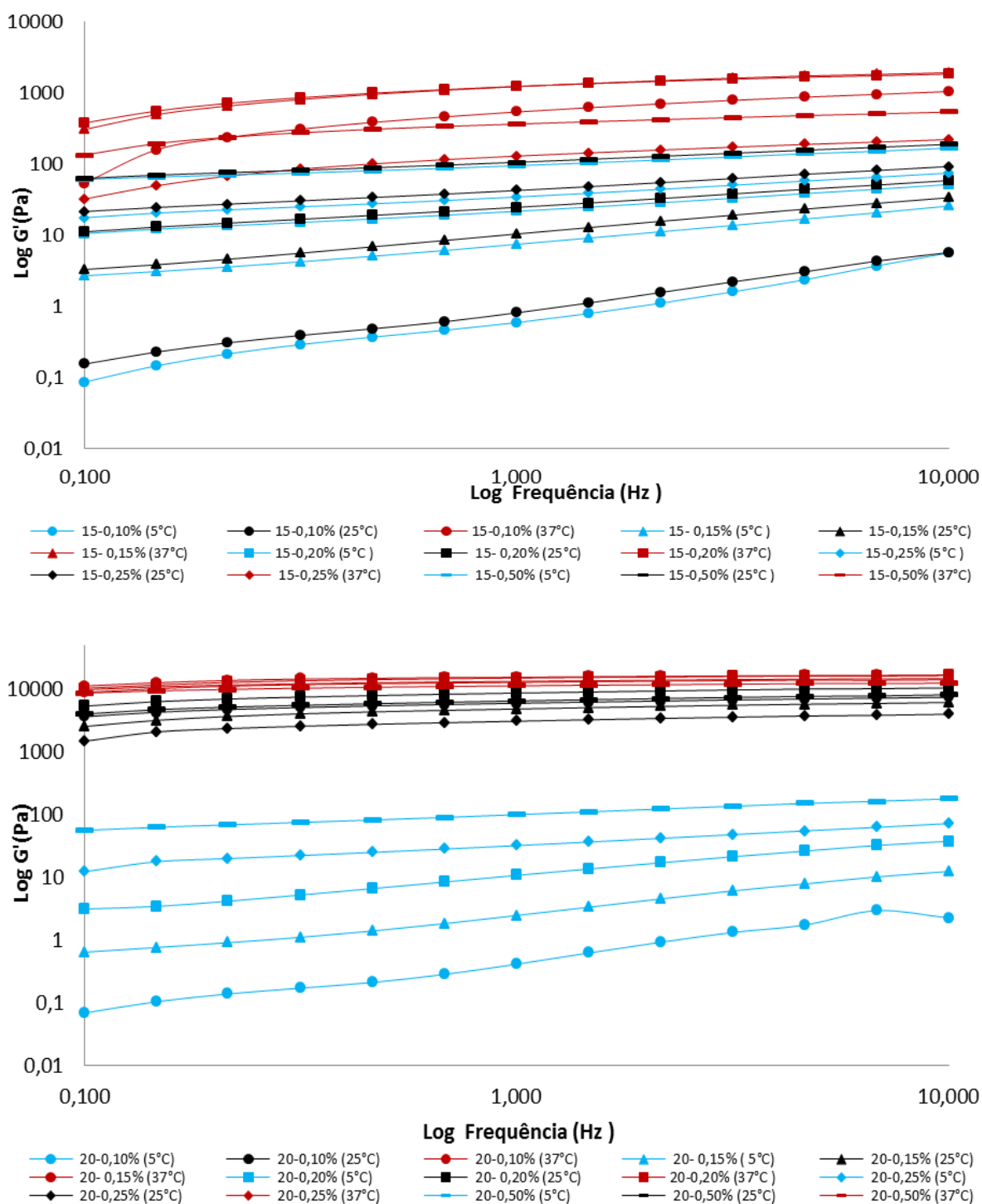


Figura 20. Módulo elástico (G') em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) 15 e 20% (p/p) com as diferentes concentrações de Carbopol 971P[®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.

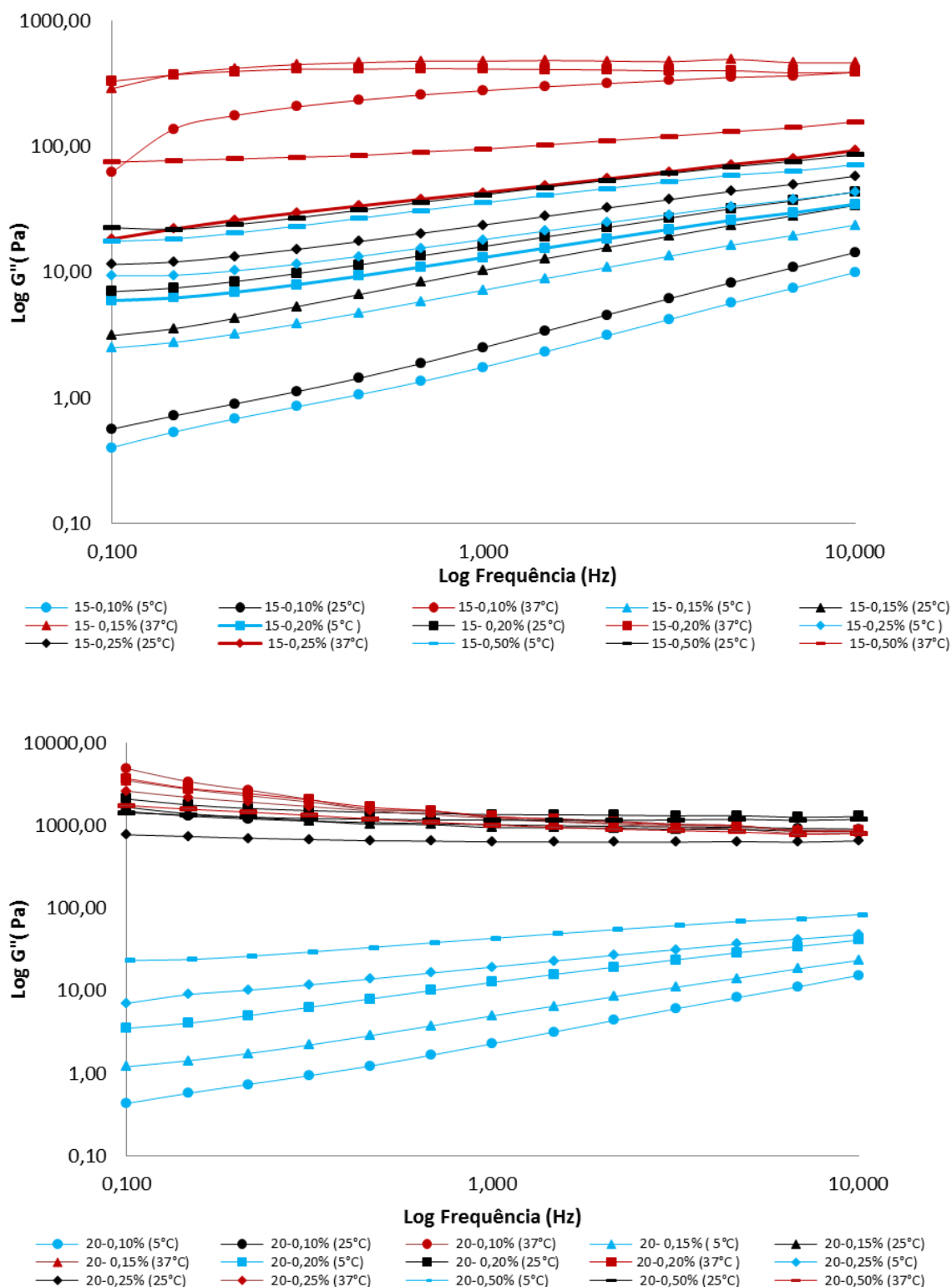


Figura 21. Módulo viscoso (G'') em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) 15 e 20% (p/p) com as diferentes concentrações de Carbopol 971P[®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com coeficiente de variação menor que 10%.

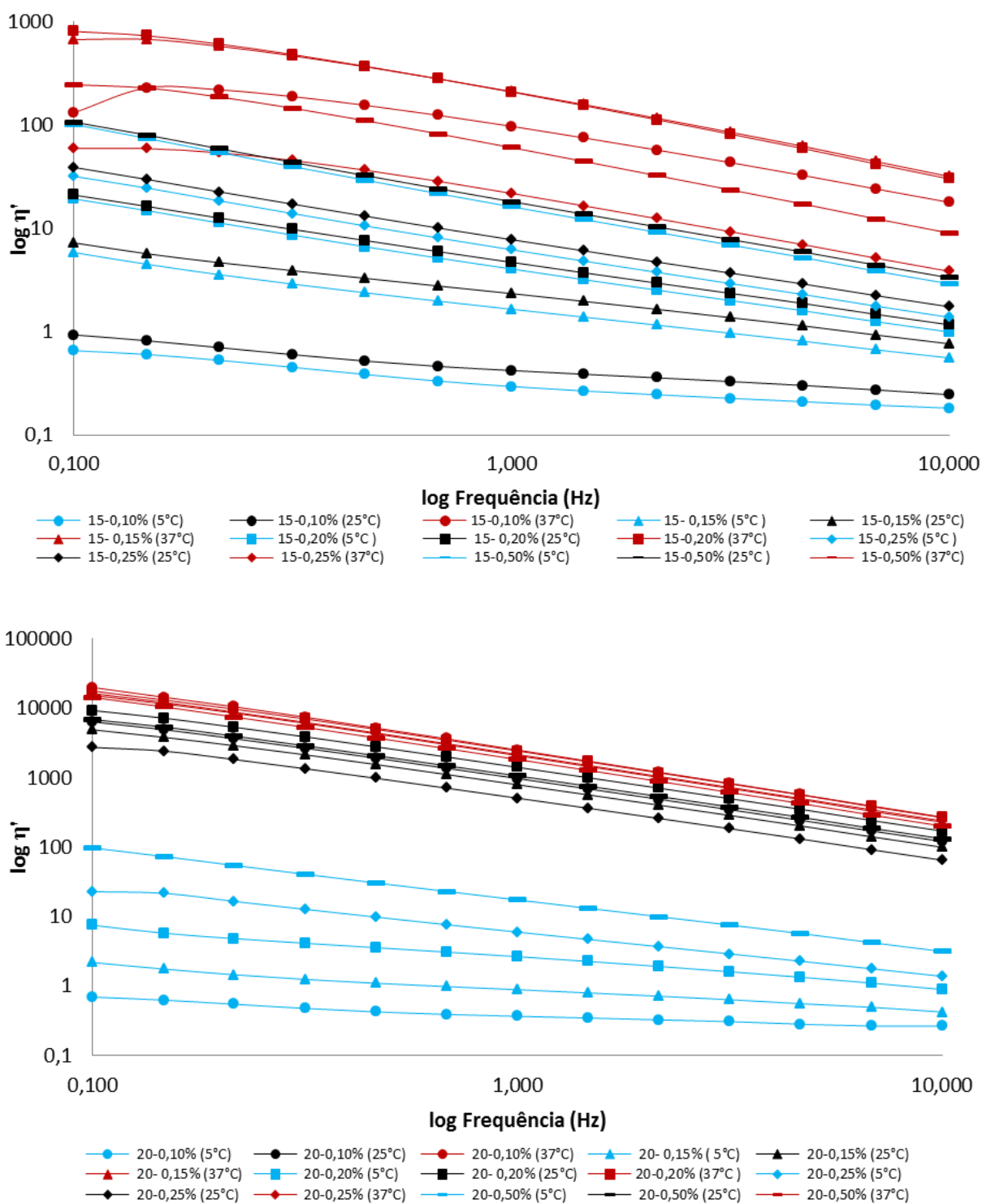


Figura 22. Viscosidade dinâmica (η') em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 15 e 20% (p/p) e as diferentes concentrações de Carbopol 971P[®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

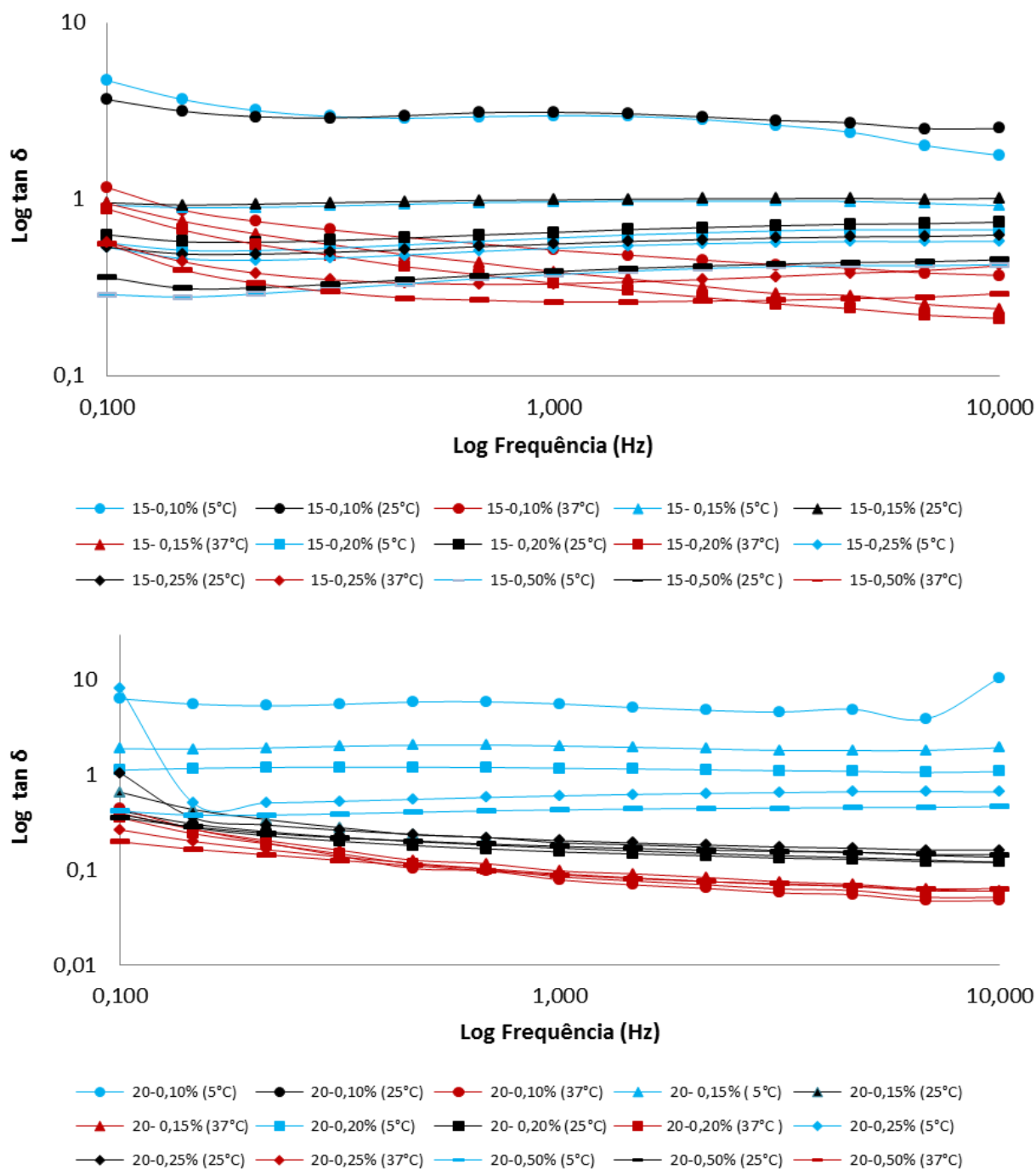


Figura 23. Tangente de perda ($\tan \delta$) em função da frequência para as formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 15 e 20% (p/p) e as diferentes concentrações de Carbopol 971P[®] nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C. Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

Todas as blendas poliméricas apresentaram propriedades dependentes da temperatura e da frequência oscilatória. De modo que, os valores de G' e G'' aumentaram pela elevação da frequência oscilatória das preparações contendo 15% (p/p) de P407 e as blendas com 20% (p/p) P407 avaliadas em 5 °C. Para as demais temperaturas avaliadas das formulações contendo 20% (p/p) de P407, os valores de G' e G'' permaneceram constantes. Não obstante, a viscosidade η'

diminuiu em todas as preparações devido ao aumento da frequência. Assim como, a tangente de perda também diminuiu com o aumento da frequência oscilatória para todas as preparações avaliadas a 37 °C e as formulações contendo 20% (p/p) de P407 avaliadas a 25 e 37 °C. E os valores de $\tan \delta$ das preparações avaliadas a 5 e 25 °C de 15% (p/p) e 5 °C de 20% (p/p) de P407 não foram influenciados pelo aumento da frequência oscilatória e permaneceram constantes.

A elevação da temperatura ocasionou aumento de G' , G'' e da viscosidade. Todavia, estes efeitos foram marcantes entre 25 e 37 °C para as preparações contendo 15% (p/p) de P407 e entre 5 e 25 °C para as preparações compostas por 20% (p/p) de P407. Para os demais casos, os valores foram semelhantes. Em relação a tangente de perda, observou-se que o aumento da temperatura levou a diminuição deste parâmetro principalmente entre 25 e 37 °C para as preparações 15/0,10 e 15/0,15 e para todas as formulações contendo 20% (p/p) de P407.

Os efeitos do aumento da concentração polimérica de P407 e C971P influenciaram nas propriedades reológicas das formulações. Por consequência, os valores de G' , G'' e viscosidade η' aumentaram com a elevação da concentração de P407, principalmente para as temperaturas de 25 e 37 °C. Para C971P, também verificou-se que o aumento da concentração deste polímero ocasionou no aumento de G' , G'' e η' em todas as preparações contendo 15% (p/p) de P407 e principalmente a 5 °C, no caso das blendas de 20% (p/p) de P407. Em relação a tangente de perda, observou-se que o aumento da concentração de P407 levou ao aumento deste parâmetro quando avaliado a 5 °C, mas houve a diminuição quando o mesmo foi avaliado em 25 e 37 °C. Em relação ao efeito de C971P, verificou-se que a tangente δ diminuiu com o aumento da concentração deste polímero, principalmente a 5 °C para 20% (p/p) de P407 e 5 e 25 °C para 15% (p/p) de P407.

Adicionalmente, a viscosidade dinâmica (η') é descrita como a resistência ao fluxo de uma amostra no estado estrutural, podendo originar a resistência ao fluxo elástico ou viscoso do movimento oscilante. Quanto maior o valor da viscosidade dinâmica, maior será a resistência ao fluxo no estado estrutural (BALOGLU et al., 2011). Nesse estudo, a viscosidade η' de cada formulação dependeu da frequência oscilatória, de acordo com o modelo de Maxwell para a resposta dos materiais viscoelásticos frente a tensões oscilatórias (MARTIN, BUSTAMENTE, CHUN, 1993; BRUSCHI, 2006). Logo, com o aumento da frequência oscilatória, a magnitude de viscosidade diminuiu em função do curto período de tempo disponível para a reestruturação dos sistemas durante cada ciclo de oscilação para deformações viscosas. Deste modo, as cadeias poliméricas adotaram a conformação alinhada e a viscosidade diminuiu. Além disso, o aumento da concentração de cada componente polimérico, P407 e C971P, ocasionou o aumento significativo da viscosidade.

Assim, a viscoelasticidade da maioria das formulações monopoliméricas e das blendas, definidas por G' , G'' e η' aumentaram pela elevação da temperatura e concentração de P407 e

C971P. Esse comportamento pode ser resultado de forte agregação entre o emaranhado da moléculas de C971P com as de P407, devido a formação de ligações secundárias. Esse fenômeno físico foi previamente observado para um sistema composto de poloxamer com ácido poliacrílico, devido a presença das ligações de hidrogênio e interações iônicas (BRUSCHI, 2006; PEREIRA et al., 2013).

Em suma, as formulações monopoliméricas contendo 20% (p/p) de P407 avaliadas a 5 °C, bem com as blendas poliméricas contendo 15% (p/p) de P407 com 0,10 e 0,15% (p/p) de C971P avaliadas em 5 e 25 °C e contendo 20% (p/p) com 0,10, 0,15 e 0,20% (p/p) de C971P avaliados em 5 °C apresentaram valores do módulo G'' maiores que G' sobre toda a faixa de frequência e conseqüentemente valores de tangente de perda maiores que um, portanto esses sistemas são descritos como preparações elastoviscosas. Em vista disso, estes sistemas apresentam o comportamento predominantemente mais viscoso que elástico e assim, há um tempo suficiente para que as cadeias poliméricas desemaranhem no período de uma única oscilação (ANDREWS et al., 2006; BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009; BALOGLU et al., 2011).

Por outro lado, todas as demais preparações poliméricas apresentaram valores do módulo G' maiores que o módulo G'' sobre toda a faixa de frequência aplicada e a tangente de perda foi menor que um, assim, são denominadas como viscoelásticas, que é característica típica de géis e semissólidos (ANDREWS et al., 2006; BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009; BALOGLU et al., 2011). Deste modo, a alta elasticidade demonstrada por estas formulações, por meio da $tg \delta < 1$ e pelos altos valores do módulo G' , são características desejáveis, uma vez que demonstram a maior retenção das preparações no sítio de aplicação, bem como o maior controle da liberação de fármacos (ANDREWS et al., 2006; JONES et al., 2009; BALOGLU et al., 2011).

4.1.2.3 Cálculo do parâmetro de interação

Uma evidência de interações adesivas nas blendas poliméricas foi obtida conforme o módulo elástico observado, G' , excedeu os valores esperados e indicou o sinergismo reológico entre os dois polímeros (ANDREWS et al., 2006; BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009). Os valores observados e calculados do módulo G' foram obtidos a 10,0 Hz em função de ter forçado os sistemas poliméricos mais intensamente em termos de frequência oscilatória. Logo, os valores de G' calculado e observado, bem como o parâmetro de interação calculado para cada mistura binária nas três temperaturas são expostos na Tabela 9.

Deste modo, ambos os módulos G' , calculado e observado, foram aumentados a 10,0 Hz, com o aumento da concentração de P407 e C971P, porém o mesmo não foi observado para os parâmetros de interação. Além disso, o aumento da temperatura levou ao aumento do

parâmetro de interação das formulações 15/0,10, 15/0,15, 15/0,20, 20/0,10 e 20/0,20, enquanto nas demais formulações esses valores oscilaram.

Tabela 9. Valores observados e calculados para o módulo elástico (G') das formulações poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e Carbopol 971P[®] (C971P)

P407/ C971P (%, p/p)	Temperatura (°C)	G' observado (Pa)*	G' calculado (Pa)*	Parâmetro de interação (Pa)
15/0,10	5	5,74 ± 0,13	155,00 ± 2,45	-149,26 ± -149,26
15/0,10	25	5,82 ± 0,11	133,46 ± 3,78	-127,64 ± -127,64
15/0,10	37	1067,33 ± 17,04	514,25 ± 43,45	553,08 ± 553,08
15/0,15	5	25,99 ± 0,27	181,94 ± 3,92	-155,95 ± -155,95
15/0,15	25	32,91 ± 0,57	163,39 ± 5,00	-130,47 ± -130,47
15/0,15	37	1921,67 ± 65,25	541,96 ± 23,74	1379,71 ± 1379,71
15/0,20	5	52,82 ± 0,51	210,28 ± 4,54	-157,46 ± -157,46
15/0,20	25	59,88 ± 0,97	186,61 ± 8,03	-126,73 ± -126,73
15/0,20	37	1887,00 ± 7,94	561,59 ± 24,93	1325,40 ± 1325,40
15/0,25	5	73,64 ± 0,45	220,98 ± 5,51	-147,34 ± -147,34
15/0,25	25	91,65 ± 0,95	191,19 ± 3,57	-99,55 ± -99,55
15/0,25	37	221,70 ± 2,91	571,28 ± 21,68	-349,58 ± -349,58
15/0,50	5	165,60 ± 1,95	267,43 ± 5,78	-101,83 ± -101,83
15/0,50	25	189,46 ± 1,68	232,70 ± 6,50	-43,23 ± -43,23
15/0,50	37	529,66 ± 35,58	616,50 ± 22,19	-86,83 ± -86,83
20/0,10	5	2,54 ± 0,40	121,34 ± 7,39	-118,79 ± -118,79
20/0,10	25	7263,33 ± 166,06	8706,06 ± 275,69	-1442,73 ± -1442,73
20/0,10	37	16873,33 ± 332,01	15057,92 ± 446,36	1815,41 ± 1815,41
20/0,15	5	10,89 ± 0,44	148,28 ± 11,07	-137,39 ± -137,39
20/0,15	25	5946,66 ± 105,94	8735,98 ± 272,55	-2789,32 ± -2789,32
20/0,15	37	14693,33 ± 95,04	15085,62 ± 466,39	-392,29 ± -392,29
20/0,20	5	37,46 ± 0,86	176,62 ± 11,74	-139,16 ± -139,16
20/0,20	25	10726,67 ± 253,83	8759,21 ± 269,60	1944,73 ± 1944,73
20/0,20	37	17050,00 ± 356,79	15105,26 ± 467,14	1944,73 ± 1944,73
20/0,25	5	72,62 ± 0,61	187,32 ± 12,29	-114,7 ± -114,7
20/0,25	25	3924,00 ± 54,83	8763,79 ± 274,37	-4839,8 ± -4839,8
20/0,25	37	14373,33 ± 511,89	15114,95 ± 469,31	-741,61 ± -741,61
20/0,50	5	178,66 ± 2,03	233,77 ± 13,45	-55,10 ± -55,10
20/0,50	25	8117,66 ± 241,14	8805,30 ± 270,97	-687,63 ± -687,63
20/0,50	37	12710,00 ± 567,89	15160,17 ± 467,25	-2450,17 ± -2450,17

*Valor (média ±s) determinados na frequência oscilatória de 10,0Hz em, no mínimo, três replicatas.

Os parâmetros de interação das formulações 15/ 0,25, 15/ 0,50, 20/ 0,15, 20/ 0,25 e 20/ 0,50 foram menores ou próximos de zero. Por outro lado, as formulações 15/ 0,10, 15/ 0,15, 15/ 0,20 e 20/ 0,10 na temperatura de 37 °C e 20/ 0,20 nas temperaturas de 25 e 37 °C apresentaram valores positivos do parâmetro de interação. Assim, percebe-se que baixas concentrações de C971P são suficientes para que haja a interação entre os polímeros, o que se deve a formação de pontes de hidrogênio entre os grupamentos carboxila, amplamente distribuídos na cadeia do ácido acrílico e os grupamentos hidroxilas de P407, além das interações secundárias (BRUSCHI, 2006; JONES et al., 2009). Entretanto, o aumento da concentração de C971P para

0,25 e 0,50% (p/p) observou-se o antagonismo reológico, tanto para as blendas contendo 15 como 20% (p/p) de P407, conforme já observado nos resultados do parâmetro de coesividade e para força mucoadesiva, os quais também foram diminuídos com o aumento da concentração do polímero bioadesivo. Este fato pode ter ocorrido em função da competição entre as moléculas de C971P para interagir com P407, bem como a interação entre as próprias moléculas de C971P.

Mas também, os maiores valores do parâmetro foram evidenciados a 37 °C, o que se deve a estruturação do poloxamer 407 formando a região hidrofóbica no interior pelos blocos de OP, denominado núcleo, e a região hidrofílica na parte externa pelos blocos de OE, designado coroa. Como resultado da natureza hidrofílica e da grande quantidade de grupos carboxílicos livres, o Carbopol 971P® tende a se manter na parte externa realizando interações de hidrogênio com a coroa de P407 (BRUSCHI, 2006; LUBRIZOL, 2013f). A presença de ligações de hidrogênio entre os componentes de uma blenda podem promover compatibilidade e também miscibilidade, o que evidencia efeitos significativos nas propriedades da blenda (HE, ZHU, INOUE, 2004).

Considerando a temperatura e a concentração polimérica, as blendas poliméricas contendo 15% (p/p) de P407 apresentaram os menores valores do parâmetro de interação, sendo eles $553,08 \pm 30,52$ Pa na formulação 15/0,10 e $1325,40 \pm 29,52$ Pa na formulação 15/0,20 na temperatura de 37 °C. Em contraste, os maiores valores de parâmetro de interação foram encontrados pelas preparações contendo 20% (p/p) de P407, 20/ 0,20, de $1944,73 \pm 381,93$ e $1944,73 \pm 12,06$ em 25 e 37 °C, respectivamente. Estes resultados se justificaram pela maior quantidade de micelas de P407 a 37 °C disponíveis para exercer as interações de hidrogênio com as cadeias carboxílicas do C971P.

4.1.2.4 Determinação reológica da temperatura de gelificação

A temperatura de transição sol/gel ($T_{\text{sol/gel}}$) dos sistemas poliméricos binários contendo P407 e C971P foi avaliada pelos métodos mecânico, conforme abordado no item 4.1.1.2, e reológico, o qual se baseou na detecção da temperatura em que ocorre uma alteração drástica no comportamento reológico e no G' (Tabela 10) (BRUSCHI, 2006; BALOGLU et al., 2011). Assim sendo, antes do ponto de gelificação, o G' é baixo e a formulação é caracterizada como um líquido elástico. A partir do ponto de gelificação, o módulo elástico aumenta e a amostra se comporta como um gel (sólido viscoso). A última fase consiste na estabilização dos valores do módulo de G' (BRUSCHI, 2006).

Ao comparar os resultados obtidos pelos dois métodos utilizados para a determinação da $T_{\text{sol-gel}}$, observou-se que as temperaturas de gelificação foram semelhantes para as blendas com as menores concentrações de C971P, 0,10, 0,15 e 0,20% (p/p). Entretanto, o aumento da

concentração de C971P para 0,25 e 0,50% (p/p) forneceu temperaturas de gelificação divergentes, provavelmente devido ao fato do método reológico ser mais específico eliminando as limitações do agitador magnético e de visualização do analista (BALOGLU et al., 2011). Além disso, estas formulações foram mais viscosas e assim, aparentavam estar gelificadas.

Tabela 10. Temperatura de transição sol/gel ($T_{\text{sol/gel}}$) obtida para as formulações monopoliméricas contendo Poloxamer 407 (P407) e formulações poliméricas binárias contendo P407 e Carbopol 971P® (C971P) ^a

Formulações	Concentrações % (p/p)		$T_{\text{sol/gel}}$ (°C)	
	P407	C971P	Método mecânico	Método reológico
15/ 0	15	0	39,00 ± 0,58	31,53± 1,11 ^b
20/ 0	20	0	28,67± 0,58	25,44± 0,12 ^b
15 / 0,10	15	0,10	37,67 ± 1,52	39,72 ± 0,04
15 / 0,15	15	0,15	40,33 ± 1,52	41,09 ± 0,07
15 / 0,20	15	0,20	37,00 ± 1,00	36,95 ± 0,05
15 / 0,25	15	0,25	Gelificaram em geladeira	36,49 ± 0,07
15 / 0,50	15	0,50	Gelificaram em geladeira	28,29 ± 0,05
20 / 0,10	20	0,10	27,33 ± 0,5774	28,33 ± 0,05
20 / 0,15	20	0,15	25,00 ± 1,0000	27,83 ± 0,06
20 / 0,20	20	0,20	23,67 ± 0,5774	27,88 ± 0,06
20 / 0,25	20	0,25	Gelificaram em geladeira	28,80 ± 0,05
20 / 0,50	20	0,50	Gelificaram em geladeira	24,17 ± 0,06

^a Os valores representam a média± desvio padrão de, no mínimo, três replicatas.

^b Bruschi, 2006.

De acordo com o método reológico, as preparações contendo 15 e 20% (p/p) de P407 aumentaram significativamente a viscosidade η' com o aumento da temperatura, apresentando $T_{\text{sol/gel}}$. Portanto, o valor de G' foi baixo em estado de solução, ou seja, em baixas temperaturas, e aumentou significativamente no estado gel, em altas temperaturas (Figura 24). Em todas as blendas poliméricas, ao fim da transição sol/gel, o valor de G' foi independente ao longo da faixa variável de temperatura (5 a 60 °C).

Mas também, as formulações monopoliméricas de P407, 15 e 20% (p/p), apresentaram valores de $T_{\text{sol-gel}}$ maiores que as respectivas formulações poliméricas contendo concentrações crescentes de C971P. Assim, a adição de C971P alterou significativamente a temperatura de gelificação das preparações. E a transição sol/gel foi induzida pelo aumento da temperatura, mas dependente da concentração dos polímeros e presença de aditivos como sais e outros polímeros. Logo, o aumento da concentração destes proporcionou a diminuição da $T_{\text{sol-gel}}$ e aumento na força do gel (BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011).

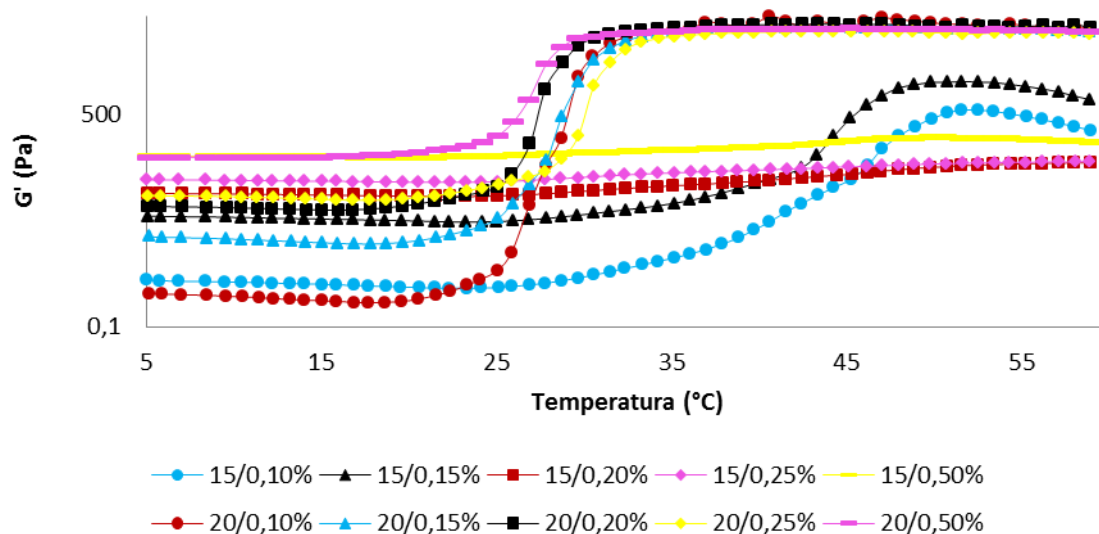


Figura 24. Módulo elástico G' em função da frequência oscilatória de 1,0 Hz das blendas poliméricas contendo P407 – C971P (% , p/p). Cada reograma é a média de, no mínimo, três replicatas com um coeficiente de variação menor que 10%.

Considerando somente os valores de $T_{\text{sol-gel}}$ obtidos pelo método reológico, a maioria das formulações demonstrou ser adequada, podendo garantir o comportamento de gel no tecido mucoso e/ou epitelial. As temperaturas de gelificação são consideradas adequadas se estiverem entre 25 e 37 °C (CHANG et al., 2002; BRUSCHI, 2006; PEREIRA, 2011). Se a $T_{\text{sol-gel}}$ das blendas é mais baixa ou menor que 25 °C tem-se a formação do gel em temperatura ambiente, o que dificulta a manufatura, manuseio e a administração deste, como na formulação 20/0,50 (Tabela 7). Por outro lado, quando a $T_{\text{sol-gel}}$ é maior que 37 °C, a preparação permanece líquida no local de aplicação, causando escoamento e perda do sistema do local de aplicação, para as blendas 15/0,10 e 15/0,15.

Tendo em vista as características desejadas para as blendas poliméricas, como tempo de residência prolongado e capacidade de contato superior, e os resultados obtidos, as formulações com as temperaturas de gelificação mais adequadas foram 15/0,20, 15/0,25, 15/0,50, 20/0,10, 20/0,15, 20/0,20 e 20/0,25. Entretanto, dependendo do local de aplicação no corpo humano, mesmo as formulações consideradas apropriadas podem ser indesejadas devido as diferenças de temperatura nas regiões corpóreas. De modo que, as preparações 15/0,20 e 15/0,25 seriam utilizadas em locais onde a temperatura é próxima a 37 °C, como no intestino, por apresentar temperaturas de gelificação a 36,95 e 36,49 °C, respectivamente, onde iriam gelificar no local de aplicação e não iriam escorrer. No entanto, as blendas poliméricas 15/0,50, 20/0,10, 20/0,15, 20/0,20 e 20/0,25 por apresentarem temperaturas de gelificação por volta de 28 °C poderiam ser mais bem utilizadas em áreas menos quentes do corpo como as extremidades, pés, mãos, orelha, boca, evitando o risco de gelificar durante a aplicação. Adicionalmente as temperaturas de

gelificação apresentadas pelas blendas poliméricas contendo 20% (p/p) justificam o comportamento de fluxo apresentado pelas preparações, que apresentaram grande área de tixotropia.

5. CONCLUSÕES

- As análises de perfil de textura permitiram identificar quais os sistemas são potencialmente úteis a aplicação clínica, bem como predisseram o comportamento dos mesmos sob diferentes condições ambientais e fisiológicas. Identificando assim, que as blendas poliméricas compostas por P407 e C974P ou PCB foram mais duras, adesivas, coesas e mais difíceis de comprimir.
- A determinação de *in vitro* da força mucoadesiva foi importante por permitir elucidar a interação entre os polímeros e o substrato mucina, mas também selecionar quais as preparações apresentam as maiores forças mucoadesivas, ou seja, os sistemas poliméricos binários contendo 20% (p/p) de P407. Assim como, evidenciar que os sistemas poliméricos binários compostos por P407 e C974P apresentaram maior força mucoadesiva.
- As análises de *softness* possibilitaram a obtenção das características sensoriais dos sistemas e complementaram as informações obtidas pelas análises de perfil de textura, evidenciando que as blendas P407/C971P contendo 15% (p/p) de P407 apresentaram menor índice de suavidade e assim, foram consideradas mais macias.
- As análises de reologia de cisalhamento contínuo das blendas poliméricas compostas por P407 e C971P avaliaram e identificaram o comportamento de fluxo plásticos das preparações com tixotropia, bem como determinaram e predisseram o desempenho dos sistemas desde preparação até a administração.
- A determinação das propriedades viscoelásticas das formulações contendo P407 e C971P possibilitou obter informação a respeito da natureza estrutural das blendas poliméricas, da interação entre os polímeros, assim como do comportamento dos sistemas frente a forças oscilatórias sub-destrutivas, que influenciam no desempenho dos sistemas poliméricos.
- A determinação de temperatura de transição sol-gel, tanto pelo método mecânico como pelo método reológico, foi importante para a concepção dos sistemas poliméricos binários propostos, além de identificar quais destes foram administrados na forma líquida e gelificaram na temperatura corpórea.
- Os sistemas bioadesivos termorresponsivos compostos por P407 e C971P apresentaram temperatura de gelificação, comportamento reológico e mecânico, de mucoadesão, de *softness* adequados para utilização como sistemas de fármacos com ação localizada.
- As análises mecânicas (análise de perfil de textura, determinação *in vitro* da força mucoadesiva e determinação de *softness*) e reológicas constituem ferramentas úteis no desenvolvimento de sistemas poliméricos binários bioadesivos termorresponsivos compostos por P407 e C971P ou C974P ou PCB.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H.; AMARAL M.H.; LOBÃO, P.; LOBO J.M.S. Applications of poloxamers in ophthalmic pharmaceutical formulations: an overview. **Expert Opin. Drug Deliv.** 10(8), 1-13, 2013.

ALMEIDA, H.; AMARAL M.H.; LOBÃO P.; LOBO J.M.S. *In situ* gelling systems: a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations. **Drug Discov. Today.** 19, 400-412, 2014.

ANDREWS, G.P.; JONES, D.S. Rheological Characterization of Bioadhesive Binary Polymeric Systems Designed as Platforms for Drug Delivery Implants. **Biomacromolecules.** 7, 899-906, 2006.

ANDREWS, G.P.; LAVERTY, T.P.; JONES, D.S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**,71, 505-518, 2009.

ASASUTJARIT, R.; THANASANCHOKPIBULL S.; FOUNGFUCHET, A.; VEERANONDHA, S. Optimization and evaluation of thermoresponsive diclofenac sodium ophthalmic in situ gels. **Int. J. of Pharm.** 411, 128-135, 2011.

ASSESSORIA TÉCNICA. Excipientes em destaque: carbopols (carbômeros).**Int. J. Pharma. Comp.** 1(1),18-29, 1998.

ASSIS, O.B.G.; SILVA, V. L. Caracterização Estrutural e da Capacidade de Absorção de Água em Filme Finos de Quitosana Processados em Diversas Concentrações. **Polímeros: Ciência e Tecnologia.** 13(4), 223-228, 2003.

BALOGLU E.; KARAVANA, S.Y.; SENYIGIT, Z.A.; GUNERI, T. Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. **Pharm. Dev. Technol.** 16(6), 627-636, 2011.

BERGINC, K.;SULJAKOVIĆ, S.; ŠKALKO-BASNET, N.; KRISTL, A. Mucoadhesive liposomes as new formulation for vaginal delivery of curcumin. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 87, 40-46, 2014.

BHOWMIK, M.; KUMARI, P.; SARKAR, G.; BAIN, M.K.; BHOWMICK, B.; MOLLICK, M.M.R.; MONDAL, D.; MAITY, D.; RANA,D.; BHATTACHARJEE, D.; CHATTOPADHYAY, D. Effect of xanthan gum and guar gum on in situ gelling ophthalmic drug delivery system based on poloxamer-407. **Int. J. Biol. Macromol.** 62, 117-123, 2013.

BONACUCCINA, G.; MARTELLI, S.; PALMIERI, G.F. Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents. **Int. J. of Pharm.** 282, 115-130, 2004.

BRUSCHI, M.L.; DE FREITAS, O. Oral Bioadhesive Drug Delivery Systems. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, 31, 293-310, 2005.

BRUSCHI, M.L.; PANZERI, H.; DE FREITAS, O.; LARA, E.H.G.; GREMIÃO, M.P.D. Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, 42(1), 29-47, 2006.

BRUSCHI, M.L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intrabolsa periodontal.** 2006. 318f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

BRUSCHI, M. L.; JONES, D. S.; PANZERII, H.; GREMIÃO M. P. D.; DE FREITAS, O.; LARA, E. H. G. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. **J. Pharm. Sci.**, 96, 2074-2089, 2007.

- BÜLICHEN, D.; KAINZ, J.; PLANK, J. Working mechanism of methyl hydroxyethyl cellulose (MHEC) as water retention agent. **Cement concrete Res.**, 42, 953-959, 2012.
- CABANA, A.; AÏT-KADI, A.; JUHÁSZ, J. Study of Gelation Process of Polyethylene Oxide_a-Polypropylene Oxide_b- Polyethylene Oxide_a Copolymer (Ploxamer 407) Aqueous Solutions. **J. Colloid Interf. Sc.** 190, 307-312, 1997.
- CARVALHO, F.C.; BRUSCHI, M.L.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian J. Pharm. Sciences**, 46, 1-17, 2010.
- CARVALHO, F.C.; CALIXTO, G.; HATAKEYAMA, I.N.; LUZ, G.M.; GREMIÃO, M.P.D.; CHORILLI, M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 39 (11) , 1750-1757, 2013.
- CARVALHO, F.C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M.P.D. Plataformas Bio(Muco)Adesivas Poliméricas Baseadas em Nanotecnologia para Liberação Controlada de Fármacos- Propriedades, Metodologias e Aplicações. **Polímeros**. 24 (2), 203-213, 2014.
- CHANG, J.Y.; OH, Y-K.; KONG, H.S.; KIM, E.J.; JANGD, D.D.; NAMD, K.T.; KIMA, C-K. Prolonged antifungal effects of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis. **J. Control. Rel.**, 82, 39-50, 2002.
- CHAVDA, H.; MODHIA, I.; MEHTA, A.; PATEL, R.; PATEL, C. Development of bioadhesive chitosan superporous hydrogel composite particles based intestinal drug delivery system. **BioMed. Research Int.** 1, 1-10, 2013.
- CHAWLA, V.; SARAF, S.A. Rheological studies on solid lipid nanoparticle based carbopol gels of aceclofenac. **Colloid. Surface B.** 92, 293-298, 2012.
- CHOI, H.-G.; LEE, M.-K.; KIM, C.-K. Effect of additives on the physicochemical properties of liquid suppository bases. **Int. J. Pharm.**, 190, 13-19, 1999.
- CLEARY, J.; BROMBERG, L.; MAGNER, E. Adhesion of Polyether-Modified Poly (acrylic acid) to Mucin. **Lungmuir**, 20, 9755-9762, 2004.
- COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2005. cap. 20, p. 298-313.
- CORDEIRO, M.S.F.; COSTA, J.K.M.; LIMA, C.G.; CAMPELO JUNIOR, J.D.C.; MELO, A.F.M. Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir de óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). **Rev. Bras. Farm.** 94 (2), 148-153, 2013.
- CURRAN, S.J.; HAYES, R.E.; AFACAN, A.; WILLIAMS, M.C.; TANGUY, P.A. Properties of Carbopol Solutions as Models for Yield-Stress Fluids. **J. Food Sci.** 67 (1) 176-180, 2002.
- DUMORTIER, G.; GROSSIORD, J.L.; AGNELY, F.; CHAUMIEL, J.C. A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. **Pharmaceut. Res.**, 23 (12), 2709-2728, 2006.
- EDSMAN, K.; CARLFORS, J.; PETERSSON, R. Rheological evaluation od poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use. **Eur. J. Pharm. Sci.** 6, 105-112, 1998.
- EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. **AAPS PharmSciTech.** 1(4), 62-70, 2000.

FABRI, F.V.; CUPERTINO, R.R.; HIDALGO, M.M.; OLIVEIRA, R.M.M.W.; BRUSCHI, M.L. Preparation and characterization of bioadhesive systems containing própolis or sildenafil for dental pulp protection. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 37 (12), 1446-1456, 2011.

FARMACOPÉIA brasileira. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FESTER, V.; SLATTER, P.; ALDERMAN. Resistance Coefficients for Non-Newtonian Flows in Pipe Fittings. In: De Vicente, J.(Ed.). **Rheology**. Vol. 1. Rijeka: InTech, 2012. cap. 7. 151-186.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD. Polymers and macromolecules. In: **Physicochemical principles of pharmacy**. 4 ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2006. cap. 8, 273-327.

GÓMEZ-CARRACEDO, A; ALVAREZ-LORENZO; C., GÓMEZ-AMOZA, J.L. Glass transitions and viscoelastic properties of Carbopol[®] and Noveon[®] compacts. **Int. J. Pharm.** 274, 233-243, 2004.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; ROCHA, E.M.; SARMENTO, V.H.; DE FREITAS, O.; LOPEZ, R.F.V. A poloxamer/chitosan *in situ* forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 75(2), 186-193, 2010.

GUO, J.H. Carbopol[®] Polymers for Pharmaceutical Drug Delivery Applications. **D. Devel. Delivery.**, 3 (6), 2008. Disponível em: <<http://www.drugdeliverytech.com/Main/Back-Issues/345.aspx>>. Acesso em: 08/08/2013.

GUPTA, S.; SAMANTA, M.K.; RIACHUR, A.M. Dual-drug delivery system based on *in situ* gel-forming nanosuspension of forskolin to enhance antiglaucoma efficacy. **AAPS PharmSciTech.** 11(1) 322-335, 2010.

HAN, I-K; KIM, Y.B.; KANG, H-S; SUL, D., JUNG, W-W.; CHO, H.J.; OH, Y-K. Thermosensitive and mucoadhesive delivery systems of mucosal vaccines. **Methods.** 38 (2), 106-111, 2006.

HÄRGÉRSTRÖM, H. **Polymer gels as pharmaceutical dosage forms: rheological performance and physicochemical interactions at the gel-mucus interface for formulations intended for mucosal drug delivery**. Uppsala , 2003. 76p. Tese (Doutorado de Filosofia em Farmácia). Uppsala University, 2003.

HEMPHILL, T.; CAMPOS, W.; PILEHVARI, A. Yield-power law model more accurately predicts mud rheology. **Oil Gas J.** 91(34), 45-50, 1993.

HE, Y.; ZHU, B.; INOUE, Y. Hydrogen bonds in polymer blends. **Prog. Polym. Sci.** 29(10), 1021-1051, 2004.

HENNINK, W.E.; NOSTRUM, C.F.V.; CROMMELIN, D.J.A.; BEZEMER, J.M. Hydrogels for the Controlled Release of Proteins. In: Kwon, G.S. (Ed.). **Polymeric Drug Delivery Systems** vol. 145. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005. Cap. 5, p.215-249.

HOARE, T.R.; KOHANE, D.S. Hydrogels in drug delivery. **Polymer**, 49, 1993-2007, 2008.

HOFFMAN, A.S. Hydrogels for biomedical applications. **Adv. Drug Del. Rev.** 43, 3-12, 2002.

HOSMANI, A.H.; KASTURE, T.Y.S. Carbopol and its Pharmaceutical Significance: A Review. **Pharmainfo.net**. vol. 4, 2006. Disponível em: <<http://www.pharmainfo.net/reviews/carbopol-and-its-pharmaceutical-significance-review>>. Acesso em: 22/07/2013.

HUANG, Y.; LEOBANDUNG, W.; FOSS, A; PEPPAS, N. A. Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces. **J. Control. Release**, 65 (1), 63-71, 2000.

- ISLAM, M.T.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; CIOTTI, S.; ACKERMANN, C. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH. **Pharm. Res.** 21 (7), 1192-1199, 2004.
- IVARSSON, D.; WAHLGREN, M. Comparison of *in vitro* methods of measuring mucoadhesion: Ellipsometry, tensile strength and rheological measurements. **Colloid Surface B.** 92, 353-359, 2012.
- JAIPAL, A.; PANDEY, M.M.; ABHISHEK, A.; VINAY, S.; CHARDE, S.Y. Interaction of calcium sulfate with xanthan gum: Effect on *in vitro* bioadhesion and drug release behaviour from xanthan gum based buccal discs of bupirone. **Colloid Surface B.** 111, 644-650, 2013.
- JEONG, S.H.; FU, Y.; PARK, K. Hydrogels for Oral Administration. In: Kwon, G.S. (Ed.). **Polymeric Drug Delivery Systems** Vol. 145. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005. cap. 4, p.195-214.
- JONES, D.S.; WOOLFSON, A.D.; DJOKIC, J. Texture profile analysis of bioadhesive polymeric semisolids: mechanical characterization and investigation of interactions between formulation components. **J. App. Pol. Sci.** 61, 2229-2234, 1996.
- JONES, D.S.; WOOLFSON, A.D.; BROWN, A.F.; COULTER, W.A.; MCCLELLAND, C.; IRWIN, C.R. Design, characterisation and preliminary clinical evaluation of a novel mucoadhesive topical formulation containing tetracycline for the treatment of periodontal disease. **J. Control. Rel.**, 67, 357-368, 2000.
- JONES, D.S.; BRUSCHI, M.L.; DE FREITAS, O.; GREMIÃO, M.P.D.; LARA, E.H.G.; ANDREWS, G.P. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and Carbopol 974P® designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **Int. J. Pharm.**, 372, 49-58, 2009.
- JUNGINGER, H.E.; THANOU, M.; VERHOEF. Mucoadhesive hydrogels in drug delivery. In: SWARBRICK, J.; BOYLAN, J.C. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.** vol. 20. New York: Marcel Dekker, 2001. P. 169-192.
- KABANOV, A.V.; BETRAKOVA, E.V.; ALAKHOV, V.Y. Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. **J. Control. Release.** 82, 189-212, 2002.
- KEREC, M.; BOGATAJ, M.; MUGERLE, M.; GAŠPERLIN, M.; MRHAR, A. Mucoadhesion on pig vesical mucosa: influence of polycarbophyl/calcium interactions. **Int. J. Pharm.** 241, 135-143, 2002.
- KIKUCHI, A.; OKANO, T. Hydrogels- Stimuli Sensitive Hydrogels. In: Kwon, G.S. (Ed.). **Polymeric Drug Delivery Systems** vol. 145. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005. cap.7, p. 275-322.
- KLOUDA, L.; MIKOS, A.G. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 68,34-45, 2008.
- KWON, Y.M.; KIM, S.W. Thermosensitive Biodegradable Hydrogels for the Delivery of Therapeutic Agens. In: KWON, G.S. **Polymeric Drug Delivery Systems.** vol. 145. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005. cap. 6, p. 251-274.
- LEE, C.H.; MOTURI, V.; LEE, Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. **J. Control. Release.** 136, 88-98, 2009.
- LEFNAOUI, S.; MOULAI-MOSTEFA, N. Investigation and optimization of formulation factors of a hydrogel network based on kappa carrageenan-pregelatinized starch blend using experimental design. **Colloid Surface A.** 458, 117- 125, 2014.

LIN, C.C.; METTERS, A.T. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 58, 1379-1408, 2006.

LIU, J.; LIN, S.; LIN, L.; LIU, E. Release of theophylline from polymer blend hydrogels. **Int. J. Pharm.** 298, 117-125, 2005.

LIU, Y.; ZHU, Y-Y.; WEI, G.; LU, W-Y. Effect of carrageenan on poloxamer-based *in situ* gel for vaginal use: Improved *in vitro* and *in vivo* sustained-release properties. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 37, 306-312, 2009.

LU, G.; JUN, H.W. Diffusion studies of methotrexate in Carbopol and Poloxamer gels. **Int. J. Pharm.** 160, 1-9, 1998.

LUBRIZOL. Carbopol[®] polymers. Product reviews and recommendations. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/CarbopolPolymers.html>>. Acesso em: 30/07/2013a.

LUBRIZOL. Carbopol[®] polymers. Carbopol[®] 971P NF Polymer. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/Carbopol971P-NF.html>>. Acesso em: 30/07/2013b.

LUBRIZOL. Carbopol[®] polymers. Carbopol[®] 974P NF Polymer. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/products/Carbopol974P-NF.html>>. Acesso em: 30/07/2013c.

LUBRIZOL. Carbopol[®] polymers. Carbopol[®] 934P NF Polymer. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/Carbopol934P-NF.html>>. Acesso em: 30/07/2013d.

LUBRIZOL. Noveon[®] AA-1 Polycarbophil. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/NoveonAA-1Polycarbophil.html>>. Acesso em: 30/07/2013e.

LUBRIZOL. Pharmaceutical polymers typical properties and specifications. Cleveland: Lubrizol Advanced Materials, 2013f.

MADSEN, K.D.; SANDER, C.; BALDURSDOTTIR, S.; PEDERSEN, A.M.L.; JACOBSEN, J. Development of an *ex vivo* retention model simulating bioadhesion in the oral cavity using human saliva and physiologically relevant irrigation media. **Int. J. Pharm.** 448, 373-381, 2013.

MARTIN, A.; BUSTAMENTE, P.; CHUN, A.H.C. **Physical Pharmacy**. London: Lea & Febiger, 1993, 4 ed. 622p.

MAYOL, L.; QUAGLIA, F.; BORZACCHIELLO, A.; AMBROSIO, L.; ROTONDA, M.I.L. A novel poloxamers/hyaluronic acid *in situ* forming hydrogel for drug delivery: Rheological, mucoadhesive and *in vitro* release properties. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 70, 199-206, 2008.

MEZREB, N.; CHARRUEAU, C.; BOY, P.; ALLAIN, P.; CHAUMEIL, J.C. Production of Carbopol[®] 974P and Carbopol[®] 971P Pellets by Extrusion-Spheronization: Optimization of the Processing Parameters and Water Content. **Drug Devel. Ind. Pharm.** 30 (5), 481-490, 2004.

MIRZA M.A.; AHMAD, S.; MALLICK, M.N.; MANZOOR, N.; TALEGAONKAR, S.; IQBAL, Z.; IQBAL, Z. Development of a novel synergistic thermosensitive gel for vaginal candidiasis: An *in vitro*, *in vivo* evaluation. **Colloid Surface B.** 103, 275-282, 2013.

MUSIAL, M.C.; KUBIS, A. Carbopols as factors buffering triethanolamine interacting with artificial skin sebum. **Polim. Med.** 34 (4), 17-30, 2004.

NA, K.; BAE, Y.H. pH-Sensitive Polymers for Drug Delivery. In: . In: Kwon, G.S. (Ed.). **Polymeric Drug Delivery Systems** Vol. 145. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005. cap. 3. P. 129-194.

NAIK, D.R.; RAVAL, J.P. Amorphous polymeric binary blend pH-responsive nanoparticles for dissolution enhancement of antiviral drug. **J. Saudi Chem Society**. 1-10, 2012.

NHO, Y-C.; PARK, J-S.; LIM, Y-M. Preparation of Poly(acrylic acid) Hydrogel by Radiation Crosslinking and Its Application for Mucoadhesives. **Polymers**. 6, 890-898, 2014.

PAROJCIC, J.; DURIC, Z.; JAVANOVIC, M.; IBRIC, S. An investigation into the factors influencing drug release from hydrophilic matrix tablets based on novel carbomer polymers. **D. delivery**. 11(1), 59-65, 2004.

PEPPAS, N.A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **Eur. J. Pharm. Biopharm**, 50, 27-46, 2000.

PEREIRA, R.R.A.; GODOY, J.S.R.; SVIDZINSKI, T.I.S.; BRUSCHI, M.L. Preparation and characterization of mucoadhesive thermoresponsive systems containing própolis for the treatment of vulvovaginal candidiasis. **J. Pharm. Sc.** 102 (4), 1222-1234, 2013.

PEREIRA, R.R.A. **Desenvolvimento e caracterização de sistema mucoadesivotermostensível contendo micropartículas de própolis para potencial tratamento de candidíase vulvovaginal**, Maringá-PR. UEM, 2011. 172p. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade Estadual de Maringá, 2011.

PLISZCZAK, D.; BORDES, C.; BOURGEOIS, S.; MAROTE, P.; ZAHOUANI, H.; TUPIN, S.; MATTEI, C.P.; LANTÉRI, P. Mucoadhesion evaluation of polysaccharide gels for vaginal application by using rheological and indentation measurements. **Colloid Surface B**. 92, 168-174, 2012.

QIU, Y; PARK, K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev**, 53, 321-339, 2001.

REINEKE, J.; CHO, D.Y.; DINGLE, Y.L.; CHEIFETZ, P.; LAULICHT, B.; LAVIN, D.; FURTADO, S.; MATHIOWITZ, E. Can bioadhesive nanoparticles allow for more effective particle uptake from the small intestine? **J. Control. Release**. 170, 477-484, 2013.

SCHMOLKA, I. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. **Int. J. Pharm.**, 194, 103-116, 2000.

SCHNAARE, R.L.; BLOCK, L.H.; ROHAN, L.C. Rheology. In: Remington. **The Science and Practice of Pharmacy**. Vol.21. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 338–358.

SCHOENWALD, R.D.; WARD, R.L.; DESANTIS, L.M.; ROEHRS, R.E. Influence of high-viscosity vehicles on miotic effect of pilocarpine. **J. Pharm. Sci.** 67 (6), 1280-1283, 1978.

SCHRAMM, G. L. **A Practical Approach to Rheology and Rheometry**. 2 ed. Karlsruhe: ThermoHaake, 1998, 291.

SHAIKH, R.; SINGH, T.R.R.; GARLAND, M.J.; WOOLFSON, A.D.; DONNELLY, R.F. Mucoadhesive drug delivery systems. **J. Pharm. Bioall. Sci.**, 3(1), 89-100, 2011.

SHARMA, S.; NANDA, A.; SINGH, L. Formulation and Optimization of Gastric Bioadhesive Tablets of Diltiazem Hydrochloride using Central Composite Design. **Trop. J. Pharm. Res.** 12 (6), 861-867, 2013.

SIGMA-ALDRICH. Poly (N-isopropylacrylamide), carboxylic acid terminated. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/724807?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 16/08/2013.

SINKO, P.J. **Martin- Físico-Farmacologia e Ciências Farmacêuticas**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, 808p.

SMART, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Ad. Drug Del. Rev.** 57, 1556-1568, 2005.

SOVILJ, V.; MILANOVIC, J.; PETROVIC, L. Influence of gelatin-sodium stearoyl lactylate interaction on the rheological properties of gelatin gels. **Colloid Surface A**. 413, 211-216, 2013.

STABLE MICRO SYSTEMS. Cream creese: Comparison of softness of full-fat and low-fat cream cheese. Surrey: Application Study for TA.XT. plus TA.HD. plus TA.XT Express, 2007.

STEINSCHULTE, A.A.; SCHULTE, B.; RÜTTEN, S.; ECKERT, T.; OKUDA, J.; MÖLLER, M.; SCHNEIDER, S.; BORISOV, O.V.; PLAMPER, F.A. Effects of architecture on the stability of thermosensitive unimolecular micelles. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 16, 4917-4932, 2014.

TAMBURIC, S.; CRAIG, D.Q.M. An investigation into the rheological, dielectric and mucoadhesive properties. **J. Control. Rel.** 37, 59-68, 1995.

TANG, X.; WANG, C-W. Study on the physical properties of bioadhesive polymers. **Chin Pharm J.** 40, 361-364, 2005.

TECHNICAL DATA SHEET. Measurement and understanding of yield value in home care formulations. Cleveland: Lubrizol, 2002.

TUĞCU-DEMİRÖZ, F.; ACARTÜRK, F.; ERDOĞAN, D. Development of long-acting bioadhesive vaginal gels of oxybutynin: Formulation, in vitro and in vivo evaluations. **Int. J. Pharm.** 457, 25-39, 2013.

VALENTA, C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. **Adv. Drug Del. Rev.** 57, 1692-1712, 2005.

VEYRIES, M.L.; COUARRAZE, G.; GEIGER, S.; AGNELY, F.; MASSIAS, L.; KUNZLI, B.; FAURISSON, F.; ROUVIEX, B. Controlled release of vancomycin from Poloxamer 407 gels. **Int. J. Pharm.** 192, 183-193, 1999.

WISE, D.L. **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**. Nova Iorque: Marcel Dekker, 2000. 890 p.

WOOD, J.H. Reologia farmacêutica. In: Lachman, L.; Liebarmann, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 3 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 2011, p. 211-252.

WOOLFSON, A.D.; McCAFFERTY, D.F.; McCALLION, C.R.; McADAMS, E.T.; ANDERSON, J.M. Moisture-activated, electrically conducting bioadhesive hydrogels as interfaces for bioelectrodes: effect of film hydration on cutaneous adherence in wet environments. **J. Appl. Polym. Sci.** 58, 1291-1296, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Graphic Representation of Chemical Formulae in the Publications of International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1807e/16.html>>. Acesso em: 16/08/2013.

WYPYCH, T.C. **Desenvolvimento e Avaliação de Sistema Bucoadesivos contendo Diclofenaco Sódico**, Curitiba-PR. UFPR, 2009. 83 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, 2009.

YUAN, Y.; YING, C.; LI, Z.; HUI-PING, Z.; YI-SHA, G.; BO, Z.; XIA, H.; LING,Z.; XIAO-HUI, W., LI, C. Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide. **Int. J. Pharm.** 430, 114-119, 2012.

ZAKI, N.M.; AWAD, G.A.; MORTADA, N.D.; ELHADY, S.S.A. Enhanced bioavailability of metoclopramide HCl by intranasal administration of a mucoadhesive *in situ* gel with modulated rheological and mucociliary transport properties. **Eur. J Pharm Sci.** 32, 296-307, 2007.

ZANIN, S.M.W.; MIGUEL, M.D.; CHIMELLI, M.; DALMAZ, A.C. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. **R. Visão Acadêmica.** 2(2), 47-58, 2001.

ZHU, Z.; ZHAI, Y.; ZHANG, N.; LENG, D.; DING, P. The development of polycarbophil as a bioadhesive material in pharmacy. **Asian J Pharm Sci.** 8, 218-227, 2013.

APÊNDICE A

Tabela A.1. Resultados obtidos na análise de perfil de textura das formulações monopoliméricas e poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e/ou Carbopol 971P[®] (C971P) determina dos nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C.

Formulação	Concentração (%, p/p)		Temperatura (°C)	Dureza* (N)	Compressibilidade* (N/mm)	Adesividade* (N. mm)	Elasticidade* (a dimensional)	Coesividade* (a dimensional)
	P407	C971P						
F15/0	15	0	5	0,0520±0,0013	0,1190±0,0021	0,0000±0,0000	0,9956±0,0197	0,9324±0,0224
	15	0	25	0,0553±0,0017	0,1163±0,0042	0,0000±0,0000	1,0165±0,0249	0,9389±0,0008
	15	0	37	0,1762±0,0030	0,7730±0,0348	0,5207±0,0121	1,0629±0,0152	0,9158±0,0188
F20/0	20	0	5	0,0524±0,0019	0,1123±0,0045	0,0000±0,0000	0,9667±0,0186	0,9924±0,0320
	20	0	25	0,5462±0,0102	2,6447±0,0692	3,0353±0,0042	0,9981±0,0182	0,9826±0,0038
	20	0	37	0,6674±0,0190	3,1933±0,1013	4,5730±0,1504	0,9983±0,0209	0,9695±0,0290
F0/0,10	0	0,10	5	0,0593±0,0006	0,1527±0,0065	0,0000±0,0000	0,9927±0,0413	0,9254±0,0014
	0	0,10	25	0,0600±0,0011	0,1657±0,0051	0,0000±0,0000	0,9746±0,0471	0,9375±0,0307
	0	0,10	37	0,0591±0,0006	0,1663±0,0032	0,0000±0,0000	1,0097±0,0123	0,9107±0,0080
F0/0,15	0	0,15	5	0,0742±0,0018	0,2290±0,0030	0,0317±0,0012	1,1499±0,0331	0,9300±0,0075
	0	0,15	25	0,0666±0,0019	0,1997±0,0012	0,0210±0,0017	0,9874±0,0133	0,9598±0,0087
	0	0,15	37	0,0681±0,0006	2,2137±0,0025	0,0130±0,0010	0,9998±0,0354	0,9243±0,0095
F0/0,20	0	0,20	5	0,0910±0,0006	0,2810±0,0017	0,0837±0,0012	0,9882±0,0235	0,8976±0,0282
	0	0,20	25	0,0841±0,0011	0,2627±0,0067	0,0720±0,0046	1,0254±0,0248	0,9165±0,0033
	0	0,20	37	0,0812±0,0013	0,2620±0,0035	0,0613±0,0059	1,0985±0,0394	0,9261±0,0024
F0/0,25	0	0,25	5	0,1004±0,0000	0,3187±0,0059	0,0903±0,0023	1,0096±0,0183	0,8870±0,0021
	0	0,25	25	0,0902±0,0006	0,2970±0,0106	0,0663±0,0031	1,0442±0,0185	0,9219±0,0224
	0	0,25	37	0,0950±0,0019	0,2793±0,0023	0,1077±0,0045	1,0105±0,0224	0,9011±0,0110
F0/0,50	0	0,50	5	0,1270±0,0033	0,4717±0,0095	0,2160±0,0066	0,9676±0,0395	0,8931±0,0153
	0	0,50	25	0,1248±0,0044	0,4543±0,0095	0,2107±0,0025	1,0205±0,0317	0,9031±0,0200
	0	0,50	37	0,1263±0,0012	0,4440±0,0030	0,1667±0,0080	0,9445±0,0110	0,9147±0,0059
F15/0,10	15	0,10	5	0,0517±0,0006	0,1135±0,0007	0,0000±0,0000	1,0306±0,0227	0,9373±0,0163
	15	0,10	25	0,0567±0,0001	0,1267±0,0015	0,0000±0,0000	1,1093±0,0254	0,9157±0,0127
	15	0,10	37	0,0902±0,0023	0,3862±0,0156	0,1200±0,0051	0,9887±0,0120	0,5965±0,0132

Continua

Continuação		Concentração (%, p/p) P407 C971P	Temperatura (°C)	Dureza* (N)	Compressibilidade* (N/mm)	Adesividade* (N. mm)	Elasticidade* (a dimensional)	Coesividade* (a dimensional)
Formulação	Formulação							
F15/0,15	15	0,15	5	0,0586±0,0006	0,1430±0,0066	0,0000±0,0000	1,0094±0,0081	0,8637±0,0050
	15	0,15	25	0,0592±0,0013	0,1757±0,0032	0,0000±0,0000	1,0433±0,0057	0,8490±0,0295
	15	0,15	37	0,4406±0,0135	2,2437±0,0778	1,7563±0,0255	1,0064±0,0052	0,8820±0,0125
F15/0,20	15	0,20	5	0,0669±0,0007	0,1830±0,0020	0,0073±0,0006	0,9692±0,0249	0,8560±0,0062
	15	0,20	25	0,0781±0,0016	0,2473±0,0006	0,0450±0,0010	0,9996±0,0238	0,8683±0,0074
	15	0,20	37	0,2886±0,0039	1,4453±0,0533	0,9860±0,0246	1,0020±0,0010	0,8417±0,0078
F15/0,25	15	0,25	5	0,0779±0,0017	0,2557±0,0032	0,0600±0,0014	1,0575±0,0287	0,8893±0,0086
	15	0,25	25	0,1019±0,0034	0,3387±0,0040	0,1183±0,0035	0,9541±0,0120	0,8860±0,0176
	15	0,25	37	0,1234±0,0022	0,6643±0,0226	0,2393±0,00611	1,0625±0,0466	0,7307±0,0146
F15/0,50	15	0,50	5	0,1364±0,0018	0,4980±0,0153	0,2170±0,0085	0,9998±0,0046	0,9027±0,0070
	15	0,50	25	0,1696±0,0044	0,6143±0,0152	0,3493±0,0059	1,0123±0,0076	0,9396±0,0256
	15	0,50	37	0,2041±0,0044	0,9037±0,0296	0,5100±0,023	1,0311±0,0423	0,7280±0,0057
F20/0,10	20	0,10	5	0,0561±0,0023	0,1120±0,0030	0,0000±0,0000	1,0306±0,0391	0,8945±0,0056
	20	0,10	25	0,6313±0,0006	4,1597±0,1512	2,8197±0,1232	1,0074±0,0036	0,9520±0,0168
	20	0,10	37	1,0843±0,0050	5,2170±0,0010	5,8850±0,0114	1,0083±0,0031	0,9047±0,0048
F20/0,15	20	0,15	5	0,0575±0,0060	0,1240±0,0010	0,0000±0,0000	1,0648±0,0250	0,8713±0,0069
	20	0,15	25	0,8094±0,1580	3,6253±0,0400	3,5850±0,0236	1,0011±0,0045	0,9569±0,0148
	20	0,15	37	1,3241±0,0505	5,7120±0,1253	5,7983±0,2526	1,0030±0,0012	0,8941±0,0002
F20/0,20	20	0,20	5	0,0670±0,0006	0,1690±0,0000	0,0000±0,0000	1,0353±0,0422	0,8383±0,0035
	20	0,20	25	1,1101±0,0383	5,0743±0,0636	6,0053±0,0964	1,0037±0,0005	0,8810±0,0040
	20	0,20	37	1,4445±0,0129	6,6217±0,0413	7,9720±0,0816	0,9997±0,0014	0,8650±0,0020
F20/0,25	20	0,25	5	0,0768±0,0006	0,2300±0,0044	0,0380±0,0010	0,9750±0,0203	0,8904±0,0064
	20	0,25	25	0,9771±0,0436	4,4530±0,1974	5,0037±0,2287	1,0027±0,0024	0,9076±0,0096
	20	0,25	37	1,4296±0,0268	6,5453±0,1355	6,3297±0,1492	0,9971±0,0020	0,8693±0,0012
F20/0,50	20	0,50	5	0,1495±0,0000	0,5890±0,0092	0,2543±0,0057	1,0254±0,0233	0,9342±0,0040
	20	0,50	25	1,1371±0,0411	6,2413±0,3223	4,5603±0,0205	1,0031±0,0233	0,8945±0,0035
	20	0,50	37	1,7687±0,0400	7,8313±0,1545	8,1790±0,2789	1,0239±0,0362	0,8320±0,0108

* Cada valor representa a média± desvio padrão de, no mínimo, cinco replicatas.

APÊNDICE B

Tabela B.1. Resulta dos obtidos na análise de perfil de textura das formulações monopoliméricas e poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e/ou Carbopol 974P* (C974P) determina dos nas temperaturas de 5, 25 e 37 C

Formulação	Concentração (%, p/p)		Temperatura (°C)	Dureza* (N)	Compressibilidade* (N.mm)	Adesividade* (N. mm)	Elasticidade* (a dimensional)	Coesividade* (a dimensional)
	P407	C974P						
F15/0	15	0	5	0,0520±0,0013	0,1190±0,0021	0,0000±0,0000	0,9956±0,0197	0,9324±0,0224
	15	0	25	0,0553±0,0017	0,1163±0,0042	0,0000±0,0000	1,0165±0,0249	0,9389±0,0008
	15	0	37	0,1762±0,0030	0,7730±0,0348	0,3207±0,0121	1,0629±0,0152	0,9158±0,0188
F20/0	20	0	5	0,0524±0,0019	0,1123±0,0045	0,0000±0,0000	0,9667±0,0186	0,9924±0,0320
	20	0	25	0,5462±0,0102	2,6447±0,0692	3,0353±0,0042	0,9981±0,0182	0,9826±0,0038
	20	0	37	0,6674±0,0190	3,1933±0,1013	4,5730±0,1504	0,9983±0,0209	0,9695±0,0290
F0/0,10	0	0,10	5	0,0546±0,0019	0,1263±0,0057	0,0000±0,0000	1,1140±0,0174	0,9560±0,0179
	0	0,10	25	0,0575±0,0006	0,1140±0,0050	0,0000±0,0000	1,0853±0,0450	0,9375±0,0307
	0	0,10	37	0,0528±0,0006	0,1260±0,0010	0,0000±0,0000	0,9498±0,0356	0,9282±0,0137
F0/0,15	0	0,15	5	0,0764±0,0011	0,2193±0,0025	0,0447±0,0012	1,0315±0,0373	0,8801±0,0167
	0	0,15	25	0,0724±0,0006	0,1917±0,0087	0,0000±0,0000	1,0207±0,0388	0,9602±0,0063
	0	0,15	37	0,0717±0,0022	0,2183±0,0076	0,0000±0,0000	0,9960±0,0254	0,9724±0,0171
F0/0,20	0	0,20	5	0,1066±0,0023	0,3910±0,0187	0,2033±0,0021	1,0488±0,0430	0,9177±0,0147
	0	0,20	25	0,1041±0,0023	0,3713±0,0150	0,2597±0,0226	1,0507±0,0443	0,9037±0,0317
	0	0,20	37	0,1044±0,0023	0,3790±0,0096	0,1743±0,0042	1,0252±0,0172	0,9352±0,0335
F0/0,25	0	0,25	5	0,1386±0,0018	0,3187±0,0059	0,2903±0,0076	0,9643±0,0099	0,9286±0,0043
	0	0,25	25	0,1256±0,0000	0,4753±0,0221	0,2387±0,0101	1,0231±0,0207	0,9226±0,0108
	0	0,25	37	0,1303±0,0017	0,4743±0,0076	0,2750±0,0213	0,9742±0,0215	0,9280±0,0206
F0/0,50	0	0,50	5	0,2813±0,0044	1,1933±0,0410	1,0047±0,0068	1,0004±0,0207	0,8998±0,0203
	0	0,50	25	0,2566±0,0066	1,0970±0,0173	1,0940±0,0745	1,0059±0,0101	0,9213±0,0066
	0	0,50	37	0,2304±0,0000	0,9863±0,0422	1,1170±0,0321	0,9858±0,0434	0,8456±0,0270
F15/0,10	15	0,10	5	0,0491±0,0011	0,0983±0,0042	0,0000±0,0000	0,9433±0,0013	0,9358±0,0222
	15	0,10	25	0,0531±0,0025	0,1137±0,0031	0,0000±0,0000	0,8542±0,0372	0,8504±0,0152
	15	0,10	37	0,3516±0,0078	1,6883±0,0474	1,382±0,0441	1,0259±0,0256	0,9370±0,0182
F15/0,15	15	0,15	5	0,0542±0,0006	0,1250±0,0026	0,0000±0,0000	0,9764±0,0252	0,8937±0,0027

Continua

Continuação		Concentração (%, p/p) P407 C974P	Temperatura (°C)	Dureza* (N)	Compressibilidade* (N.mm)	Adesividade* (N. mm)	Elasticidade* (a dimensional)	Coesividade* (a dimensional)
Formulação	Formulação							
F15/0,15	15	0,15	25	0,0594±0,0017	0,1473±0,0058	0,0000±0,0000	1,0673±0,0488	0,8493±0,0103
	15	0,15	37	0,5844±0,0034	2,7953±0,0404	2,6886±0,0655	1,0276±0,0200	0,9308±0,0060
F15/0,20	15	0,20	5	0,0626±0,0025	0,1683±0,0023	0,0000±0,0000	1,0056±0,0291	0,8815±0,0014
	15	0,20	25	0,0746±0,0013	0,2303±0,0076	0,0270±0,0036	1,0682±0,0264	0,8715±0,0044
	15	0,20	37	0,5943±0,0017	2,8160±0,0384	2,3510±0,0557	1,0047±0,0041	0,9281±0,0108
F15/0,25	15	0,25	5	0,0899±0,0025	0,3120±0,0017	0,0793±0,0021	1,0085±0,0307	0,8885±0,0058
	15	0,25	25	0,1070±0,0033	0,3697±0,0051	0,1673±0,0038	0,9943±0,0116	0,9151±0,0151
	15	0,25	37	0,6529±0,0048	3,0437±0,0522	2,6153±0,1020	1,0067±0,0186	0,9048±0,0100
F15/0,50	15	0,50	5	0,2824±0,0017	1,2207±0,0362	1,0110±0,0142	1,0062±0,0061	0,9643±0,0186
	15	0,50	25	0,3300±0,0044	1,3887±0,0666	1,2207±0,0103	1,0161±0,0214	0,9278±0,0025
	15	0,50	37	0,9412±0,0145	4,4040±0,1342	3,1477±0,1382	1,0096±0,0163	0,8801±0,0204
F20/0,10	20	0,10	5	0,0459±0,0011	0,1040±0,0028	0,0000±0,0000	0,9212±0,0185	0,9320±0,0240
	20	0,10	25	0,7635±0,0084	3,7260±0,0269	3,8087±0,1834	1,0036±0,0093	0,9342±0,0013
	20	0,10	37	0,9170±0,0110	4,4683±0,0615	5,2060±0,1117	1,0027±0,0082	0,9441±0,0127
F20/0,15	20	0,15	5	0,0509±0,0017	0,1130±0,0052	0,0000±0,0000	1,0628±0,0159	0,9489±0,0374
	20	0,15	25	0,8926±0,0240	4,3510±0,1690	4,4923±0,1140	0,9964±0,0032	0,9281±0,0090
	20	0,15	37	1,1794±0,0060	5,6260±0,0390	6,6897±0,2662	1,0000±0,0027	0,9153±0,0085
F20/0,20	20	0,20	5	0,0546±0,0000	0,1263±0,0038	0,0000±0,0000	0,9830±0,0355	0,9034±0,0220
	20	0,20	25	0,8876±0,0243	4,2727±0,1143	4,2380±0,0321	1,0069±0,0188	0,9215±0,0012
	20	0,20	37	1,3042±0,0098	6,2483±0,0488	6,5427±0,1193	1,0072±0,0075	0,9010±0,0039
F20/0,25	20	0,25	5	0,0666±0,0029	0,1650±0,0010	0,0000±0,0000	1,0249±0,0473	0,8688±0,0248
	20	0,25	25	1,0113±0,0137	4,7937±0,0728	4,6420±0,0165	1,0054±0,0078	0,9148±0,0036
	20	0,25	37	1,3949±0,0088	6,5607±0,1113	7,1067±0,1289	0,9980±0,0018	0,8882±0,0108
F20/0,50	20	0,50	5	0,2293 ±0,0000	0,9760±0,0229	0,6593±0,0199	1,0364±0,0065	0,9381±0,0183
	20	0,50	25	1,8455±0,0322	8,8293±0,1592	8,9883±0,1032	1,0011±0,0074	0,8563±0,0293
	20	0,50	37	2,5470±0,0218	11,8943±0,0750	12,0527±0,5853	1,0038±0,0010	0,8336±0,0121

* Cada valor representa a média± desvio padrão de, no mínimo, cinco replicatas.

APÊNDICE C

Tabela C.1. Resulta dos obtidos na análise de perfil de textura das formulações monopoliméricas e poliméricas binárias contendo poloxamer 407 (P407) e/ou Policarbofil (PCB) determina dos nas temperaturas de 5, 25 e 37 °C.

Formulação	Concentração (% p/p) P407 / PCB	Temperatura (°C)	Dureza* (N)	Compressibilidade* (N.mm)	Adesividade* (N. mm)	Elasticidade* (a dimensional)	Coesividade* (a dimensional)
F15/0	15 0	5	0,0520±0,0013	0,1190±0,0021	0,0000±0,0000	0,9956±0,0197	0,9324±0,0224
		25	0,0553±0,0017	0,1163±0,0042	0,0000±0,0000	1,0165±0,0249	0,9389±0,0008
		37	0,1762±0,0030	0,7730±0,0348	0,5207±0,0121	1,0629±0,0152	0,9158±0,0188
F20/0	20 0	5	0,0524±0,0019	0,1123±0,0045	0,0000±0,0000	0,9667±0,0186	0,9924±0,0320
		25	0,5462±0,0102	2,6447±0,0692	3,0353±0,0042	0,9981±0,0182	0,9826±0,0038
		37	0,6674±0,0190	3,1933±0,1013	4,5730±0,1504	0,9983±0,0209	0,9695±0,0290
F0/0,10	0 0,10	5	0,0495±0,0006	0,1097±0,0050	0,0000±0,0000	1,0144±0,0751	0,9952±0,0315
		25	0,0480±0,0011	0,0947±0,0040	0,0000±0,0000	1,1603±0,0443	1,0175±0,0244
		37	0,0557±0,0022	0,1047±0,0042	0,0000±0,0000	0,8778±0,0383	0,9615±0,0487
F0/0,15	0 0,15	5	0,0552±0,0023	0,1363±0,0015	0,0000±0,0000	0,9645±0,0045	0,9548±0,0250
		25	0,0633±0,0019	0,1230±0,0050	0,0000±0,0000	0,9249±0,0114	0,9490±0,0084
		37	0,0542±0,0006	0,1267±0,0038	0,0000±0,0000	1,0013±0,0184	0,9269±0,0097
F0/0,20	0 0,20	5	0,0801±0,0006	0,2687±0,0015	0,0643±0,0050	0,8876±0,0138	0,9403±0,0039
		25	0,0742±0,0011	0,2440±0,0087	0,0537±0,0055	0,9287±0,0289	0,9804±0,0448
		37	0,0735±0,0022	0,2340±0,0056	0,0607±0,0055	1,0548±0,0427	0,9564±0,0086
F0/0,25	0 0,25	5	0,0866±0,0025	0,2890±0,0121	0,0920±0,0070	1,1271±0,0534	0,9418±0,0110
		25	0,0870±0,0016	0,2650±0,0056	0,0557±0,0040	0,9888±0,0041	0,8641±0,0393
		37	0,0775±0,0019	0,2840±0,0085	0,0660±0,0082	1,0376±0,0223	0,9612±0,0242
F0/0,50	0 0,50	5	0,2977±0,0070	1,2647±0,0210	1,3650±0,0594	1,0160±0,0265	0,8852±0,0100
		25	0,2758±0,0035	1,2060±0,0278	1,1570±0,0110	0,9934±0,0395	0,9060±0,0149
		37	0,2730±0,0058	1,2563 ±0,0471	1,3393±0,0524	0,9873±0,0283	0,8653±0,0030
F15/0,10	15 0,10	5	0,0491±0,0011	0,0983±0,0021	0,0000±0,0000	0,9622±0,0159	0,9314±0,0456
		25	0,0528±0,0013	0,0953±0,0038	0,0000±0,0000	0,9602±0,0373	0,9431±0,0182
		37	0,3468±0,0070	1,6917±0,0406	1,3390±0,0485	0,9895±0,0179	0,8658±0,0283
F15/0,15	15 0,15	5	0,0508±0,0023	0,1020±0,0026	0,0000±0,0000	1,0258±0,0291	0,8993±0,0353

Continua

Continuação	Concentração		Temperatura (°C)	Dureza* (N)	Compressibilidade* (N.mm)	Adesividade* (N. mm)	Elasticidade* (a dimensional)	Coesividade* (a dimensional)
	(% p/p)							
	P407	PCB						
F15/0,15	15	0,15	25	0,0531±0,0017	0,1117±0,0025	0,0000±0,0000	1,0004±0,0318	0,8938±0,0250
	15	0,15	37	0,5378±0,0153	2,5320±0,0947	2,3027±0,0926	0,9953±0,0148	0,9014±0,0014
	15	0,20	5	0,0528±0,0006	0,1230±0,0046	0,0000±0,0000	0,9590±0,0403	0,8898±0,0144
F15/0,25	15	0,20	25	0,0579±0,0000	0,1337±0,0035	0,0000±0,0000	1,0396±0,0407	0,8727±0,0281
	15	0,20	37	0,3785±0,0056	1,8473±0,0800	1,5027±0,0652	1,0065±0,0245	0,9190±0,0173
	15	0,25	5	0,0633±0,0011	0,1660±0,0078	0,0000±0,0000	1,0059±0,0277	0,9044±0,0135
F15/0,50	15	0,25	25	0,0764±0,0000	0,2307±0,0029	0,0490±0,0020	1,0358±0,0960	0,8987±0,0306
	15	0,25	37	0,5583±0,0153	2,6600±0,0981	2,4567±0,0618	1,0016±0,0037	0,9171±0,0076
	15	0,50	5	0,1809±0,0060	0,7330±0,0079	0,6753±0,0717	1,0250±0,0348	0,9833±0,0100
F20/0,10	15	0,50	25	0,2616±0,0087	1,0987±0,0495	1,0613±0,0447	1,0107±0,0340	0,9689±0,0066
	15	0,50	37	0,6572±0,0139	3,0760±0,0752	2,6900±0,1287	1,0127±0,0078	0,8927±0,0116
	20	0,10	5	0,0528±0,0017	0,0983±0,0031	0,0000±0,0000	0,9832±0,0093	0,9425±0,0431
F20/0,15	20	0,10	25	0,7034±0,0201	3,3900±0,0827	3,6007±0,1962	0,9897±0,0187	0,9247±0,0084
	20	0,10	37	0,9545±0,0117	4,7697±0,2210	5,0737±0,2200	0,9982±0,0014	0,9360±0,0076
	20	0,15	5	0,0535±0,0022	0,1093±0,0050	0,0000±0,0000	1,0121±0,0349	0,8893±0,0257
F20/0,20	20	0,15	25	0,7638±0,0153	3,6800±0,0972	3,7067±0,0452	1,0059±0,0010	0,9393±0,0045
	20	0,15	37	1,1813±0,0248	5,7167±0,1198	5,5827±0,1244	1,0047±0,0064	0,9067±0,0045
	20	0,20	5	0,0564±0,0017	0,1257±0,0045	0,0000±0,0000	1,0336±0,0206	0,8738±0,0094
F20/0,25	20	0,20	25	0,8450±0,0261	4,0200±0,1231	3,8540±0,0930	0,9929±0,0032	0,9896±0,0105
	20	0,20	37	1,3326±0,0251	6,4913±0,1570	6,7100±0,3224	0,9984±0,0061	0,9160±0,0046
	20	0,25	5	0,0619±0,0027	0,1480±0,0053	0,0000±0,0000	0,8700±0,0322	0,8902±0,0113
F20/0,50	20	0,25	25	0,6685±0,0162	3,2170±0,1024	3,0143±0,0827	1,0104±0,0120	0,9872±0,0044
	20	0,25	37	1,3788±0,0154	6,6427±0,0665	6,8617±0,2231	0,9944±0,0074	0,8994±0,0040
	20	0,50	5	0,1874±0,0017	0,7780±0,0178	0,4770±0,0338	1,0413±0,0324	0,9515±0,0117
	20	0,50	25	1,3301±0,0227	6,6023±0,0516	6,2017±0,1965	1,0099±0,0057	0,9517±0,0017
	20	0,50	37	2,4320±0,1545	10,7607±0,6662	11,1953±0,0866	1,0022±0,0022	0,8699±0,0076

* Cada valor representa a média± desvio padrão de, no mínimo, cinco replicatas.