

CAIO DONALISIO PERES NOGUEIRA

MATERIAIS POLIMÉRICOS COM MEMÓRIA DE FORMA PARA ENDOPRÓTESES

Trabalho de Formatura apresentado à
Escola Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do diploma em
Engenharia de Materiais

Departamento de Engenharia
Metalúrgica e de Materiais da
Escola Politécnica da USP

Escola Politécnica – Universidade de São Paulo

São Paulo

2017

CAIO DONALISIO PERES NOGUEIRA

**MATERIAIS POLIMÉRICOS COM MEMÓRIA DE FORMA PARA
ENDOPRÓTESES**

Trabalho de Formatura apresentado à
Escola Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do diploma em
Engenharia de Materiais

Orientadora:

Profª Drª Elizabeth Grillo Fernandes

Departamento de Engenharia
Metalúrgica e de Materiais da
Escola Politécnica da USP

Escola Politécnica – Universidade de São Paulo

São Paulo

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que me criaram com muita dedicação e sempre me apoiaram na minha trajetória.

À minha orientadora, Profª Drª Elizabeth Grillo Fernandes, por toda a paciência e pelo suporte ao longo do tempo da elaboração deste trabalho.

*“Subimos, ele primo e eu segundo, até surgir-nos essas coisas belas, que o Céu
conduz, por um vazio rotundo; saímos por ali, a rever estrelas.”*

Dante Alighieri

RESUMO

Ultimamente novos desenvolvimento tecnológico de endopróteses coronárias (*stents*) têm caminhado na direção de se evitar os efeitos colaterais associados à sua implantação no paciente, como a restenose e a trombose. A inovação mais significativa com este efeito foi a incorporação de medicamentos no corpo do *stent*, que são liberados ao longo do tempo localmente na artéria lesionada. O projeto de um *stent* eficaz requer uma série de cuidados relativos não só à sua propriedade mecânica mas também ao efeito memória, biodegradabilidade, difusão e solubilidade dos medicamentos. Para prever a miscibilidade e a taxa de difusão em um par polímero-medimento, foi utilizado o método de contribuição de grupos de Van Krevelen, a partir do qual foram calculados os parâmetros de solubilidade de Hansen de 4 polímeros e 5 medicamentos comumente utilizados na fabricação de *stents* com efeito memória. Também foram feitos os cálculos para a quercetina e a rutina, dois medicamentos pouco aplicados em *stents* mas com potencial de utilização em tratamentos cardiológicos. O método obteve boa concordância com a literatura para prever a miscibilidade. Para a previsão do perfil de liberação de medicamento, os parâmetros de solubilidade provaram-se úteis para uma primeira avaliação, no entanto, devido à complexidade do transporte de medicamentos em um sistema biológico, mais variáveis são necessárias para uma previsão mais confiável.

Palavras-chave: *Stent*. Endoprótese coronariana. Polímero. Efeito memória. Parâmetros de solubilidade.

ABSTRACT

Lately there have been new technological developments of coronary endoprosthesis (*stent*) with the goal of avoiding adverse effects associated with its deployment, such as restenosis and thrombosis. The most significant development with that effect was the incorporation of drugs into the *stent*'s body, which are eluted gradually and locally at the injured artery. The design of an effective *stent* requires the evaluation of not only its mechanical properties, but also its shape-memory effect, biodegradability, drug diffusion and solubility. To predict the miscibility and the diffusion rate of a polymer-drug combination, Van Krevelen's group contribution method was used, with which the Hansen solubility parameters were calculated for 4 polymers and 5 drugs commonly used in shape-memory stents manufacturing. The parameters of quercetin and rutin were also calculated, these drugs are seldom utilized in *stents* though they have potential cardiological treatment effects. The method was successful in predicting miscibility. On the prediction of drug release profiles, it was shown that the solubility parameters are a valuable tool as a first approach, however, due to the complexity of the drug transport process in a biological system, more variables need to be accounted for a more reliable prediction.

Keywords: *Stent*. Coronary endoprosthesis. Polymer. Memory effect. Solubility parameters.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Funcionamento típico de um <i>stent</i> coronário. B: o cateter conduz o <i>stent</i> até o local obstruído; C: o <i>stent</i> se expande; D: o cateter é removido do local, mantendo o vaso desobstruído	15
Figura 2 - Exemplo de estrutura de <i>stent</i> . 110 = conector, 105 = anel estrutural, 107 = conjunto de anel com conectores	16
Figura 3 - Processo de programação de um polímero com efeito memória	22
Figura 4 - Diagrama representando efeito memória de modo padrão, reversível, e triplo	24
Figura 5 - Polímero com efeito memória com transição por radiação	24
Figura 6 - Visualização tridimensional do diagrama de ciclo tensão-deformação-temperatura em um teste em dinâmico mecânico	25
Figura 7 – Diagrama do ciclo de teste no equipamento de análise dinâmico-mecânico	26
Figura 8 - Representação da hidrólise química controlada por taxa de difusão (esquerda) ou taxa de hidrólise (direita)	30
Figura 9 – Processo de degradação enzimática	31
Figura 10 - Estrutura da parede arterial	33

Figura 11 - Perfil de liberação de medicamento para stents com medicamento abaixo do limite de solubilidade (esquerda) e acima do limite de solubilidade (direita). P_1 e P_2 são respectivamente o ponto no vaso diretamente abaixo do contato com o <i>stent</i> e o ponto mais distante entre duas superfícies de contato do <i>stent</i> com a <i>artéria</i>	34
Figura 12 - Perfil de liberação de Paclitaxel (PTX) em função de sua concentração em PLGA.....	35
Figura 13 - Visualização tridimensional do espaço de Hansen. Os pares de substâncias cujos parâmetros de Hansen estiverem dentro de um raio R um do outro são solúveis.....	38
Figura 14 – Diagrama δ_v X δ_h calculados: X: medicamento, ●: polímero	54
Figura 15 - Esquema de dispositivo de liberação de quercetina e quitosana com nanotubos de TiO_2	57
Figura 16 - Taxa de liberação de Paclitaxel (PTX) em stents de PLGA 53:47, PLGA/PEG 90:10 e PCL.....	60
Figura 17 - Liberação de Paclitaxel em misturas PLLA/PCL com diversas proporções	61
Figura 18 - Influência no grau de cristalinidade do PLLA com a alteração da fração de PCL	62
Figura 19 - Taxa de liberação de Paclitaxel e Sirolimus para um <i>stent</i> de PLGA (Proporção PLA/PGA 65:35) <i>in vitro</i> (cima) e <i>in vivo</i> (baixo)	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Algumas combinações polímero-medicamento em estudos de stents comerciais e em desenvolvimento. PC – Policarbonato; PLGA - poli(ácido láctico-co-ácido glicólico); PLA – Poli(ácido láctico); PVP – poli(vinilpirrolidona); PCL – Policaprolactona; PEG - polietilenoglicol.	13
Tabela 2 - Contribuições de grupo para determinação dos parâmetros de Hansen.....	40
Tabela 3 - Polímeros e medicamentos a terem seus parâmetros de solubilidade calculados	41
Tabela 4 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do poli(ácido láctico)	43
Tabela 5 Cálculo dos parâmetros de solubilidade da policaprolactona	44
Tabela 6 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do poli(ácido glicólico)	45
Tabela 7 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do polietilenoglicol	46
Tabela 8 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade da rutina	47
Tabela 9 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade da quercetina.....	48
Tabela 10 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Everolimus.....	49
Tabela 11 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Sirolimus.....	50
Tabela 12 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Biolimus.....	51

Tabela 13 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Paclitaxel.....	52
Tabela 14 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Zotarolimus.....	53
Tabela 15 - Previsão de miscibilidade de pares polímero-medicamento	55
Tabela 16 - Comparação entre os parâmetros de solubilidade calculados e aqueles da literatura obtidos experimentalmente	55
Tabela 17 - Comparação entre as diferenças de parâmetros de solubilidade dos pares PLGA-PTX, PLGA/PEG – PTX e PCL-PTX (PTX - Paclitaxel) (MJ/m^3) ^{0,5}	59
Tabela 18 - Comparação entre valores de parâmetros de solubilidade das misturas PLA/PCL e PTX (Paclitaxel) (MJ/m^3) ^{0,5}	62
Tabela 19 - Diferenças de parâmetros de solubilidade calculados entre droga e medicamento para os pares PLGA-Sirolimus e PLGA-Paclitaxel (MJ/m^3) ^{0,5}	63
Tabela 20 - Diferenças de parâmetros de solubilidade da literatura entre droga e medicamento para os pares PLGA-Sirolimus e PLGA-Paclitaxel	65

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS.....	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1. O <i>STENT</i>	17
3.2. TIPOS DE STENTS	19
3.2.1. <i>Stents</i> de metal.....	19
3.2.2. <i>Stents</i> com liberação de medicamento.....	20
3.3. REQUISITOS EM UM PROJETO DE <i>STENT</i>	21
3.3.1. Efeito memória	23
3.3.2. Biodegradabilidade.....	30
3.3.3. Difusão	34
3.3.4. Solubilidade	38
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
5.1. CÁLCULOS DOS PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE.....	45
5.2. PREVISÃO DE SOLUBILIDADE E COMPARAÇÃO COM VALORES DA LITERATURA	56
5.3. RUTINA E QUERCETINA.....	59
5.4. PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE E TAXA DE LIBERAÇÃO DE MEDICAMENTO.....	60
6. CONCLUSÕES	68
7. REFERÊNCIAS	69

1. INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares são hoje a principal causa de morte no mundo, gerando mais óbitos do que câncer e doenças cerebrovasculares. Anualmente cerca de 17,5 milhões de pessoas morrem de doenças relacionadas, totalizando 31% de todas as fatalidades registradas no planeta. No Brasil, este número é de 29,4% (PAGIDIPATI; GAZIANO, 2013).

Para tratar algumas das doenças cardiovasculares, em 1964 foi descrita pela primeira vez a angioplastia, um procedimento para a desobstrução de um vaso utilizando um cateter, um pequeno tubo que é empurrado pelas veias do paciente até atingir o destino desejado e desobstruir o vaso problemático. Em 1977, foi desenvolvida a angioplastia com balões, em que o cateter é inflado no interior do vaso, uma tecnologia que aumentou o grau de desobstrução da artéria em relação à anterior. Em 1986, foi implantada a primeira endoprótese coronária (comumente chamada pelo seu nome em inglês, *stent*), que acabou frequentemente substituindo os tratamentos anteriores (GARG; SERRUYS, 2010a).

No entanto, há efeitos colaterais associados ao *stent*. Após o tratamento, é comum que haja proliferação e migração de células de músculo liso no local de aplicação, o que causa reobstrução daquele canal. Este processo é chamado restenose. Além da obstrução, este acumulado de células também corre o risco de se desprender da parede vascular e gerar um episódio trombótico, um evento de altíssimo risco para o paciente (DA LUZ; LAURINDO; CHAGAS, 2005). Para resolver este problema, foi desenvolvido o *Stent* com Liberação de Medicamento (SLM), o qual libera localmente fármacos capazes de diminuir a proliferação dessas células sem interferir excessivamente no processo de restauração do endotélio, que é a camada de células que reveste internamente a artéria. Deste modo diminui-se radicalmente a chance de ocorrência de restenose e trombose. Em 1999, foi implantado o primeiro SLM em paciente humano, na cidade de São Paulo (GARG; SERRUYS, 2010a).

Desde então, novas combinações de materiais e medicamentos têm sido estudadas para a produção de *stents* que tenham ainda menos efeitos colaterais. A eficácia de um *stent* está intimamente relacionada aos mecanismos de solubilidade e de difusão do medicamento pelo tecido arterial, uma vez que a prevenção da restenose e trombose dependem do transporte do medicamento até o tecido lesado.

A Tabela 1 mostra alguns estudos realizados relativos a desenvolvimentos de formulações de *stents* com material polimérico, comerciais e ainda não comercializados. Esta tabela não compreende a totalidade das combinações de materiais utilizados.

Tabela 1 – Algumas combinações polímero-medicamento em estudos de *stents* comerciais e em desenvolvimento. PC – Policarbonato; PLGA - poli(ácido láctico-co-ácido glicólico); PLA – Poli(ácido láctico); PVP – poli(vinilpirrolidona); PCL – policaprolactona; PEG - polietilenoglicol.

Polímero	Medicamento	Observações	Referência
PC	Zotarolimus	Polímero não-biodegradável	(WASEDA et al. 2009)
PLGA	Paclitaxel	-	(VERHEYE et al 2009)
PLA/PVP	Zotarolimus	-	(SERRUYS et al 2010)
PLA	Biolimus	-	(ZHANG et al., 2015)
PCL/PLGA/PEG	Sirolimus	Corpo produzido e PCL recoberto com PLGA/PEG	(PARK et al., 2015)
PLA	Sirolimus	-	(HAN et al., 2009)

2. OBJETIVOS

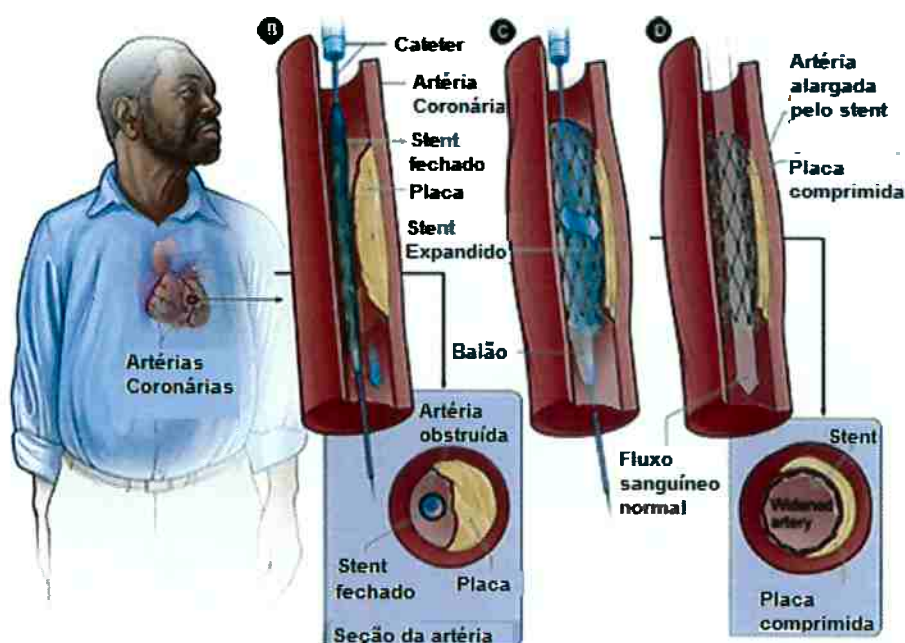
Este trabalho tem como objetivo a discussão dos desafios tecnológicos envolvidos no projeto de um *stent* e a previsão de miscibilidade de algumas combinações comuns de fármaco e polímero dos desenvolvimentos tecnológicos mais recentes por meio do método de contribuição de grupo de Van Krevelen. Também é examinada a possibilidade de serem incorporados os medicamentos quercetina e rutina, que possuem as qualidades anti-inflamatórias e antiproliferativas necessárias mas não são comumente utilizados. Por fim, deseja-se estudar a relação entre os parâmetros de solubilidade e a taxa de liberação de um medicamento.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. O STENT

Stents são dispositivos médicos cuja principal função é dar suporte e manter aberto o vaso no qual é inserido. A inserção em artérias coronárias é seu uso mais comum. Geralmente, o procedimento de inserção envolve cateteres ou fios-guia, que conduzem o dispositivo pelo sistema circulatório. Uma vez na posição desejada, o *stent* abre, seja sozinho ou com o auxílio de um balão, mantendo-se fixo desta forma até que o fluxo de sangue seja reestabelecido e a artéria ou veia se recupere (Figura 1). Uma vez aplicado, pode ou não haver liberação paulatina de medicamentos no local para evitar efeitos adversos, principalmente a restenose. No procedimento de implantação, é inevitável que haja alguma lesão vascular colateral (STROHBACH; BUSCH, 2015) (GARG; SERRUYS, 2010b).

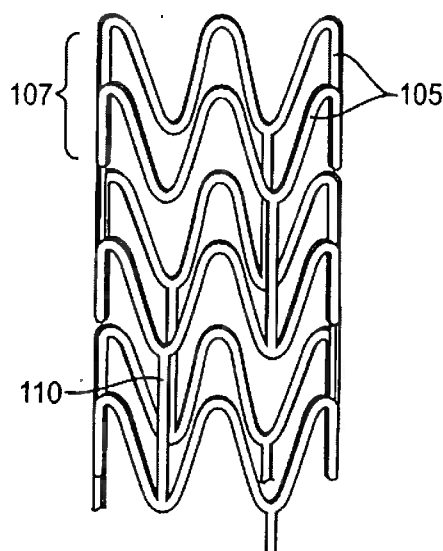
Figura 1 - Funcionamento típico de um *stent* coronário. B: o cateter conduz o *stent* até o local obstruído; C: o *stent* se expande; D: o cateter é removido do local, mantendo o vaso desobstruído



Fonte: Mc Ginty S. A decade of modelling drug release from arterial stents. Department of Mathematics and Statistics, University of Strathclyde, Glasgow; 2014. (Adaptado)

Existe uma grande variedade de arquiteturas de *stent*. Geralmente, possuem em comum a presença de dois elementos: os anéis e os conectores. Os anéis são estruturas sobre as quais a artéria aplica a tensão radialmente e, portanto, requerem uma alta resistência mecânica. Eles podem ser feitos de diversos formatos diferentes, sejam alinhados ou desalinhados entre si, o que altera a distribuição de tensões. Os conectores, por sua vez, simplesmente conectam os anéis entre si (Patente US2016/0101222 A1). Entre as possíveis variações, pode-se fazer conectores retos ou curvos ou alterar-se o formato dos anéis. De um modo geral, diminuir o número de conectores aumenta a flexibilidade do *stent*, diminuindo a chance de fratura. Por outro lado, isso diminui a resistência longitudinal, que em última instância pode gerar uma obstrução arterial (WONG et al., 2008). A Figura 2 mostra um exemplo de estrutura de *stent* utilizado.

Figura 2 - Exemplo de estrutura de *stent*. 110 = conector, 105 = anel estrutural, 107 = conjunto de anel com conectores



Fonte: Wang et al. Method of Treating Poly(L-Lactide) Stent with Tunable Degradation Rate. Patent No US 2016/0101222 A1; 2016.

3.2. TIPOS DE STENTS

Na literatura, usualmente *stents* são agrupados essencialmente em duas categorias: *stents* puramente metálicos e *stents* com liberação de medicamento (GARG; SERRUYS, 2010a):

3.2.1. *Stents* de metal

Stents de metal foram os primeiros *stents* a serem utilizados e ainda hoje são usados, tanto por serem familiares à comunidade médica quanto pelo baixo preço em relação àqueles de outros materiais. *Stents* deste tipo são feitos apenas de metal e tipicamente não possuem nenhum revestimento nem medicamento embutido. Uma característica destes *stents* é que geralmente permanecem indefinidamente no corpo do paciente, o que requer uma remoção posterior. No entanto, há ligas metálicas utilizadas que são biodegradáveis, cujos testes são majoritariamente em modelos animais e ainda sem uso comercial. Por exemplo, *stents* de ferro puro ($\text{Fe} > 99,5\%$) possuem boas propriedades mecânicas e têm a vantagem de liberarem íons de Fe, que inibem a proliferação de células de músculo liso, prevenindo assim uma eventual restenose. Similarmente, algumas ligas de magnésio são estudadas com o mesmo objetivo (MANI et al., 2007).

A liga mais utilizada é a de aço 316L SS, que possui boas propriedades mecânicas e resistência a corrosão. Porém, eles apresentam problemas de imagiologia e biocompatibilidade, uma vez que seus elementos de liga (Cr, Ni e Mo) podem causar reações alérgicas e inflamatórias (MANI et al., 2007).

Outra liga comum na fabricação de *stents* é a de Co-Cr, que possui excelentes propriedades mecânicas, permitindo um dispositivo com dimensões bastante reduzidas. Além disso, a imagiologia desta liga é facilitada por ser compatível com a ressonância magnética (MANI et al., 2007).

3.2.2. *Stents* com liberação de medicamento

A grande vantagem do SLM sobre o *stent* de metal é a capacidade de liberação de medicamentos, que diminuem os riscos posteriores ao procedimento de implante. Nos primeiros modelos de *stent*, a restenose em decorrência do implante atingia cerca de 30% dos pacientes. A primeira geração de SLM, associada com outros tratamentos, foi capaz de reduzir este número a 1% (CAMENZIND, 2007).

A primeira geração de SLM se refere aos recobrimentos de *stents* metálicos com polímeros bioestáveis com capacidade de carregar o medicamento, como o copolímero de etileno e acetato de vinila(EVA), poli(-co-butilmetacrilato (PBMA) e poli(estireno-*b*-isobutileno-*b*-estireno) (SIBS). (STROHBACH; BUSCH, 2015). Entre os medicamentos mais utilizados aparecem o Sirolimus e o Paclitaxel. Nos *stents* desta geração, a trombose tardia e má regeneração do tecido são problemas comuns causados pela permanência do polímero no local de atuação até bem depois que todo o medicamento é liberado.

Para resolver este problema, a segunda geração de SLM possui polímeros como recobrimento mais biocompatíveis e com biodegradabilidade, unindo assim as propriedades antiproliferativas e anti-inflamatórias dos fármacos da geração anterior com a biocompatibilidade dos *stents* de metal, uma vez que os polímeros de recobrimento geralmente se degradam e não permanecem no corpo (STROHBACH; BUSCH, 2015). Nesta geração, além dos medicamentos anteriores, a pesquisa abrangiu-se para o uso de Everolimus e *Zotarolimus*.(LEE; MEERE, 2017).

Outro desenvolvimento da segunda geração são os *stents* que dispensam o uso de polímeros completamente, a liberação de medicamentos é feita direto pelo próprio metal. Nestes dispositivos, ainda sem uso comercial, o medicamento é colocado em microporos ou nanoporos da superfície metálica do *stent*, evitando, assim, os possíveis efeitos adversos de reações alérgicas ou inflamatórias relacionadas à degradação do polímero. Os mais novos desenvolvimentos buscam que o *stent* seja fixado sem interferência externa, libere o medicamento e se degrade completamente (STROHBACH; BUSCH, 2015)(GARG; SERRUYS, 2010b).

3.3. REQUISITOS EM UM PROJETO DE *STENT*

Há uma série de propriedades que devem ser consideradas num projeto de *stent*, as quais são apresentadas a seguir (SERRANO; AMEER, 2012):

Biocompatibilidade – Idealmente, o *stent* não deve gerar nenhuma reação de inflamação e de trombogênese. Os produtos resultantes da degradação, se houver, não devem causar efeitos adversos no corpo.

Biodegradabilidade – *Stents* biodegradáveis têm a vantagem de permanecerem no corpo do paciente apenas enquanto são necessários durante o período de recuperação da artéria. Idealmente, a taxa de biodegradação deve ser igual à taxa de formação de novos tecidos. Deste modo, não causam tantos efeitos adversos posteriores, como a trombose e restenose. Além disso, a degradação deve ser por inteiro no dispositivo, e não apenas em um trecho. Desta forma, são mantidas as propriedades mecânicas pelo tempo determinado e se garante que não haja desprendimento de pedaços, o que pode gerar obstrução sanguínea.

Difusão – A permeabilidade do *stent* influencia o tempo e modo de degradação de uma endoprótese biodegradável no interior do corpo do paciente. Além disso, também afeta a taxa de transferência de medicamento do *stent* à parede do vaso.

Dimensões: Um *stent* deve ser fino o suficiente para caber na veia alvo e desobstruí-la após a expansão. Também é desejável que não seja demasiadamente longo, pois isso aumenta o risco de fratura durante o processo de inserção. Além disso, quanto mais fino for a parede do *stent*, menor a interferência para o fluxo do sangue, além de afetar a capacidade de carregamento de medicamentos.

Efeito memória – O efeito memória permite que o *stent* se expanda no segmento da artéria desejado sem que seja necessário utilizar dispositivos de inserção com balão, evitando assim lesões vasculares.

Hidrofobicidade – A hidrofobicidade do material polimérico pode influenciar a sua taxa de degradação, a incorporação de medicamentos, assim como a formação de trombos.

Propriedades Magnéticas – *Stents* metálicos ou *stents* poliméricos com partículas metálicas podem ser aquecidos no interior do corpo do paciente por indução magnética. Isto pode ser útil para ativar o efeito memória, embora possa gerar lesões (WISCHKE et al., 2009).

Propriedades Mecânicas – O *stent* deve ser capaz de suportar a solicitação mecânica, principalmente no sentido radial, no interior da artéria. Caso ele seja degradável, deve ser considerado que a resistência mecânica deve se manter acima do nível mínimo aceitável enquanto a artéria ainda não se recuperou completamente. Além disso, é necessário haver certa flexibilidade para diminuir as chances de ruptura do *stent* no procedimento de implantação.

Rádio-opacidade – *Stents* com alta rádio-opacidade facilitam a sua localização dentro do corpo do paciente por transmissão de raio-X. *Stents* metálicos possuem radio-opacidade mais alta do que os outros tipos de *stent* e não necessitam da incorporação de pontos metálicos na estrutura com este fim (MICHAEL et al., 2007).

Solubilidade – A solubilidade do par polímero-medicação é vital para permitir a incorporação do fármaco no *stent*. Além disso, o limite de solubilidade influenciará o perfil de liberação de medicamento.

A soma de todas estas características torna o desenvolvimento de um *stent* bastante complexo. Embora os *stents* modernos sejam significativamente superiores aos primeiros que foram desenvolvidos, ainda há pesquisa ativa buscando melhoramentos. O *stent* ideal seria aquele que atende a todas as características mencionadas simultaneamente. Atualmente as soluções mais próximas destes objetivos são *stents* completamente poliméricos. Este trabalho tem como objetivo discutir principalmente quatro das características necessárias: biodegradabilidade, difusão, efeito memória e solubilidade.

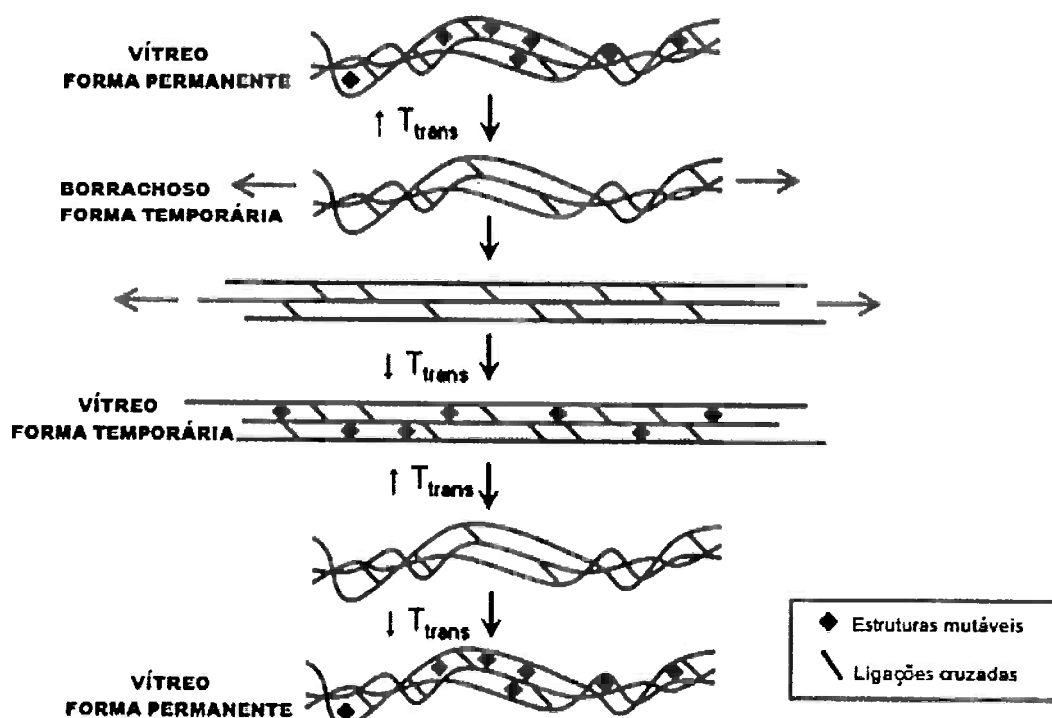
3.3.1. Efeito memória

O efeito memória é a propriedade de alguns materiais de poderem mudar de uma forma temporária a uma permanente através de um estímulo externo não-mecânico. Tipicamente, o efeito é ativado pela mudança de temperatura, mas há outros mecanismos (HAGER et al., 2015).

Em metais, onde este efeito foi inicialmente observado, esta propriedade se dá através de uma mudança reversível da fase cristalina. Assim, embora ela tenha sido explorada para a confecção de *stents*, o grau de deformação é pequeno e dificilmente supera 8% (LENDLEIN; KELCH, 2012). Em polímeros, no entanto, o efeito ocorre por mudanças na estrutura da rede de macromoléculas ativada por um estímulo externo. O efeito memória em polímeros está relacionado a regiões diferentes: uma que deve ser estável e independa das condições externas, e outra que possa ser modificada pelo estímulo externo. Por conveniência, estas duas “fases”, ou segmentos de cadeia, podem ser chamados de “fase rígida” e “fase flexível” respectivamente. (KARGER-KOCSIS, 2008)

A diferença do polímero termoplástico com efeito memória em relação ao elastômero é que além dos pontos fixos permanentes, há também pontos reversíveis na sua rede, em que cadeias se desacoplam umas das outras uma vez ultrapassada a temperatura (ou outra grandeza) de transição de forma. Assim a cadeia retorna ao seu estado de máxima entropia conformacional. (LEWIS; DELL, 2016)

Figura 3 - Processo de programação de um polímero com efeito memória



Fonte: Serrano et al, Recent insights into the biomedical applications of shape-memory polymers. Macromolecular Bioscience; 2012. (Adaptado)

O efeito memória em polímeros dependente da temperatura como estímulo externo ocorre por meio da transição do formato original. Para se obter o efeito, é necessário “programar” o polímero. Primeiramente o polímero é deformado a uma temperatura acima daquela temperatura de transição de forma T_t ; Nesta condição de alta temperatura, as ligações dos segmentos mais flexíveis são dissociadas e o comportamento mecânico depende primariamente das ligações dos segmentos mais rígidos, do tipo elastomérico. Assim, como em um elastômero comum, há pontos da rede que permanecem fixos, mesmo sob tensão, impedindo que haja deslizamento de cadeias na deformação. Em seguida, o material é resfriado abaixo da temperatura T_t , de modo que as ligações da “fase flexível” se reestabelecem ao mesmo tempo em que a “fase rígida” permanece deformada. A tensão é então liberada. O material permanece próximo à forma anterior à liberação da tensão, uma vez que as ligações da “fase flexível” reestabelecidas impedem que a “fase rígida”

retorne ao seu estado original. Entretanto, há ainda uma pequena recuperação associada à entropia de elasticidade (Figura 3) (LEWIS; DELL, 2016).

A “fase rígida”, estável, pode ou não ser gerada com a adição de agentes reticulantes ou de redes interpenetrantes no polímero. É ideal evitar aditivos tanto quanto possível, uma vez que podem causar uma reação alérgica ou inflamatória no interior do corpo. Quanto à “fase flexível”, a sua fixação temporária tipicamente faz uso da cristalização ou da transição vítrea (HAGER et al., 2015).

Nos polímeros com efeito memória que fazem uso da cristalização, uma vez ultrapassada a temperatura de fusão, a fase fundida desfaz interações com o resto da cadeia e ocorre a recuperação de forma (BALK et al., 2016).

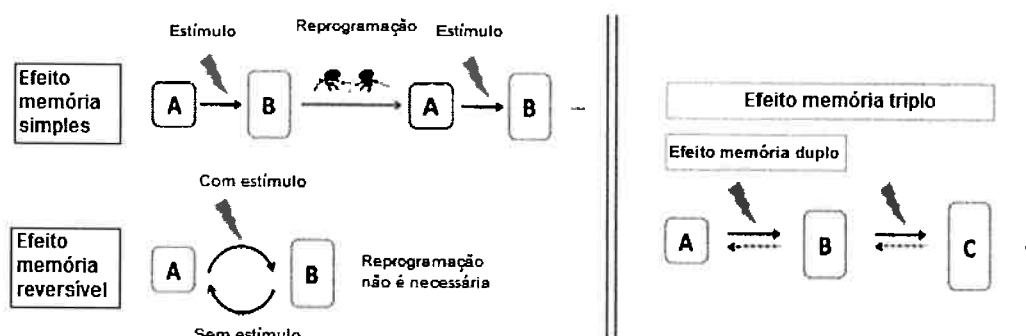
Nos polímeros que possuem recuperação relacionada à transição vítrea, esta ocorre quando há um aumento da mobilidade das cadeias poliméricas, a ponto de desfazer algumas das interações e haver assim a recuperação de forma. No caso do PLA [poli (ácido láctico)], um dos candidatos poliméricos mais promissores no desenvolvimento de *stents*, se utiliza a temperatura de transição vítrea como condição de mudança de forma, que tipicamente se localiza na faixa de 55-60°C. Algumas estratégias para reduzir esta transição são a degradação controlada de parte do polímero e de uso do efeito plastificante do solvente (BALK et al., 2016).

Em *stents*, o efeito memória deve permitir que o dispositivo se expanda radialmente no interior do corpo do paciente sem a utilização de outros dispositivos, de modo a evitar lesões. Logo, é desejável a utilização de um polímero cujo efeito memória possua uma temperatura de transição próxima à do corpo humano, que é de 36,5°C. A maioria dos polímeros, como o PLA, possui uma temperatura de transição consideravelmente acima desse valor. Isto pode ser contornado através de aquecimento *in loco* no interior da artéria. No entanto este processo gera lesões e é preferível evitá-lo se possível (HAGER et al., 2015).

Um campo ainda em desenvolvimento é o de polímeros com efeito memória múltiplos. O mecanismo descrito anteriormente considera a existência de um estado temporário e um estado permanente. No entanto, é possível gerar polímeros com dois ou mais estados temporários e um estado permanente. Nestes materiais, há

não apenas um tipo de transição, mas dois ou mais (Figura 4). Uma estratégia comum para que isso ocorra é obter uma faixa de transição vítrea bastante ampla para o polímero, ou a adição de fases com tipos de transição diferentes (HAGER et al., 2015).

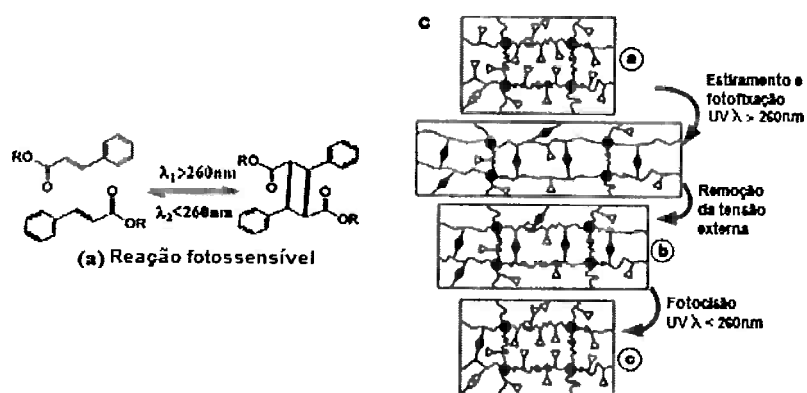
Figura 4 - Diagrama representando efeito memória de modo padrão, reversível, e triplo



Fonte: Hager et al. Shape memory polymers: Past, present and future developments. Progress in Polymer Science; 2015. (Adaptado)

Como mencionado, não necessariamente o estímulo externo é a temperatura, embora seja o caso mais comum. Em um exemplo amplamente citado, um polímero contendo grupos cinâmicos tem como ponto de transição a luz com comprimento de onda de 260nm (Figura 5). Abaixo desta frequência, os grupos cinâmicos não estabelecem ligação entre si, acima de 260nm há a ligação (LENDLEIN, 2005).

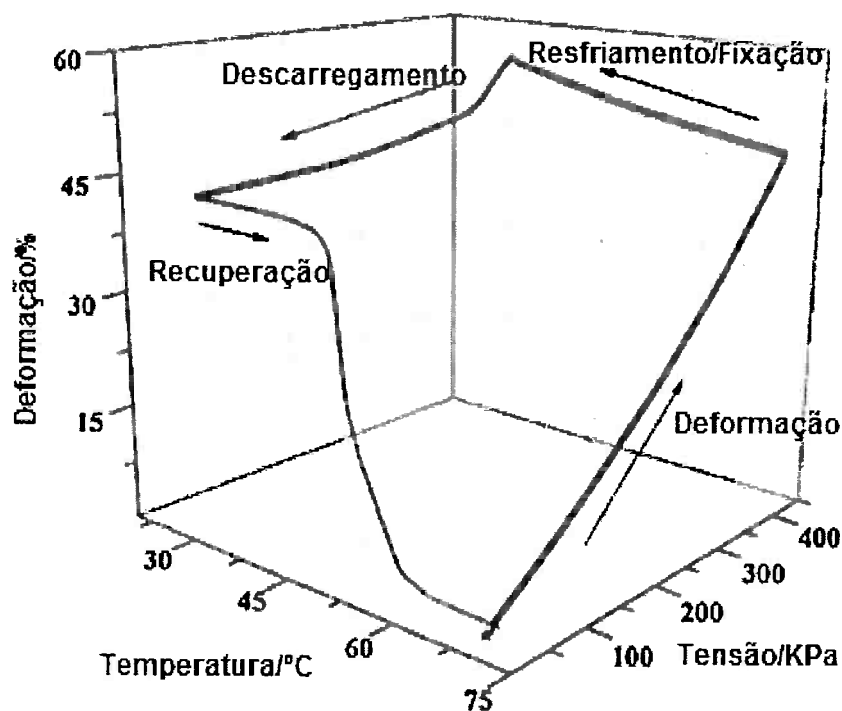
Figura 5 - Polímero com efeito memória com transição por radiação



Fonte: Hu et al. Progress in Polymer Science Recent advances in shape – memory polymers : Structure , mechanism , functionality , modeling and applications; 2012.(Adaptado)

Para se estudar o comportamento de um material com propriedades de memória, utiliza-se um equipamento de análise dinâmico-mecânica (DMA). O ensaio é realizado em quatro etapas, seguindo a sequência de programação (Figura 6 e Figura 7) que são:

Figura 6 - Visualização tridimensional do diagrama de ciclo tensão-deformação-temperatura em um teste em dinâmico mecânico

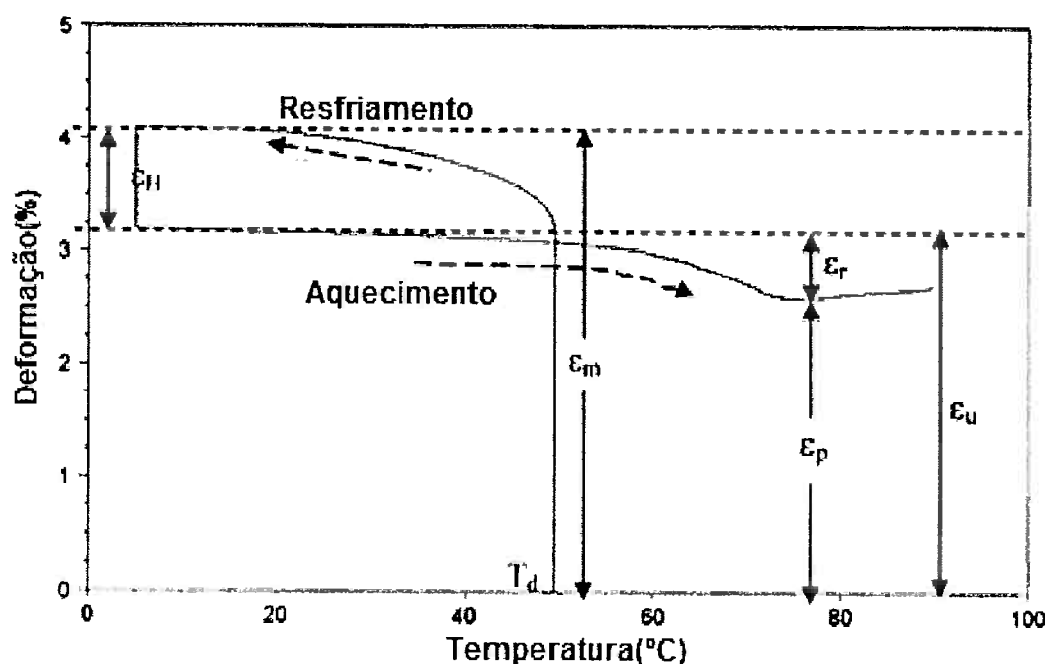


Fonte: Serrano et al, Recent insights into the biomedical applications of shape-memory polymers. Macromolecular Bioscience; 2012. (Adaptado)

- 1 – Aplicação de uma tensão (σ_m) a uma taxa constante, a qual mantida durante um tempo (t_d) na amostra a uma temperatura de formação (T_d)
- 2 – Mantendo σ_m , a temperatura é resfriada até a temperatura de fixação (T_f), isto é, para alcançar a deformação máxima.
- 3 – Manutenção em T_f durante certo tempo, quando a amostra é liberada da tensão σ_m . Neste momento, uma certa quantidade de recuperação instantânea pode ocorrer.

4 – Aquecimento até (T_h), mantendo por um tempo; neste período a tensão se recupera ao longo da amostra. (WONG et al., 2008)

Figura 7 – Diagrama do ciclo de teste no equipamento de análise dinâmico-mecânico



Fonte: Wong et al. Shape memory in un-cross-linked biodegradable polymers. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition; 2008. (Adaptado)

Os três principais parâmetros para se efetuar a medição do efeito memória em polímeros são:

R_f – Grau de fixação

Define a proporção de retração do corpo (em relação à deformação do corpo sob tensão) por efeito elástico logo após a liberação da tensão (Equação 1).

$$R_f = \frac{(\epsilon_m - \epsilon_u)}{\epsilon_m} \times 100 \quad (1)$$

R_r – Grau de Recuperação

Define a proporção de retração do corpo ao total no fim do teste, em relação à deformação do corpo sob tensão (Equação 2):

$$R_r = \frac{(\epsilon_u - \epsilon_p)}{\epsilon_m} \times 100 \quad (2)$$

R_p – Grau de Permanência

Define a deformação ao final do teste em relação à deformação do corpo sob tensão (Equação 3) :

$$R_p = \frac{\epsilon_p}{\epsilon_m} \times 100 \quad (3)$$

Em um *stent* com efeito memória, tipicamente deseja-se um baixo valor para R_f, um alto valor para R_r e um baixo valor para R_p, que indicam, respectivamente, uma alta fixidez, uma alta característica de memória e uma pequena deformação permanente (WONG et al., 2008). Dependendo da aplicação do *stent*, o tempo de recuperação também pode ser um parâmetro importante (YANG et al., 2013). Com estes valores, é possível fazer a caracterização da propriedade de memória do polímero.

O desenvolvimento de um *stent* moderno eficaz necessariamente deve levar em consideração o efeito memória, todos os desenvolvimentos mais avançados são auto-expansíveis. Segundo a literatura, alguns dos polímeros comumente utilizados em formulações de polímeros com efeito memória para endopróteses, sejam puros ou como parte de copolímeros, são o poli(ácido láctico) (PLA), a poli(ε-caprolactona) (PCL), o poli(ácido glicólico) (PGA) e o polietilenoglicol (PEG) (STROHBACH; BUSCH, 2015). Serão estes os polímeros estudados neste trabalho.

3.3.2. Biodegradabilidade

Stents biodegradáveis devem ser eliminados do corpo controladamente, de modo a manter as suas propriedades ideais e dar tempo para que o vaso tratado se recupere, havendo uma gradual transferência de solicitação mecânica do *stent* ao vaso. Na degradação, as propriedades mecânicas começam a sofrer diminuição no momento em que fraturas começam a se propagar, devido à queda da massa molar, mesmo antes de haver perdas significativas de massa. Para aplicações coronárias, idealmente isso deve acontecer de 2 a 4 meses após a implantação. Antes deste processo finalizar, é conveniente que o *stent* seja absorvido pela parede vascular, de modo a evitar sua fragmentação (BALK et al., 2016).

No PLA, por exemplo, o controle da taxa de degradação pode ser realizado com uma degradação prévia controlada, de forma a se obter monômeros de PLA; quanto mais monômero houver, mais rápida é a degradação. Com uma proporção de monômeros de 0,5% a 2%, as propriedades do PLA não são altamente prejudicadas e aumenta-se a taxa de degradação. No entanto, a presença de oligômeros em vez de monômeros também pode aumentar esta taxa. Isso não é recomendável, pois para se obter a mesma velocidade de degradação, é necessária uma fração mássica de oligômeros muito maior do que no caso dos monômeros, o que por sua vez causa prejuízos às propriedades mecânicas do *stent* (Patente US2016/0101222 A1).

A adição do monômero pode ser feita de diversas formas. Uma possibilidade é a simples dispersão do monômero em pó uniformemente sobre o *stent*. Também é possível obter uma solução com o teor de monômero desejado misturando-se uma solução de alto teor de monômero com solução de baixo teor de monômero. Alternativamente, pode-se aplicar uma camada de solução de monômero utilizando um spray sobre os pellets de PLA.

No entanto, o polímero com a fração de monômero desejada pode ser obtido diretamente do processo de polimerização através do controle do tempo de reação e da temperatura, com aplicação moderada de técnicas de pós-processamento para

retirada do monômero, como extração por álcool, extração a vácuo, etc. Também é possível produzir um polímero com as frações típicas de monômero em PLA, bem abaixo de 1%, e a partir deste, realizar uma reação de despolimerização até atingir o teor desejado (Patente US2016/0101222 A1).

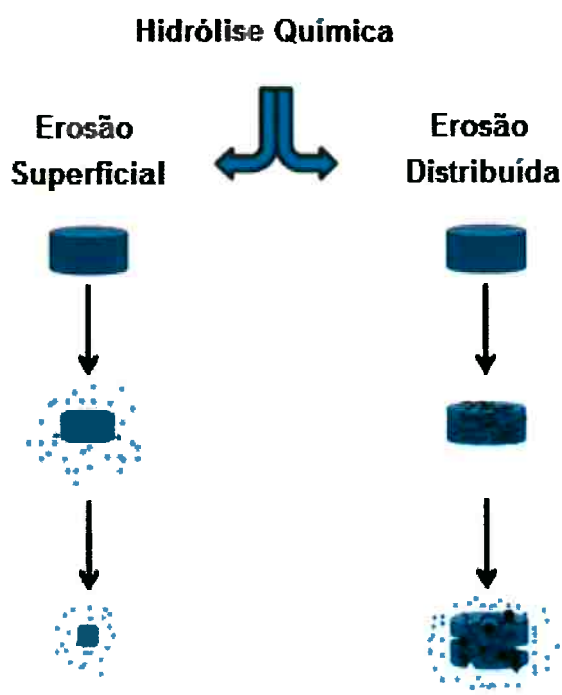
A taxa de degradação é uma propriedade de estudo complexa, e depende não apenas da fração de monômeros, mas também do grau de cristalinidade, da taxa intrínseca de degradação do polímero, da morfologia, do peso molecular, da arquitetura do *stent*, entre outros (Patente US2016/0101222 A1).

Há dois mecanismos de degradação que devem ser considerados no interior do corpo do paciente: hidrólise química e hidrólise enzimática. Normalmente, ambos ocorrem simultaneamente. (BALK et al., 2016)

No processo de hidrólise química, a água rompe ligações químicas da cadeia polimérica, diminuindo a massa molar. No caso do PLA e dos outros poliésteres, são rompidas as ligações de éster.

Este processo pode ser controlado pela taxa de hidrólise ou pela taxa de difusão de água (Figura 8). No primeiro, em que a taxa de hidrólise é mais veloz do que a difusão, a degradação é apenas superficial e há uma constante diminuição no tamanho do *stent*. No segundo, a taxa de difusão é mais rápida do que a taxa de hidrólise e a água consegue se espalhar por todo o material e o *stent* se degrada por inteiro, mantendo as suas dimensões até que os produtos da degradação sejam pequenos o suficiente para difundirem para fora e serem levados pela corrente sanguínea. Em *stents*, em razão da manutenção da dimensão e de boas propriedades mecânicas nas etapas iniciais, é preferível o segundo modo de degradação. No entanto, o mais comum é haver uma mistura de ambas as formas, com predomínio de uma delas. (BALK et al., 2016)

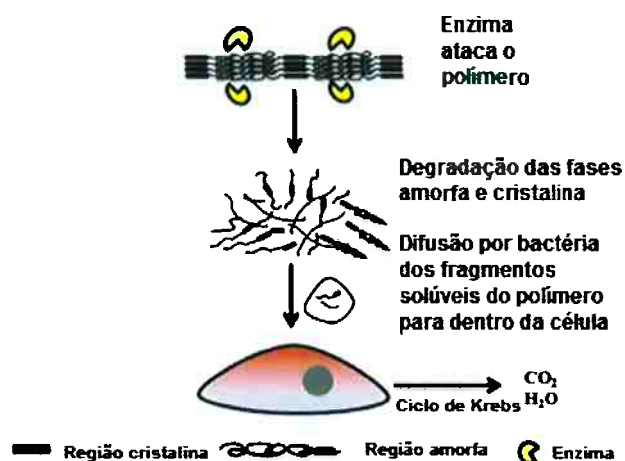
Figura 8 - Representação da hidrólise química controlada por taxa de difusão (esquerda) ou taxa de hidrólise (direita)



Fonte: Balk et al. Recent Advances in Degradable Lactide-Based Shape-Memory Polymers. Advanced Drug Delivery Reviews; 2016. (Adaptado)

No processo de hidrólise enzimática (Figura 9), a ruptura das cadeias poliméricas é catalisada pela presença de enzimas; em particular as lipases, no caso de poliésteres. A degradação ocorre em essencialmente cinco etapas: 1) difusão da enzima do fluxo sanguíneo até o polímero 2) adsorção na sua superfície 3) formação de complexo enzima-polímero 4) ação enzimática 5) difusão dos produtos da degradação do polímero de volta ao fluxo sanguíneo. Neste processo, além das variáveis já mencionadas, a taxa de degradação depende também das condições relacionadas à enzima, isto é, atividade, conformação, concentração, estabilidade, etc. (BALK et al., 2016)

Figura 9 – Processo de degradação enzimática

Hidrólise Enzimática

Fonte: Balk et al. Recent Advances in Degradable Lactide-Based Shape-Memory Polymers. Advanced Drug Delivery Reviews; 2016. (Adaptado)

O estudo experimental da biodegradabilidade de um polímero pode ser realizado *in vivo*, utilizando modelos animais, como por exemplo, ratos, ou *in vitro*, banhando o polímero em uma solução especialmente preparada (AN et al., 2015).

Um possível procedimento para o experimento *in vitro* é descrito a seguir: os filmes a serem estudados, contendo já o medicamento escolhido, são imersos em uma solução degradante. Por exemplo, contendo tampão fosfato-salino, azida de sódio, soro fetal bovino, penicilina e estreptomicina em um recipiente esterilizado (AN et al., 2015). Outras soluções podem ser utilizadas também. Após esta etapa, a cada determinado intervalo de tempo, por exemplo, 15 dias, os filmes são retirados, lavados, pesados e são realizadas microscopias para análise de morfologia. Este ensaio busca simular modelos *in vivo*, mas a reprodução das condições biológicas nem sempre é perfeitamente análoga (MA et al., 2011).

A partir da perda de massa do polímero e de medicamento, e da análise da morfologia, é possível obter dados sobre a velocidade e o modo de degradação do polímero, que influenciam a velocidade de liberação do medicamento.

3.3.3. Difusão

O modelamento do processo de liberação de medicamentos é um campo ativo na matemática aplicada. Uma vez que cada *stent* diferente possui uma geometria única e pode ser carregado com uma grande variedade de drogas, é bastante difícil realizar um modelamento único para todas as situações (MCGINTY, 2014).

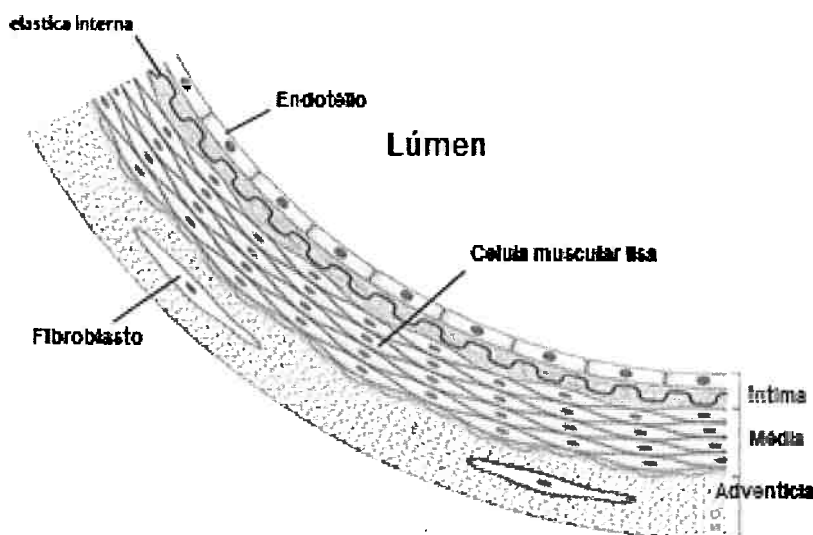
Uma das necessidades de projeto é o controle da liberação do medicamento dentro do corpo do paciente. Se o medicamento for liberado muito rapidamente, a droga pode ter um efeito tóxico, além de haver diminuição do tempo de permanência da droga no corpo do paciente. Por outro lado, se a liberação for realizada muito lentamente, o medicamento pode não fazer o efeito desejado. É necessário, portanto, projetar o *stent* para que permaneça dentro da chamada “janela terapêutica” (MCGINTY, 2014).

Outro complicador no modelamento da liberação é a presença da camada arteroesclerótica, que obstrui a artéria. O plasma penetra menos na seção do *stent* que está em contato com a placa, desacelerando a sua degradação nesta região. Além disso, neste trecho a concentração da droga é maior, uma vez que a placa funciona como uma barreira à difusão, o coeficiente de difusão do medicamento na placa é cerca de 5 ordens de grandeza menor do que a difusividade em uma parede saudável (NAGHIPOOR; RABCZUK, 2017). Por causa disso, é comum a restenose se formar a partir deste lado da artéria (FERREIRA et al., 2017).

Além disso, nos modelamentos mais acurados, deve ser considerada também a anisotropia de difusão nas células da parede arterial. Células musculares lisas possuem um formato alongado no sentido paralelo à direção da artéria, de modo que o trajeto percorrido pela droga no sentido radial não é equivalente ao trajeto no sentido paralelo à artéria (MCGINTY, 2014). O coeficiente de difusão radial é cerca de 1 ordem de grandeza superior ao coeficiente de difusão longitudinal. Ao considerar-se este efeito no modelamento, o perfil de concentração de medicamento

ao longo do raio torna-se mais uniforme do que ignorando este efeito (MCGINTY et al., 2015).

Figura 10 - Estrutura da parede arterial



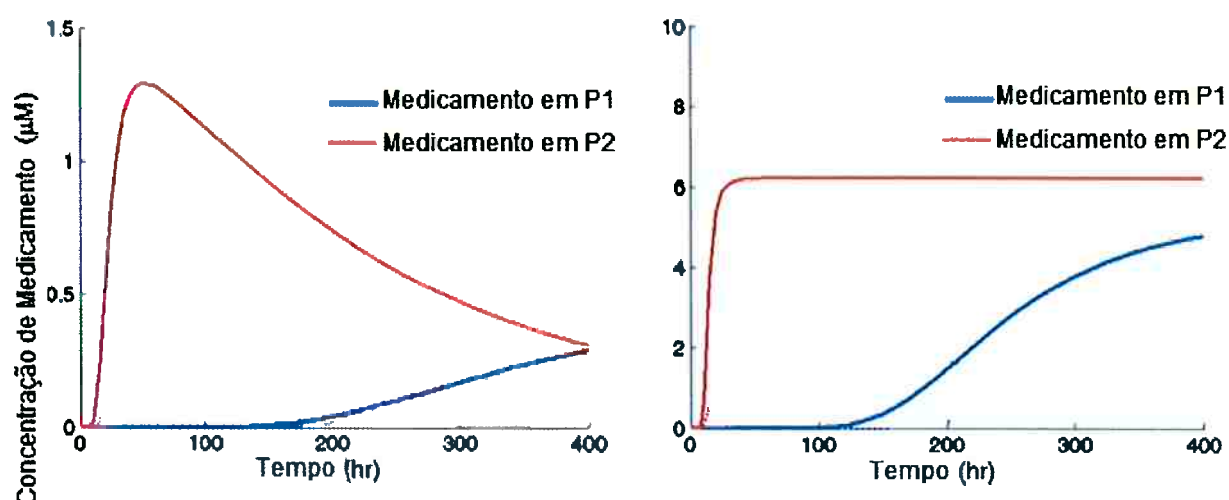
Fonte: Mc Ginty S. A decade of modelling drug release from arterial stents. Department of Mathematics and Statistics, University of Strathclyde, Glasgow; 2014. (Adaptado)

Existem duas possibilidades no carregamento do *stent* com a droga. a quantidade do medicamento pode estar abaixo do limite de solubilidade na matriz polimérica, ou pode estar acima, havendo medicamento tanto dissolvido quanto em dispersão (ZHU; 2014).

No caso de a droga estar acima do limite de solubilidade, normalmente há em dispersão uma concentração de medicamento ordens de grandeza acima do limite de solubilidade. O fármaco disperso funciona então como um reservatório para o *stent*, conforme a droga solubilizada difunde do *stent* para as paredes da artéria, o medicamento disperso se solubiliza. Normalmente, a farmacocinética deste processo de solubilização é significativamente mais veloz do que o processo de difusão. Deste modo, mantém-se uma situação de quase equilíbrio, a concentração de medicamento é praticamente constante até o momento em que a droga dispersa se acabe (Figura 11). Este arranjo garante um perfil de liberação mais constante na etapa inicial e com um tempo maior até o esgotamento, embora seja de difícil

fabricação. Na situação em que a droga está abaixo do limite de solubilidade, há um esgotamento mais rápido da concentração do medicamento no vaso (ZHU, 2014).

Figura 11 - Perfil de liberação de medicamento para stents com medicamento abaixo do limite de solubilidade (esquerda) e acima do limite de solubilidade (direita). P₁ e P₂ são, respectivamente, o ponto no vaso diretamente abaixo do contato com o *stent* e o ponto mais distante entre duas superfícies de contato do *stent* com a *artéria*.



Fonte: Modeling and Analysis of Drug-Eluting Stents With Biodegradable PLGA Coating: Consequences on Intravascular Drug Delivery. Journal of Biomechanical Engineering; 2014. (Adaptado)

Na Figura 11 observa-se uma grande diferença na velocidade de liberação entre os modelamentos com alta concentração e com baixa concentração de medicamento. Nos modelamentos, se estabelece que a difusão ocorre em estado estacionário, obedecendo à primeira lei de Fick (Equação 4) :

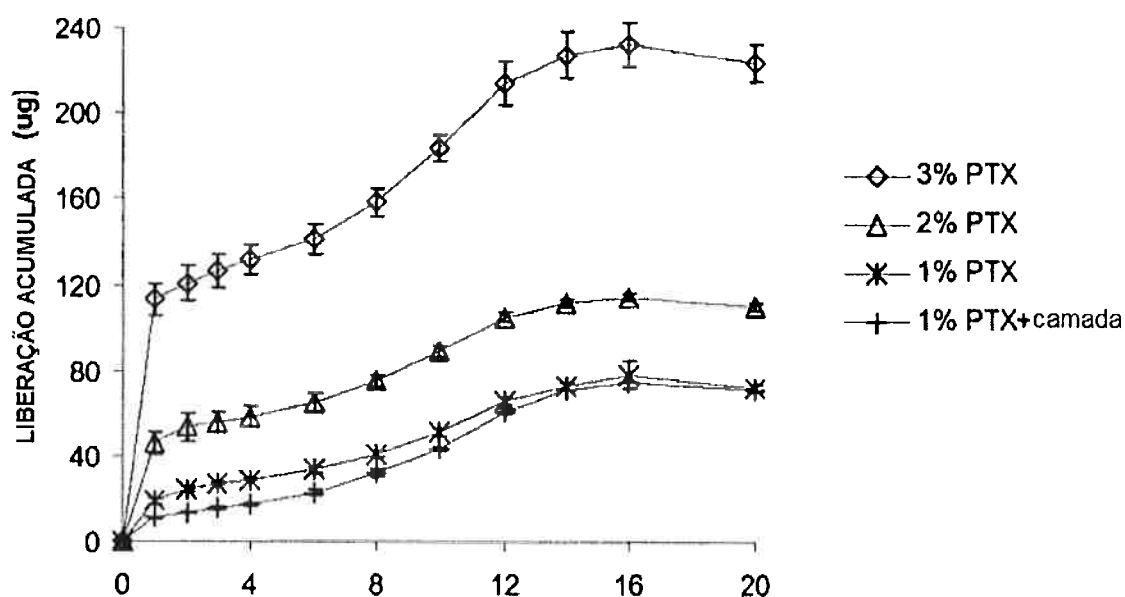
$$J = D \frac{dC}{dx} \quad (4)$$

Em que C é a concentração do soluto, t o tempo decorrido e x a posição. Deste modo, quanto maior a concentração do medicamento, mais veloz a sua liberação difusiva. Em ensaios reais, no entanto, é comum haver a liberação do medicamento tanto por efeito da difusão quanto por degradação simultaneamente. Um modelamento que leve em conta também a hidrólise, portanto, será mais

acurado do que aqueles puramente difusivos. Também é importante considerar a resistência de superfície (HANSEN, 2013).

Na Figura 12 observa-se um exemplo da influência da concentração no perfil de liberação do medicamento Paclitaxel.

Figura 12 - Perfil de liberação de Paclitaxel (PTX) em função de sua concentração em PLGA



Fonte: Finkelstein et al. Local drug delivery via a coronary stent with programmable release pharmacokinetics. Circulation; 2003. (Adaptado)

Além da diferença de concentração, no entanto, a velocidade de difusão depende também do coeficiente de difusão. Este é dependente de uma série de fatores, como (NEOGI, 1996):

- 1 – Estrutura química do medicamento e do polímero
- 2 – Viscosidade de cada uma das substâncias puras
- 3 – Parâmetros de solubilidade
- 4 – Temperaturas de transição vítrea
- 5 – Grau de cristalinidade

6 - Temperatura

A solubilidade tem, portanto, um efeito duplo na difusão: além de influenciar o gradiente de concentração, é um indicador da interação polímero-medicamento. O grau de interação altera o coeficiente de difusão. Neste mecanismo de transporte, há dois requisitos para que uma molécula salte de uma posição a outra: deve haver lacunas nas redondezas e a molécula deve possuir energia suficiente para fazer a mudança de posição até a lacuna. A segunda etapa é fortemente dependente das interações polímero-soluto (WANG; WU; WANG, 2007).

Sendo assim, um dos pré-requisitos para o bom funcionamento da liberação do medicamento do *stent* é o ajuste dos parâmetros de solubilidade entre o polímero e a molécula do fármaco de modo a manter a concentração dentro da janela terapêutica.

3.3.4. Solubilidade

Para prever se um composto é solúvel em um solvente, podemos utilizar o conceito de parâmetro de solubilidade δ proposto por Hildebrand, que quantifica a densidade de energia de coesão. Segundo Hildebrand, podemos definir o parâmetro de solubilidade como (Equação 5) (ÖZDEMİR; GÜNER, 2007):

$$\delta = \left(\frac{\Delta E_v}{V_m} \right)^2 \quad (5)$$

Em que ΔE_v é a energia de vaporização e V_m o volume molar de mistura. Hildebrand mostrou também que duas substância tenderão à solubilidade quando o energia livre da mistura for mínima. Esta energia é determinada pela expressão (Equação 6) (BORDES et al., 2010):

$$E = \Delta H - V_m \varphi_1 \varphi_2 (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (6)$$

Em que ΔH é o calor de mistura e φ_1 e φ_2 a fração molar de cada substância da mistura. Disto, conclui-se que a energia será menor (portanto, a solubilidade maior) quanto mais próximos forem os valores δ_1 e δ_2 de cada par de substâncias.

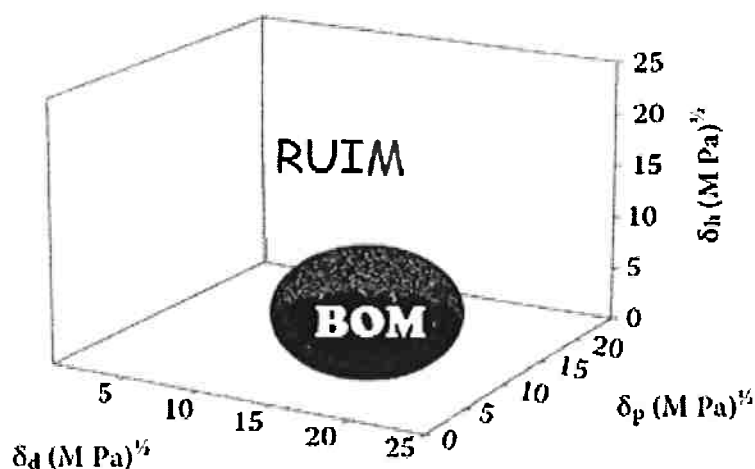
Posteriormente, este modelo foi refinado em 1967 por Hansen, subdividindo-se o parâmetro δ em três parcelas diferentes, δ_d, δ_p e δ_h , que estão associadas às contribuições por forças de Van der Waals, interações dipolo-dipolo e pontes de hidrogênio, respectivamente. Estes são chamados de parâmetros de solubilidade de Hansen e se relacionam segundo a equação (Equação 7) (BORDES et al., 2010):

$$\delta = \sqrt{\delta_p^2 + \delta_h^2 + \delta_d^2} \quad (7)$$

Estabelecendo então uma diferença máxima entre dois parâmetros de solubilidade e fazendo um gráfico tridimensional em que cada eixo representa um parâmetro de solubilidade de Hansen, podemos definir um espaço esférico no gráfico (espaço de Hansen) ao redor das coordenadas do parâmetro de um solvente para estimar quais substâncias serão dissolvidas. Se as coordenadas de parâmetro de solubilidade de um soluto estiverem contidas na esfera, os parâmetros são próximos entre si e provavelmente haverá solubilidade; se estiver fora da esfera, provavelmente não há solubilidade (Figura 13). O raio desta esfera tem o nome de raio de interação. Em relação aos polímeros, geralmente varia de 4 a 15 (MJ/m³)^{1/2} (VAN KREVELEN, D.W., NIJENHUIS, 2009).

É importante notar que este é um método aproximado e não são incomuns pares de substâncias que contradizem esta previsão (BORDES et al., 2010).

Figura 13 - Visualização tridimensional do espaço de Hansen. Os pares de substâncias cujos parâmetros de Hansen estiverem dentro de um raio R um do outro são solúveis



Fonte: Hansen. C. Hansen Solubility Parameters A User's Handbook. CRC Press; 2007. (Adaptado)

Esta abordagem, no entanto, tem a desvantagem de ser inconveniente para a visualização de cada valor dos parâmetro de Hansen, diagramas 3D são de difícil visualização em papel. Para evitar este problema, é preferível utilizar a representação 2D $\delta_h \times \delta_v$, definindo-se um parâmetro δ_v que incorpora δ_d e δ_p , segundo a expressão (Equação 8) (VAN KREVELEN, D.W. ,NIJENHUIS, 2009):

$$\delta_v = \sqrt{\delta_p^2 + \delta_d^2} \quad (8)$$

A solubilidade de um medicamento em um polímero é essencial para se garantir a incorporação do fármaco em um *stent* e a sua velocidade de difusão adequada. Trabalhos como o de *Madsen et al* fazem uma estimativa de farmacocinética utilizando estes parâmetros (MADSEN et al., 2015). O escopo do presente trabalho é estimar a solubilidade de alguns pares polímero-medicamento a fim de avaliar a correlação dos valores obtidos e a eficiência deles encontrada na literatura. Experimentalmente, os parâmetros de Hansen podem ser determinados por meio de extensos testes de inchamento com pares soluto-solvente, sendo portanto bastante conveniente o desenvolvimento de uma primeira abordagem de cunho simples e teórico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A estimativa de solubilidade entre polímeros e medicamentos será feito por meio do método de contribuição de grupos de Van Krevelen. O método de contribuição de grupos é uma ferramenta semi-empírica que calcula uma dada propriedade a partir do princípio da aditividade, isto é, que uma propriedade pode ser calculada pela soma individuais das contribuições de cada grupo da molécula (VAN KREVELEN, D.W. ,NIJENHUIS, 2009). Neste caso, as propriedades que desejam-se calcular são as forças de interação e a energia de coesão, a partir das quais são calculados os parâmetros de solubilidade de Hansen.

Genericamente, isto pode ser expresso pela relação (Equação 9):

$$F = \sum_{i=1}^{N_c} n_i F_i , \quad (9)$$

Em que F_i define a contribuição de um grupo e n_i o número de grupos presentes na molécula. Na Tabela 2 encontram-se os valores de contribuição para a função F dos grupos relevantes ao cálculo dos parâmetros de solubilidade de Hansen deste trabalho:

Tabela 2 - Contribuições de grupo para determinação dos parâmetros de Hansen

	$F_{di} \text{ (MJ/m}^3)^{1/2} / \text{m}^3$	$F_{pi} \text{ (MJ/m}^3)^{1/2} / \text{mol}$	$E_{hi} \text{ (J/m}^3)$
-CH ₂ -	270		
-CH ₃	420		
>C=	70		
=CH-	200		
-COO-	390	490	7000
-OH	210	500	20000
-O-	100	400	3000
>N-	20	800	5000
-NH-	160	210	3100
-CO-	290	770	2000
>CH-	200		
>C<	-70		
Anel	190		
Anel aromático (-O<)	1270	110	
Anel aromático (-O)	1430	110	

Fonte: Van Krevelen. D. W. Nijenhuis. K. Properties of Polymers - Their correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions. Elsevier Science; 2009.

A partir disso, são calculados os parâmetros de solubilidade de Hansen conforme as seguintes expressões que utilizam as funções da Tabela 2 (Equações 10, 11 e 12):

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V} \quad (10)$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V} \quad (11)$$

$$\delta_h = \frac{\sqrt{\sum E_{hi}}}{V} \quad (12)$$

V é o volume molar, e pode ser calculado pela expressão (Equação 13):

$$V = \frac{MM}{\rho} \quad (13)$$

Em que MM é a massa molar da molécula e ρ a densidade.

Por este método, serão calculados os parâmetros de solubilidade de Hansen das seguintes substâncias (Tabela 3):

Tabela 3 - Polímeros e medicamentos a terem seus parâmetros de solubilidade calculados

Polímero	Medicamento
PLA	Rutina
PCL	Quercetina
PGA	Everolimus
PEG	Sirolimus
	Zotarolimus
	Biolimus
	Paclitaxel

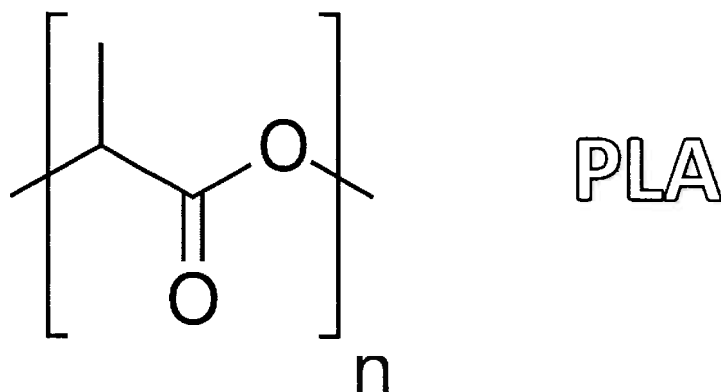
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir são apresentados os parâmetros de solubilidade calculados das substâncias estudadas (Tabelas 4 a 14). Os quatro polímeros, o Paclitaxel e os medicamentos tipo '*Limus*' são componentes bastante comuns na fabricação de *stents* e se encontram frequentemente em estudos.

A rutina e a quercetina, por outro lado, raramente estão presentes em estudos sobre *stents*. No entanto, segundo a literatura, ambos os fármacos possuem uma série de propriedades benéficas para tratamentos cardiovasculares, como a anti-inflamação e a antiproliferação (FORMICA; REGELSON, 1995). Por causa disso, seus parâmetros também serão calculados, a fim de se estudar a possibilidade da incorporação destes medicamentos em *stents*.

5.1. CÁLCULOS DOS PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE

Tabela 4 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do poli(ácido láctico)



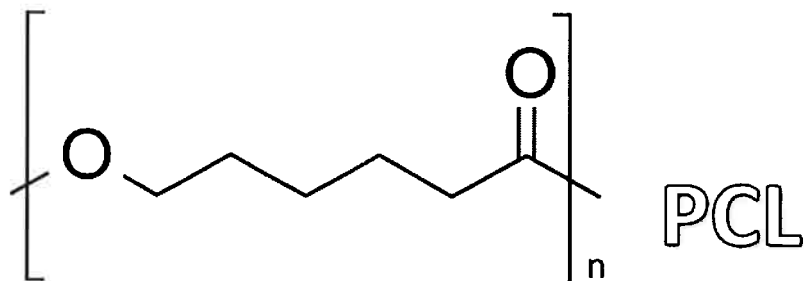
Número de Grupos	
-CH ₃	1
-COO-	1
>CH-	1

Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,24*
Massa Molar (g/mol)	72,06*
V (cm ³ /mol)	57,65

Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	17,52
δ _p	8,50
δ _h	11,02
δ _V	13,92
δ	22,37

*Fonte: <https://plastics.ulprospector.com/generics/34/c/t/polylactic-acid-pla-properties-processing>.
Acessado em 7 de novembro de 2017

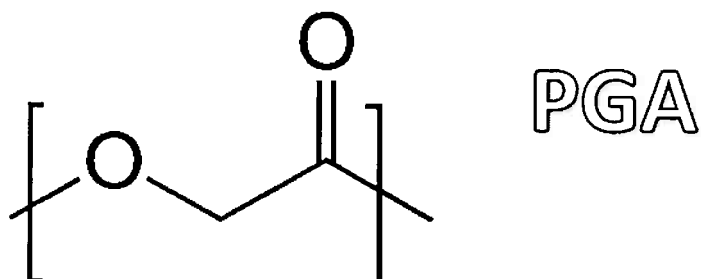
Tabela 5 Cálculo dos parâmetros de solubilidade da policaprolactona



Número de Grupos	
-CH ₂	5
-COO-	1
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,15*
Massa Molar (g/mol)	114,16*
V (cm ³ /mol)	99,7
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	17,45
δ _p	8,7
δ _h	7,08
δ _V	11,22
δ	20,75

*Fonte: <http://polymerdatabase.com/polymers/polycaprolactone.html>. Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 6 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do poli(ácido glicólico)



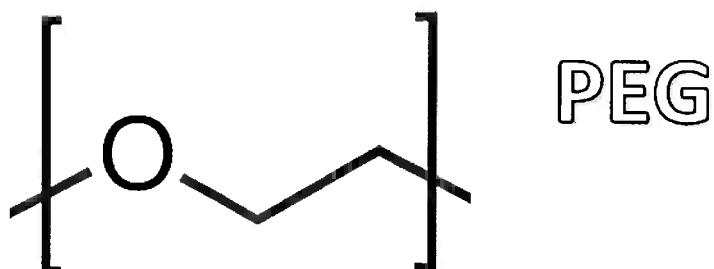
Número de Grupos	
CH ₂	1
-COO-	1

Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,55*
Massa Molar (g/mol)	58,04*
V (cm ³ /mol)	37,93

Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	17,39
δ _p	12,91
δ _h	13,58
δ _V	18,74
δ	25,57

*Fonte: <http://www.kureha.com/pdfs/Kureha-KUREDUX.pdf>. Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 7 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do polietilenoglicol

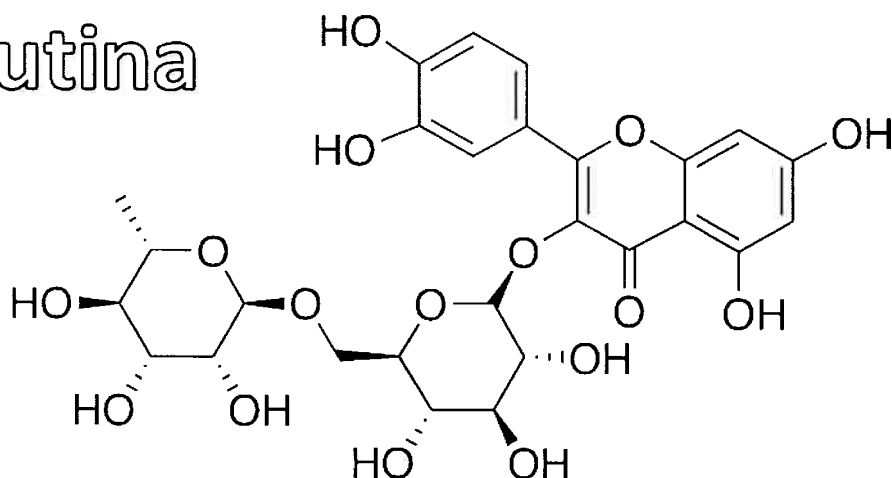


Número de Grupos	
CH ₂	2
-CO-	1
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,20*
Massa Molar (g/mol)	44,05*
V (cm ³ /mol)	36,10
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	17,43
δ _p	10,90
δ _h	9,04
δ _V	20,56
δ	22,46

*Fonte: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb2532268kske0010/pdf>. Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 8 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade da rutina

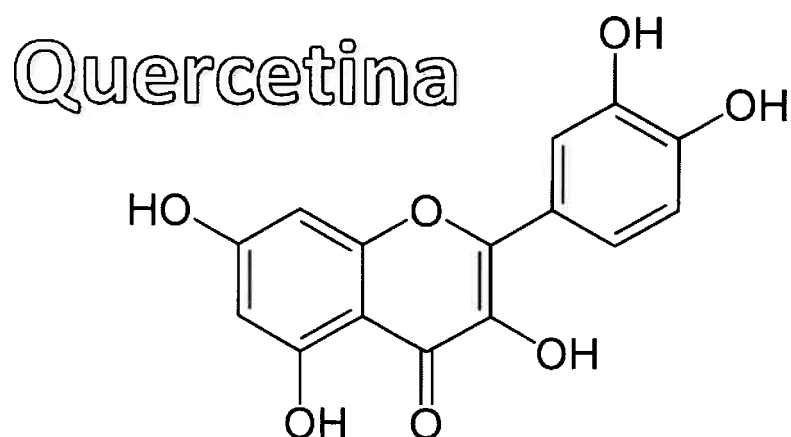
Rutina



Número de Grupos	
-CH ₂ -	1
-CH ₃ -	1
-OH	10
-O-	5
-CO-	1
Anel	3
Anel aromático (-O<)	2
>C=	2
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,80*
Massa Molar (g/mol)	610,520'
V (cm ³ /mol)	339,18
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	20,13
δ _p	16,05
δ _h	25,29
δ _V	29,95
δ	36,09

*Fonte: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444362.html>. Acessado em 7 de novembro de 2017

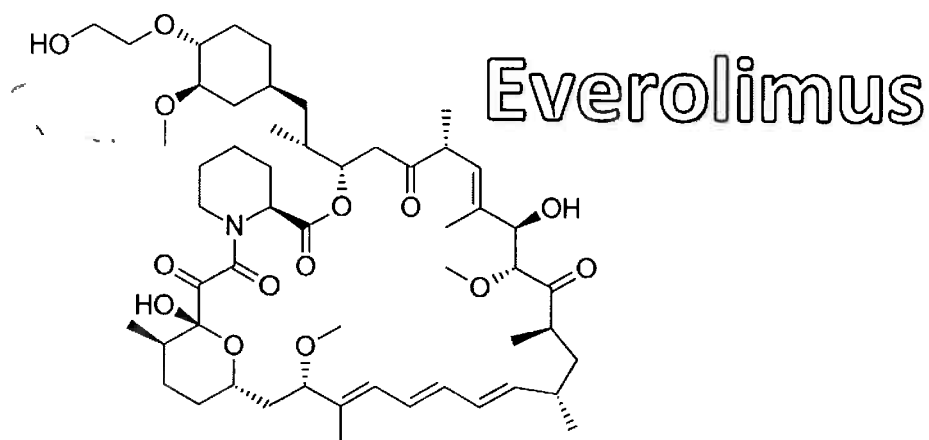
Tabela 9 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade da quercetina



Número de Grupos	
-OH	5
-O-	1
-CO-	1
Anel	1
Anel aromático (-O<)	2
>C=	2
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,80*
Massa Molar (g/mol)	302,24*
V (cm ³ /mol)	167,91
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δd	25,67
δp	15,81
δh	25,01
δV	29,59
δ	39,17

*Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343>. Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 10 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Everolimus

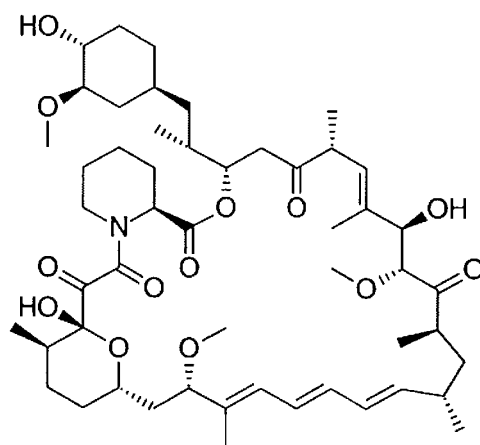


Número de Grupos	
-CH ₂ -	14
-CH ₃	10
-OH	3
-O-	7
>N-	1
-CO-	4
>CH-	14
>C<	1
Anel	3
>C=	1
=CH-	5
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,20*
Massa Molar (g/mol)	958,22*
V (cm ³ /mol)	798,52
Parâmetros de solubilidade calculado (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	18,61
δ _p	5,63
δ _h	10,85
δ _V	12,22
δ	22,27

*Fonte: https://www.chemsrc.com/en/cas/159351-69-6_1026729.html Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 11 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Sirolimus

Sirolimus

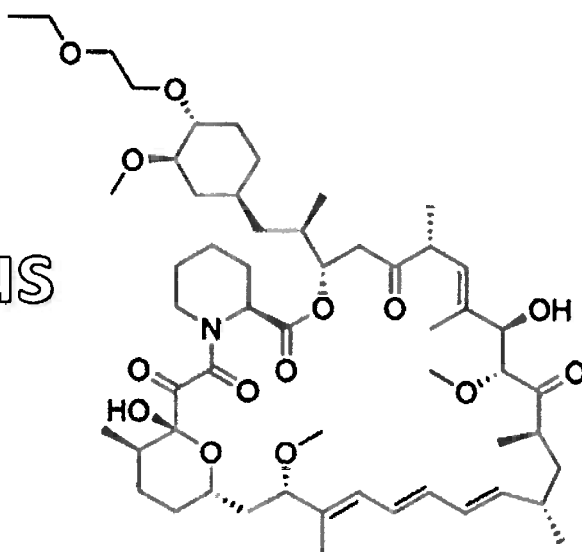


Número de Grupos	
-CH ₂ -	12
O	10
-OH	3
-O-	6
>N-	1
-CO-	4
>CH-	14
>C<	1
Anel	3
>C=	1
=CH-	5
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,20*
Massa Molar (g/mol)	914,19*
V (cm ³ /mol)	761,82
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	18,67
δ _p	5,59
δ _h	10,93
δ _V	12,28
δ	22,34

*Fonte: https://www.chemsrc.com/en/cas/53123-88-9_311098.html
 Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 12 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Biolimus

Biolimus

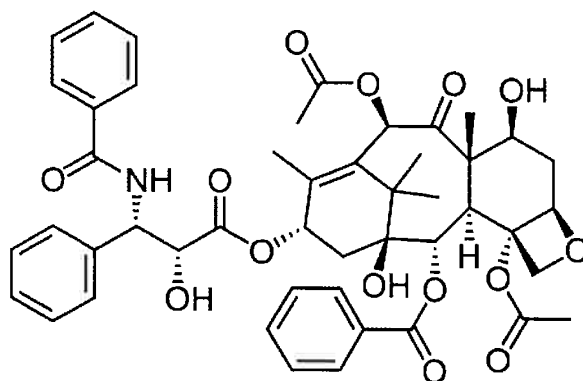


Número de Grupos	
-CH ₂ -	13
-CH ₃	11
-OH	2
-O-	7
>N-	1
-CO-	4
>CH-	14
>C<	1
Anel	3
>C=	1
=CH-	5
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,20*
Massa Molar (g/mol)	986,27*
V (cm ³ /mol)	821,89
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	18,00
δ _p	5,29
δ _h	9,48
δ _V	18,77
δ	21,03

*Fonte: https://www.chemsrc.com/en/cas/851536-75-9_21473.html Acessado em 7 de novembro 2017

Tabela 13 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Paclitaxel

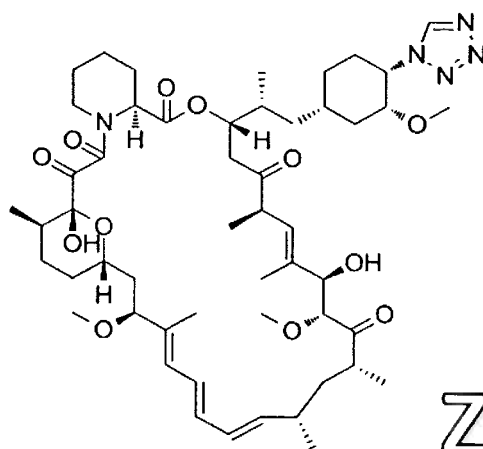
Paclitaxel



Número de Grupos	
-CH ₂ -	3
-CH ₃	5
-COO-	4
-OH	3
-O-	1
-CO-	2
>CH-	8
>C<	4
Anel	1
>C=	2
Aromático (-O)	3
-NH-	1
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,40*
Massa Molar (g/mol)	853,90*
V (cm ³ /mol)	609,93
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	19,16
δ _p	4,81
δ _h	12,68
δ _V	13,56
δ	23,48

*Fonte: https://www.chemsrc.com/en/cas/105454-04-4_452305.h
Acessado em 7 de novembro de 2017

Tabela 14 - Cálculo dos parâmetros de solubilidade do Zotarolimus



Zotarolimus

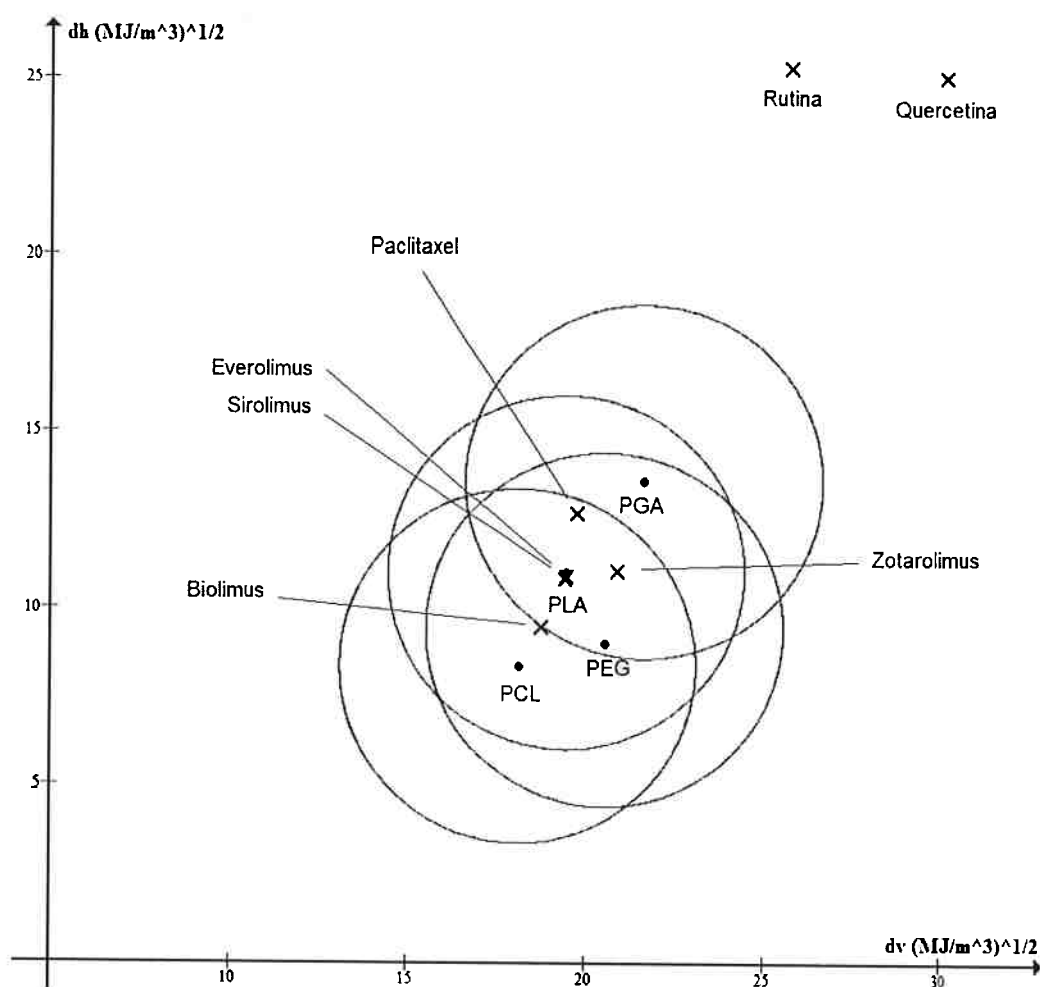
Número de Grupos	
-CH ₂ -	12
-CH ₃	10
-OH	2
-O-	6
>N-	5
-CO-	4
>CH-	14
>C<	1
Anel	4
>C=	1
=CH-	6
Propriedades	
Densidade(g/cm ³)	1,30*
Massa Molar (g/mol)	966,22*
V (cm ³ /mol)	743,25
Parâmetros de solubilidade calculados (MJ/m ³) ^{1/2}	
δ _d	19,48
δ _p	7,64
δ _h	11,06
δ _V	20,92
δ	23,67

*Fonte: https://www.chem.src.com/en/cas/221877-54-9_918878.html. Acessado em 7 de novembro de 2017

5.2. PREVISÃO DE SOLUBILIDADE E COMPARAÇÃO COM VALORES DA LITERATURA

A partir dos valores de parâmetros de solubilidade de Hansen calculados para as substâncias estudadas, são feitos os diagramas δ_v X δ_h incluindo os valores de todos os polímeros e medicamentos. A patente *WO 2005016396 A1*, que registra polímeros com liberação controlada de medicamentos, recomenda a utilização de um raio de interação $5(\text{MJ}/\text{m}^3)^{1/2}$ na ausência de dados experimentais que indiquem algum valor específico (KISHORE UDIPI ET AL, 2005).

Figura 14 – Diagrama δ_v X δ_h calculados; X: medicamento, ●: polímero



Fonte: Do autor

A Figura 14 mostra o mapa de solubilidade dos polímeros e medicamentos estudados com seus respectivos raios de interação. Os resultados de solubilidade previstos são apresentados na Tabela 15. Estes são compatíveis com as formulações de polímero-medicação frequentemente estudadas.

Tabela 15 - Previsão de miscibilidade de pares polímero-medicação

	PLA	PCL	PGA	PEG
Rutina	Não-Solúvel	Não-Solúvel	Não-Solúvel	Não-Solúvel
Quercetina	Não-Solúvel	Não-Solúvel	Não-Solúvel	Não-Solúvel
Everolimus	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Sirolimus	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Biolimus	Solúvel	Solúvel	Não-Solúvel	Solúvel
Zotarolimus	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Paclitaxel	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel

Os valores de parâmetros calculados são comparados com aqueles encontrados na literatura. Observa-se uma concordância bastante razoável na maioria dos valores, com um único ponto díspar, relativo ao PGA. Isto de modo geral corrobora a expectativa de uma precisão de pelo menos 90% em relação aos valores experimentais (VAN KREVELEN, D.W., NIJENHUIS, 2009). As diferenças são apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16 - Comparação entre os parâmetros de solubilidade calculados com aqueles da literatura obtidos experimentalmente

	δ_d calc	δ_d lit.	Erro	δ_p calc	δ_p lit.	Erro	δ_h calc	δ_h lit.	Erro	δ calc	δ lit.	Erro
PLA	17,5	17,5 ¹	0,0%	8,5	9,5 ¹	11%	11	7,3 ¹	34%	22,4	21,2 ¹	5,2%
PCL	17,5	17,7 ²	1,4%	4,9	6,2 ²	21%	8,4	7,8 ²	6,9%	20	20,3 ²	1,7%
PGA	17,4	17,1 ³	1,7%	12,9	8,2 ³	37%	13,6	7,9 ³	42%	25,6	20,5 ³	20%
PEG	17,4	17,8 ⁴	2,3%	10,9	11,1 ⁴	1,8%	9,0	9,1 ⁴	1,1%	22,4	22,9 ⁴	2,2%
Rutina	20,1	19,3 ⁵	4,2%	16,1	16,1 ⁵	0,3%	25,3	25,4 ⁵	0,4%	36,1	35,7 ⁵	1,0%
Quercetina	25,7	23,0 ⁵	10%	15,8	15,8 ⁵	0,1%	25,0	25,0 ⁵	0,0%	39,2	37,5 ⁵	4,4%

Tabela 16 (cont.) - Comparação entre os parâmetros de solubilidade calculados e aqueles da literatura obtidos experimentalmente

Everolimus	5,6	-	-	5,6	-	-	10,8	-	-	22,3	-	-
Sirolimus	5,6	-	-	5,6	-	-	10,9	-	-	22,3	21,5 ⁶	3,8%
Biolimus	5,2	-	-	5,2	-	-	9,4	-	-	21,0	-	-
Zotarolimus	7,6	-	-	7,6	-	-	11,0	-	-	23,6	-	-
Paclitaxel	19,2	18,0 ⁷	6,1%	4,8	6,6 ⁷	27%	12,7	9,8 ⁷	23%	23,5	21,5 ⁷	8,3%

Fontes: ¹(SATO et al., 2013) ²(BORDES et al., 2010) ³(TANG et al., 2015) ⁴(THAKRAL, 2013)
⁵(GAO, 2014) ⁶(FORREST et al., 2006) ⁷<https://www.hansen-solubility.com/HSP-examples/dna.php>.
 Acessado em 10 de novembro de 2017

Embora não tenham sido encontrados na literatura todos os valores de parâmetros relativos aos medicamentos do tipo ‘-*Limus*’, os seus valores calculados são bastante próximos aos parâmetros do Sirolimus. Em relação a este, observa-se que o valor calculado de δ tem um erro de apenas 3,8% em relação ao valor da literatura. Sendo assim, é razoável supor que os valores calculados em todos os ‘-*Limus*’ condizem com os valores reais.

O método de contribuição de grupo, portanto, parece fornecer boas aproximações de valores de parâmetros de solubilidade, já que prevê os pares polímero-medicamento utilizados com frequência. Em estudo de teste de inchamento pelo grupo de *Bordes et al*, envolvendo 98 solutos, foi reportado um acerto de 76% das previsões pelo método de Van Krevelen (BORDES et al., 2010).

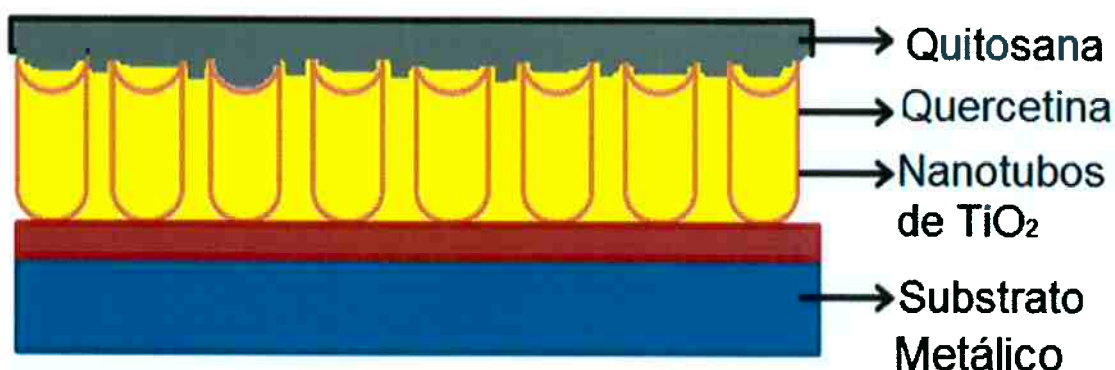
5.3. RUTINA E QUERCETINA

Observando o mapa de solubilidade (Figura 14) nota-se que há dois pontos distantes dos raios de interação dos polímeros estudados, relativos à quercetina e à rutina. Ambos possuem estrutura molecular semelhante, sendo esperado que tivessem, portanto, parâmetros de solubilidade também semelhantes.

Isto indica que haveria uma grande dificuldade em carregar um *stent* com estas substâncias, apesar de possuírem os efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios desejados. Espera-se que em um experimento em que se fizesse a tentativa de combinar os poliésteres comuns com quercetina, o perfil de liberação seria excessivamente veloz, se esgotando antes do que o tempo mínimo necessário para gerar os efeitos desejados.

Na literatura, de fato encontram-se poucos artigos utilizando estas substâncias como medicamento em *stents*. *Mohan et al*, por exemplo, desenvolveram um dispositivo de liberação de quercetina em que optou-se pela utilização de nanotubos de óxido de titânio para o carregamento (MOHAN; ANANDAN; RAJENDRAN, 2016).

Figura 15 - Esquema de dispositivo de liberação de quercetina e quitosana com nanotubos de TiO_2



Fonte: MOHAN. L et al. Drug release characteristics of quercetin-loaded TiO_2 nanotubes coated with chitosan. International journal of biological macromolecules; 2016. (Adaptado)

Embora a incorporação da quercetina não pareça ser possível nos poliésteres mais comuns e no PEG, há combinações de polímeros que podem permitir um perfil de liberação de medicamento desejável. *Kleinedler et al* buscaram possibilitar esta incorporação por meio do poli(estireno-isobutileno-estireno). Este polímero não apresenta característica de biodegradação ou efeito memória significativos. Além da seleção do polímero, outra estratégia foi combinar a quercetina com o resveratrol, que possuem juntos efeitos sinérgicos na cura da artéria. Isto permite que haja um carregamento em uma concentração menor à necessária apenas com a quercetina para se atingir a janela terapêutica (KLEINEDLER et al., 2011).

Logo, os resultados obtidos, apesar de indicarem a insolubilidade em poliésteres e no PEG, não impossibilitam o desenvolvimento de *stents* baseados em quercetina ou rutina.

5.4. PARÂMETROS DE SOLUBILIDADE E TAXA DE LIBERAÇÃO DE MEDICAMENTO

A literatura descreve que há uma relação entre os parâmetros de solubilidade e a taxa de difusão (HANSEN, C., 2013). Nesta seção os parâmetros calculados serão confrontados com dados de liberação da literatura. Faz-se a hipótese de que quanto maior a diferença entre os parâmetros de solubilidade, menor a interação entre as substâncias, o que deve influenciar o perfil de liberação de um par polímero-medicamento.

Papafaklis et al estudou as taxas de liberação *in vitro* em dispositivos equivalentes fabricados em três materiais diferentes: PLGA (proporção PLA/PGA 53:47), PLGA/PEG (Proporção 90:10) e PCL puro (PAPAFAKLIS et al., 2012). A curva de liberação de medicamentos é apresentada na Figura 16.

Observa-se que a taxa de liberação de Paclitaxel é significativamente maior para o PCL comparado ao PLGA, sendo o PLGA/PEG os valores intermediários. No

stent de PCL, todo o medicamento é esgotado em cerca de 30 dias, enquanto o medicamento no PLGA se esgota em cerca de 60 dias.

Avaliando o diagrama de parâmetros de solubilidade (Tabela 14), observa-se que o ponto relativo ao Paclitaxel está mais próximo dos centros do PLA e do PGA, quando comparado ao centro do PCL. O mapa, portanto, sugere que a interação PLGA-Paclitaxel é mais intensa do que a PCL-Paclitaxel.

O método de contribuição de grupo de Van Krevelen não prevê o parâmetro de solubilidade de copolímeros. Uma estimativa de seus valores foi realizada por meio do princípio da aditividade, segundo a expressão: (Equações 14):

$$\delta_{iT} = f_1 \cdot \delta_{i1} + f_2 \cdot \delta_{i2} \quad (14)$$

Em que f_j é a fração mássica de cada segmento diferente do polímero e δ_{ij} o parâmetro de solubilidade correspondente ao polímero puro com este segmento.

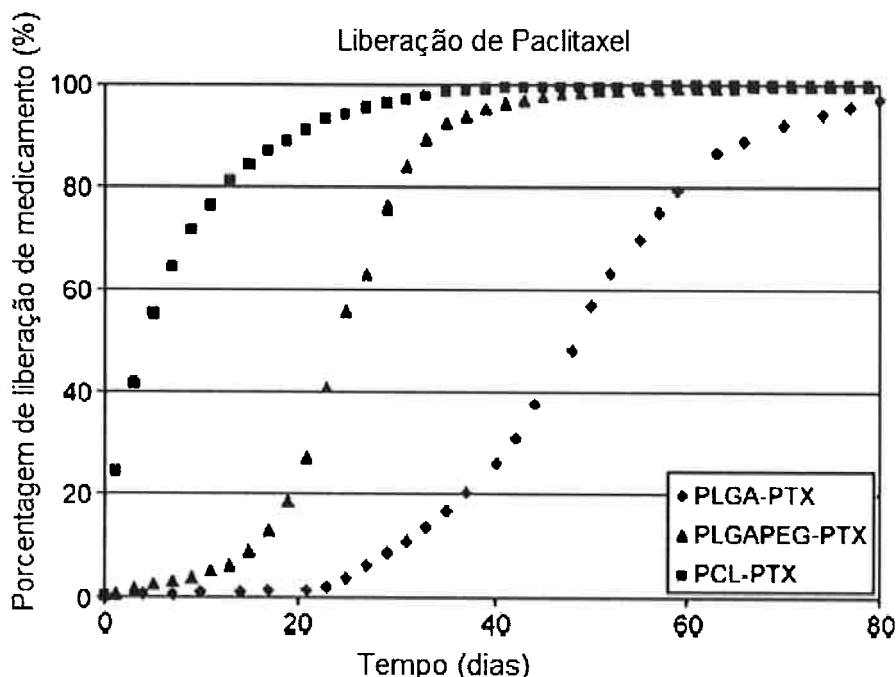
Esta metodologia foi realizada por Schenderlein et al para a estimativa dos parâmetros do PLGA, obtendo-se uma aproximação razoável (diferença menor do que $1,5 \text{ (MJ/m}^3)^{0,5}$) em relação ao valor experimental por teste de inchamento (SCHENDERLEIN; LÜCK; MÜLLER, 2004).

A partir disto, as diferenças de parâmetros de solubilidade de Hansen entre os polímeros e o medicamento são calculadas (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação entre as diferenças de parâmetros de solubilidade dos pares PLGA-PTX, PLGA/PEG – PTX e PCL-PTX (PTX - Paclitaxel) $(\text{MJ/m}^3)^{0,5}$

	PLGA-PTX	PLGA/PEG-PTX	PCL-PTX
$\Delta \delta_d$	1,7	1,7	1,5
$\Delta \delta_p$	5,8	5,8	1,4
$\Delta \delta_h$	0,5	0,8	4,9
$\Delta \delta$	0,4	0,3	3,2

Figura 16 - Taxa de liberação de Paclitaxel (PTX) em stents de PLGA 53:47, PLGA/PEG 90:10 e PCL



Fonte: Lao, L. Adjustable paclitaxel release kinetics and its efficacy to inhibit smooth muscle cells proliferation. *Journal of Controlled Release*; 2008. (Adaptado)

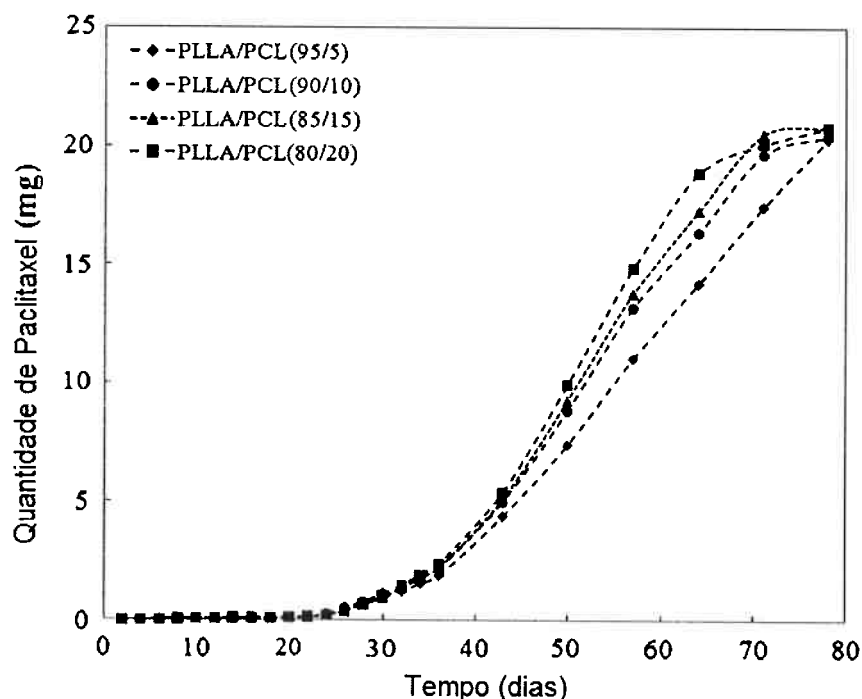
Observando a Tabela 17, vê-se que as diferenças de parâmetros de solubilidade global para o par PLGA-Paclitaxel de fato é significativamente menor do que para o par PCL-Paclitaxel. Isto deve indicar que as moléculas de Paclitaxel se movem com mais facilidade entre as cadeias de PCL do que de PLGA, explicando o seu perfil de liberação íngreme. Este perfil também sugere que o mecanismo principal na liberação em PCL é a difusão desde o início (LAO; VENKATRAMAN, 2008).

Comparando o PLGA/PEG com o PLGA puro, no entanto, vê-se que a diferença de parâmetro de solubilidade global é pequena, sugerindo que o grau de interação dos dois polímeros com o Paclitaxel é similar. Apesar disso, o polímero contendo o PEG tem um perfil de liberação mais veloz. Isso indica que o PEG adicionado gera efeitos que vão além da alteração da intensidade de interação polímero-medicação. A diferença de comportamento pode ser explicada pelo fato de o PEG ter caráter hidrofílico, em oposição ao PLGA. Isso gera uma maior

absorção de água no polímero, o que faz com que a velocidade de hidrólise aumente e o período inicial até a liberação seja mais curto (LAO; VENKATRAMAN, 2008).

O grupo de *Can et al.* analisou as diferenças de perfil de liberação *in vitro* de 21 mg de Paclitaxel para diferentes misturas PLLA/PCL. Neste experimento, são medidas as quantidades de Paclitaxel liberadas ao longo do tempo para *stents* feitos com proporções PLLA e PCL 95/5, 90/10, 85/15 e 80/20. Observam-se no resultados que há um aumento na taxa de liberação quanto maior é o conteúdo de PCL (Figura 17) (CAN et al., 2011). A Tabela 18 mostra os cálculos de diferenças de parâmetros de solubilidade dos pares (PLLA/PCL)-PTX utilizando o princípio da aditividade para a mistura PLLA/PCL.

Figura 17 - Liberação de Paclitaxel em misturas PLLA/PCL com diversas proporções



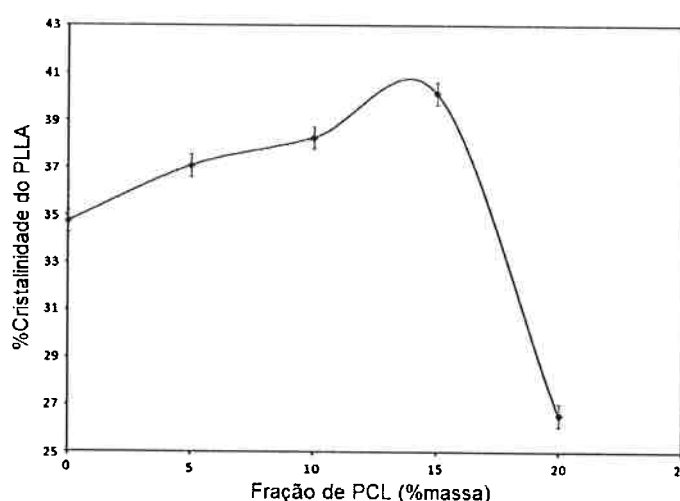
Fonte: Can et al. Investigation of PLLA/PCL Blends and Paclitaxel Release Profiles. AAPS PharmSciTech; 2011. (Adaptado)

Tabela 18 - Comparação entre valores de parâmetros de solubilidade das misturas PLA/PCL e PTX (Paclitaxel) $(\text{MJ}/\text{m}^3)^{0,5}$

	(PLLA/PCL (95/5))-PTX	(PLLA/PCL (90/10))-PTX	(PLLA/PCL (85/15))-PTX	(PLLA/PCL (80/20))-PTX
$\Delta \delta_d$	1,7	1,7	1,7	1,7
$\Delta \delta_p$	3,5	3,3	3,1	3
$\Delta \delta_h$	1,8	1,9	2,1	2,2
$\Delta \delta$	1,2	1,3	1,5	1,6

O aumento da fração de PCL no polímero está relacionado a um aumento de diferenças de parâmetro global de solubilidade. Isto indica que deve haver também um decréscimo na intensidade de interação. Além deste efeito, a adição de frações de PCL está associada à alteração do grau de cristalização (Figura 18). Em relação à fase cristalina, a fase amorfa de um polímero possui mais lacunas por onde o medicamento pode se difundir. Deste modo, quando diminui-se o grau de cristalinidade, a taxa de difusão tende a aumentar (CAN et al., 2011).

Figura 18 - Influência no grau de cristalinidade do PLLA com a alteração da fração de PCL



Fonte: Can et al. Investigation of PLLA/PCL Blends and Paclitaxel Release Profiles. AAPS PharmSciTech; 2011. (Adaptado)

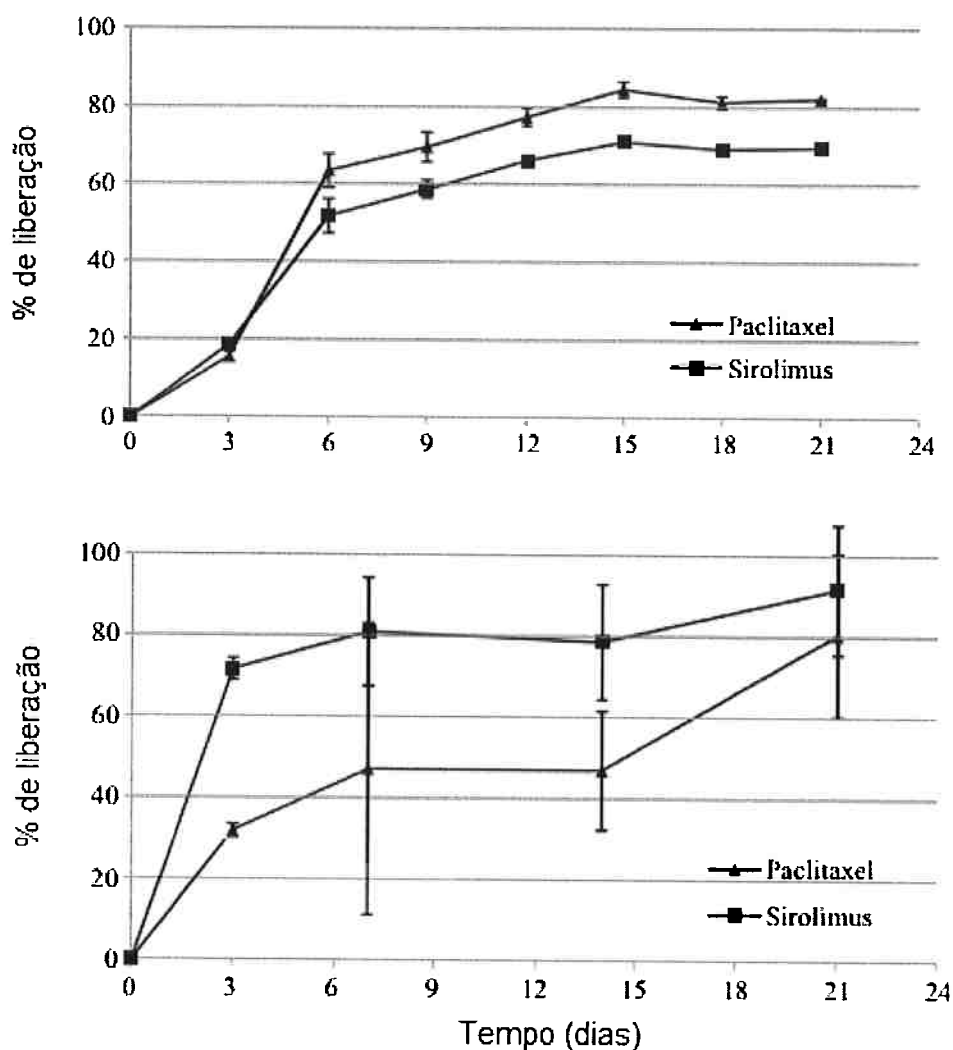
Observando-se as diferenças de interação e a curva de influência na cristalinidade, adicionando-se até a fração de 15% de PCL, estes dois efeitos andam em direções contrárias. Nesta faixa de mistura, há um aumento de cristalinidade ao mesmo tempo em que há uma diminuição no grau de interação. Nota-se que com uma fração de PCL maior do que 15%, no entanto, o grau de cristalinidade volta a decrescer e os dois efeitos andam no sentido de aumentar a taxa de liberação difusiva. Ainda um terceiro efeito do aumento da fração de PCL é o aumento da taxa de degradação, devido à facilitação do contato da água com o PLLA amorfo (CAN et al., 2011). Na Figura 17, observa-se que a diferença de inclinação entre as curvas de PLLA/PCL (90/10) e PLLA (85/15) é bem sutil, enquanto a diferença de inclinação das curvas PLLA/PCL (85/15) e PLLA/PCL (80/20) é mais significativa.

O grupo de *Ma et al* avaliou a liberação *in vitro* e *in vivo* de dois medicamentos diferentes em um *stent* de PLGA (Proporção PLA/PGA 65:35). Os fármacos são carregados na proporção 50:50 em massa. Utilizando o princípio da aditividade, são calculadas as diferenças de parâmetro de solubilidade entre o PLGA e cada um dos dois fármacos (Tabela 19). A Figura 19 mostra os perfis de liberação de ambos os medicamentos em ensaios *in vitro* e *in vivo* (MA et al., 2011).

Tabela 19 - Diferenças de parâmetros de solubilidade calculados entre droga e medicamento para os pares PLGA-Sirolimus e PLGA-Paclitaxel (MJ/m^3)^{0,5}

	PLGA-Sirolimus	PLGA-Paclitaxel
$\Delta \delta_d$	1,2	1,7
$\Delta \delta_p$	4,5	5,2
$\Delta \delta_h$	1,0	0,8
$\Delta \delta$	1,2	0,0

Figura 19 - Taxa de liberação de Paclitaxel e Sirolimus para um *stent* de PLGA (Proporção PLA/PGA 65:35) *in vitro* (cima) e *in vivo* (baixo)



Fonte: Ma et al. Paclitaxel/sirolimus combination coated drug-eluting stent: In vitro and in vivo drug release studies. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; 2011. (Adaptado)

Nos perfis *in vitro*, as curvas de liberação são bastante similares. No entanto, a menor porcentagem final de liberação do Sirolimus sugere que sua interação com o PLGA é mais intensa do que a interação PLGA-Paclitaxel. Isto contradiz as diferenças de parâmetros calculadas. Utilizando valores da literatura para o PLGA (Tabela 20), no entanto, as diferenças sugerem que a interação PLGA-Sirolimus é mais intensa do que a interação PLGA-Paclitaxel. Esta diferença pode ser explicada

ou por erros no método de contribuição de grupos, ou por erros na hipótese do princípio de aditividade.

Tabela 20 - Diferenças de parâmetros de solubilidade da literatura entre droga e medicamento para os pares PLGA-Sirolimus e PLGA-Paclitaxel

	PLGA-Sirolimus	PLGA-Paclitaxel
$\Delta \delta_d$	1,3	1,8
$\Delta \delta_p$	3,5	4,2
$\Delta \delta_h$	3,4	5,2
$\Delta \delta$	1,4	2,5

Também pode ser notado que entre os processos *in vitro* e *in vivo* há uma inversão das velocidades de liberação, o Paclitaxel tem uma liberação mais lenta *in vivo* e mais veloz *in vitro*, quando comparado com o Sirolimus. Isto evidencia a dificuldade de se reproduzirem as condições da artéria *in vivo*, há diferenças de perfil de cisalhamento, pH e ambiente químico que não são perfeitamente simulados *in vitro* e que a mera comparação de parâmetros não é capaz de prever (MA et al., 2011).

Segundo a literatura, há uma relação direta entre os parâmetros de solubilidade de Hansen e taxas de difusão no caso de moléculas pequenas e em situações de equilíbrio (HANSEN, 2013). No entanto, medicamentos geralmente são moléculas grandes, de modo que é necessário abranger mais variáveis para o modelamento adequado de liberação. Há uma grande variedade de fatores envolvidos na fabricação de um *stent* e na sua interação com a artéria.

O confronto dos cálculos com os dados da literatura mostrou que os parâmetros de Hansen são uma orientação útil para o estudo qualitativo da interação polímero-medicação e seu efeito no transporte de fármaco, mas não são suficientes para boa parte das previsões. Aspectos de resistência de superfície, grau de cristalinidade, perfil de cisalhamento do sangue no *stent* ou formação de grupos ácidos na degradação, por exemplo, tornam os mecanismos de farmacocinética significativamente mais complexos.

6. CONCLUSÕES

Stents são dispositivos extremamente úteis no combate a doenças cardiovasculares e há um grande potencial no desenvolvimento de novas fórmulas e tecnologias. Sua formulação é bastante complexa e requer o acoplamento simultâneo de uma série de características para se obter os efeitos curativos desejados.

O método de contribuição de grupo de Van Krevelen é uma ferramenta bastante conveniente para avaliar a miscibilidade de um par polímero-medicamento e deve ser utilizado como uma primeira abordagem no desenvolvimento de novos *stents*. Por meio dele, verificou-se que a utilização de rutina e quercetina em endopróteses requer estratégias não usuais, uma vez que a solubilidade nos polímeros comuns em *stents* é limitada. Além disso, o uso dos parâmetros de solubilidade para a avaliação de liberação de medicamento é uma orientação útil, porém não é suficiente. Outros mecanismos precisam ser estudados em conjunto para um modelamento completo.

Em estudos futuros, seria interessante avaliar a farmacocinética para diferentes polímero e medicamentos relacionando-a com, além dos parâmetros de solubilidade, os mecanismos de biodegradação, os efeitos do pH ou o efeito da massa molar. Também seria interessante avaliar como as alterações de formulação com fins farmacocinéticos alteram as propriedades de efeito memória. Por fim, convém verificar se o princípio da aditividade para o cálculo de parâmetros de solubilidade se estende com boa concordância para outros polímeros não puros além do PLGA.

7. REFERÊNCIAS

- AN, J. et al. Biodegradability, cellular compatibility and cell infiltration of poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) in comparison with poly(ϵ -caprolactone) and poly(lactide-co-glycolide). **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 30, n. 2, p. 209–221, 2015.
- BALK, M. et al. Recent Advances in Degradable Lactide-Based Shape-Memory Polymers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2016.
- BORDES, C. et al. Determination of poly(ϵ -caprolactone) solubility parameters: Application to solvent substitution in a microencapsulation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 383, n. 1–2, p. 236–243, 2010.
- CAMENZIND, E. Stent Thrombosis Late After Implantation of First-Generation. **Circulation** p. 1440–1455, 2007.
- CAN, E. et al. Investigation of PLLA/PCL Blends and Paclitaxel Release Profiles. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, p. 1442–1453, 2011.
- DA LUZ, P. L.; LAURINDO, F. R. M.; CHAGAS, A. C. P. **Endotélio e doenças cardiovasculares**, 2005.
- FERREIRA, J. A. et al. The influence of atherosclerotic plaques on the pharmacokinetics of a drug eluted from bioabsorbable stents. **Mathematical Biosciences**, v. 283, p. 71–83, 2017.
- FORMICA, J. V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 12, p. 1061–1080, 1995.
- FORREST, M. L. et al. Lipophilic prodrugs of Hsp90 inhibitor geldanamycin for nanoencapsulation in poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone) micelles. **Journal of Controlled Release**, v. 116, n. 2 SPEC. ISS., p. 139–149, 2006.

- GAO, J. Using Hansen Solubility Parameters (Hsps) To Develop Antioxidant-Packaging Film To Achieve Controlled Release. 2014.
- GARG, S.; SERRUYS, P. W. Coronary stents: Current status. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 10 SUPPL., p. S1–S42, 2010a.
- GARG, S.; SERRUYS, P. W. Coronary stents: Looking forward. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 10 SUPPL., p. S43–S78, 2010b.
- HAGER, M. D. et al. Shape memory polymers: Past, present and future developments. **Progress in Polymer Science**, v. 49, p. 3–33, 2015.
- HAN, Y. et al. Safety and Efficacy of Biodegradable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stents in "Real-World" Practice. 18-Month Clinical and 9-Month Angiographic Outcomes. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 2, n. 4, p. 303–309, 2009.
- HANSEN, C. M. Hansen Solubility Parameters A User's Handbook. **CRC Press**. 2007
- KARGER-KOCSIS, D. R. Æ. J. Recent advances in shape memory polymers and composites : a review. p. 254–269, 2008.
- KISHORE UDIPI ET AL. Biocompatible controlled release coatings for medical devices and related methods, 2005.
- KLEINEDLER, J. J. et al. Synergistic effect of resveratrol and quercetin released from drug-eluting polymer coatings for endovascular devices. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 99 B, n. 2, p. 266–275, 2011.
- LAO, L. L.; VENKATRAMAN, S. S. Adjustable paclitaxel release kinetics and its efficacy to inhibit smooth muscle cells proliferation. **Journal of Controlled Release**, v. 130, n. 1, p. 9–14, 2008.
- LEE, W.; MEERE, M. Modelling chemistry and biology after implantation of a drug-eluting stent. Part i: drug transport **Tuoi Vo**. v. 14, n. 2, p. 491–509, 2017.

LENDLEIN, A. Light-induced shape-memory polymers. **Nature**. v. 434, n. April, p. 695–697, 2005.

LENDLEIN, A.; KELCH, S. Shape-Memory Effect. **Angewandte Chemie** 2002.

LEWIS, C. L.; DELL, E. M. A review of shape memory polymers bearing reversible binding groups. **Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics**, p. 1340–1364, 2016.

MA, X. et al. Paclitaxel/sirolimus combination coated drug-eluting stent: In vitro and in vivo drug release studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, n. 4, p. 807–811, 2011.

MADSEN, C. G. et al. Simple measurements for prediction of drug release from polymer matrices - Solubility parameters and intrinsic viscosity. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 92, p. 1–7, 2015.

MANI, G. et al. Coronary stents: A materials perspective. **Biomaterials**, v. 28, n. 9, p. 1689–1710, 2007.

MCGINTY, S. A decade of modelling drug release from arterial stents. **Mathematical Biosciences**, v. 257, p. 80–90, 2014.

MCGINTY, S. et al. Does anisotropy promote spatial uniformity of stent-delivered drug distribution in arterial tissue. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 90, p. 266–279, 2015.

MICHAEL, C. et al. Unconstrained recovery characterization of shape-memory polymer networks for cardiovascular applications. v. 28, p. 2255–2263, 2007.

MOHAN, L.; ANANDAN, C.; RAJENDRAN, N. Drug release characteristics of quercetin-loaded TiO nanotubes coated with chitosan. **International journal of biological macromolecules**, v. 93, p. 4–9, 2016.

NAGHIPOOR, J.; RABCZUK, T. A mechanistic model for drug release from PLGA-based drug eluting stent: A computational study. **Computers in Biology and Medicine**, v. 90, n. September, p. 15–22, 2017.

- NEOGI, P. Diffusion in Polymers. **Marcel Dekker Inc**; 1996.
- ÖZDEMİR, C.; GÜNER, A. Solubility profiles of poly(ethylene glycol)/solvent systems, I: Qualitative comparison of solubility parameter approaches. **European Polymer Journal**, v. 43, n. 7, p. 3068–3093, 2007.
- PAGIDIPATI, N. J.; GAZIANO, T. A. Estimating Deaths From Cardiovascular Disease : A Review of Global Methodologies of Mortality Measurement. p. 749–756, 2013.
- PAPAFAKLIS, M. I. et al. Drug-eluting stent restenosis: Effect of drug type, release kinetics, hemodynamics and coating strategy. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 134, n. 1, p. 43–53, 2012.
- PARK, S. A. et al. In vivo evaluation and characterization of a bio-absorbable drug-coated stent fabricated using a 3D-printing system. **Materials Letters**, v. 141, p. 355–358, 2015.
- SATO, S. et al. Effects of various liquid organic solvents on solvent-induced crystallization of amorphous poly(lactic acid) film. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 129, n. 3, p. 1607–1617, 2013.
- SCHENDERLEIN, S.; LÜCK, M.; MÜLLER, B. W. Partial solubility parameters of poly(D,L-lactide-co-glycolide). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 286, n. 1–2, p. 19–26, 2004.
- SERRANO, M. C.; AMEER, G. A. Recent insights into the biomedical applications of shape-memory polymers. **Macromolecular Bioscience**, v. 12, n. 9, p. 1156–1171, 2012.
- SERRUYS, P. W. et al. Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 2, p. 136–146, 2010.
- STROHBACH, A.; BUSCH, R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, p. 1–11, 2015.

TANG, S. et al. Hansen solubility parameters of polyglycolic acid and interaction parameters between polyglycolic acid and solvents. **European Polymer Journal**, v. 72, p. 83–88, 2015.

THAKRAL, S. Prediction of Drug–Polymer Miscibility through the use of Solubility Parameter based Flory–Huggins Interaction Parameter and the Experimental Validation: PEG as Model Polymer. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 3, n. 2, p. 26–33, 2013.

VAN KREVELEN, D.W. ,NIJENHUIS, K. TE. Properties of Polymers - Their correlation with Chemical Structure; their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions, 4th Edition. **Elsevier Press**. 2009.

VERHEYE, S. et al. The GENESIS (Randomized, Multicenter Study of the Pimecrolimus-Eluting and Pimecrolimus/Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System in Patients with De Novo Lesions of the Native Coronary Arteries) Trial. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 2, n. 3, p. 205–214, 2009.

WANG, C. Y.; WU, Y. H.; WANG, D. M. Effect of drug-polymer interaction on drug diffusion through polymeric membranes. **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 27, n. 1, p. 35–40, 2007.

WANG, Y. Method of Treating Poly(L-Lactide) Stent with Tunable Degradation Rate. **Patente US2016/0101222 A1**; 2016.

WASEDA, K. et al. Intravascular Ultrasound Results From the ENDEAVOR IV Trial. Randomized Comparison Between Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. **JACC: Cardiovascular Interventions**, v. 2, n. 8, p. 779–784, 2009.

WISCHKE, C. et al. Evaluation of a degradable shape-memory polymer network as matrix for controlled drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 138, n. 3, p. 243–250, 2009.

WONG, Y. S. et al. Shape memory in un-cross-linked biodegradable polymers. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 19, n. 2, p. 175–191, 2008.

YANG, C.-S. et al. Thermo-Induced Shape-Memory {PEG}-{PCL} Copolymer as a Dual-Drug-Eluting Biodegradable Stent. **{ACS} Appl. Mater. Interfaces**, v. 5, n. 21, p. 10985–10994, 2013.

ZHANG, Y.-J. et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. **Heart**, v. 101, n. 4, p. 271–278, 2015.

ZHU, X.; BRAATZ, R. D. Modeling and Analysis of Drug-Eluting Stents With Biodegradable PLGA Coating: Consequences on Intravascular Drug Delivery. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 136, n. 11, p. 111004, 2014.

ZHU, X. D. Modeling Intravascular Delivery from Drug-Eluting Stents with Biodurable Coating: Investigation of Anisotropic Vascular Drug Diffusivity and Arterial Drug Distribution. n. 5, p. 213–223, 2014.